

COVID 19 HASTALIĞI NEDİR ?

Uzm. Dr. Melike ARABACI, Uzm. Dr. Kürşad AKKAYA

ETKEN

Coronaviridae ailesindeki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan Coronavirüsler, tek sarmallı, pozitif polariteli zarflı RNA virüsleridir. Orthocoronavirinae alt ailesi içinde, CoV'lerin genomu yaklaşık 26-32 kb büyüklük ile RNA virüsü için bilinen en büyük genoma sahiptir. Genomun büyük olması, virüsün replikasyon sırasında konak hücreye daha az bağımlı olmasına yol açmaktadır. Virüs, elektron mikroskopu görüntüsünde, membranından uzanan sivri uçların taça (latince: corona) benzemesi nedeniyle bu virüsler corona virüs (taçlı virüs) ismini almıştır (1).

Corona Virüs dört ana yapısal protein içerir. Bunlar; Nükleokapsid (N), zarf (envelope; E), membran (M) ve çubuksu çıkıntılar (spike; S) şeklindedir (2).

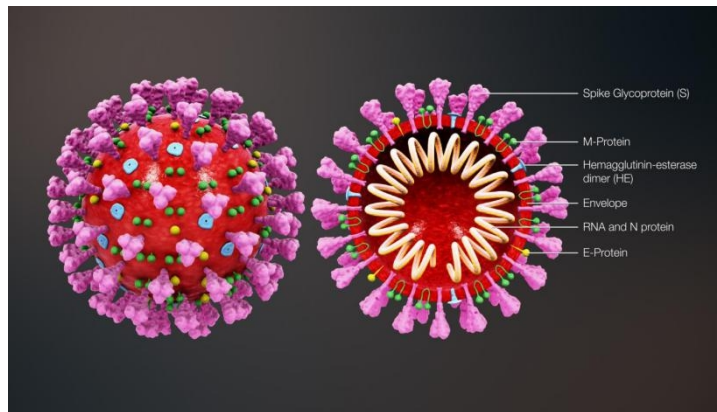
S proteini; virüs yüzeyinde, viral zarfın üzerinde çıkıntılar şeklinde olup, reseptöre bağlanma ve membran füzyonu ile virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır.

M proteini; N protein ile birlikte virüs oluşumu ve salınımında çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Virionların hücre içerisinde tekrar oluşturulmasında anahtar bir rol oynamaktadır.

N proteini; genomik RNA'ya bağlanarak kompleks oluşturur ve daha sonra da M proteini de bu kompleks ile endoplazmik retikulum - golgi aygıtı ara kompartmanında etkileşime geçerek virionların oluşturulmasını tetikler.

E proteini; viral parçaların bir araya getirilmesi (assembly), virüs salınımı ve patogeneizde rol oynar. Virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol oynayan önemli bir virülans faktörüdür. Virüste E protein yok ise konakta viral yükün daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Hemagglütinin Esteraz Proteini; zarf üzerinde bulunur, daha spesifik olarak beta koronavirüslerde bulunan bir proteindir. Sialik asit içeren reseptörlere virüsün tutunmasını sağlar (3).



Corona virüs şematik görünüm (4).

Coronavirüsler, insanlar ve diğer bazı omurgalıları dahil olmak üzere çeşitli konak türlerini enfekte eder. Hem α - hem de β -CoV cinslerinin memelileri enfekte ettiği bilinmektedir. Genel olarak insanları enfekte eden koronavirüsler, HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU'yu içeren düşük patojenik hCoV'ler ve SARSCoV ve MERSCoV gibi yüksek derecede patojenik CoV'ler olarak sınıflandırılabilir (5). β -CoV'lerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromudur (Middle East Respiratory Syndrome = MERS).

COVID 19 PANDEMİSİ

Virüs tarihçesine baktığımızda 2002-2003 yılında SARS ve 2012 yılında MERS in görülmesi nedeniyle virüsün tanımlanması biraz daha iyi anlaşılmış ve hayvandan insana , insandan insana geçme olasılığı öğrenilmiştir. 2019 Aralık tarihinde bulguları viral kaynaklı akciğer enfeksiyonunu andıran bir dizi pnömoni vakalarının ortaya çıkmaya başlamasıyla, vakaların alt solunum yollarından alınan örneklerde etkenin yeni bir koronavirüs vakası olduğu anlaşılmış ve etken ismi 2019-n-CoV (novel coronavirus) (yeni koronavirüs) olarak kayıtlara geçmiştir (6). Virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırmıştır (7).

COVID-19 hızla en az 114 ülkeye yayılmış ve 11 Mart 2020'ye kadar 4.000'den fazla insanın ölmesine neden olmuştur. Bunun ardından DSÖ, 11 Mart 2020 tarihinde resmi olarak pandemi ilan etmiştir (7). COVID-19 pandemisinde ülkemizde ilk doğrulanmış olgu 11 Mart 2020'de, ilk ölüm ise 17 Mart 2020'de duyurulmuştur (8).

COVID-19 salgını SARS veMERS salgınları ile karşılaştırıldığında, SARS ve MERS olgularının ölüm oranı sırasıyla %10 ve %34 iken, COVID-19'da olgu ölüm oranı daha düşük görülmüş; ülkelerin verdiği oranlarda bu sayı değişmekle birlikte yaklaşık %2 olarak belirlenmiştir. Fakat COVID-19'un hızla yayılması nedeniyle, Mart 2020 tarihine kadar, SARS ve MERS e göre toplamda daha fazla ölüm olgusu görülmüştür. Bunun yanında salgın tamamen bittiğinde bütün bu verilerin yeniden hesaplanması daha doğru sonuç verecektir.

KLİNİK

Daha sıklıkla solunum ve gastrointestinal sistem üzerinde çok çeşitli klinik belirtilere neden olur. Solunum yollarını enfekte eden koronavirüsler, hayvanlarda önemli patojenler ve insanlarda hafif ve şiddetli solunum yolu hastalıklarının nedeni olarak uzun süredir tanınmaktadır (5).

Enfeksiyon zinciri; kaynak, bulaş yolu ve duyarlı kişilerden oluşmaktadır. Hastalık damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile de bulaş olmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden, kişiler asemptomatik de olsa bulaştırıcı olabilmektedir.

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemekle beraber semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir (9). Hastalığın inkübasyon süresi ise 2-14 gün arasında değişmekte; ortalama 5 gün olarak görülmektedir (10).

Enfeksiyonun belirtileri daha sıklıkla solunum yolları şikayetleri şeklindedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir (11,12).

Enfeksiyonda; ateş, öksürük, dispne, kas ve eklem ağrısı, konfüzyon, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı/tıkanıklığı, göğüs ağrısı, diare, bulantı – kusma ve yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, konjonktivit, cilt döküntüleri, baş dönmesi gibi belirtiler görülebilmektedir (13).

Herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde şiddetli hastalık ortaya çıkabilir; ancak şiddetli hastalık tablosu ağırlıklı olarak ileri yaş veya altta yatan komorbiditesi olan yetişkinlerde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser, kronik böbrek hastalığı ve obezite (vücut kitle indeksi ≥ 30) şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (3).

TANI TESTLERİ

COVID – 19 tanısında Nükleik asid amplifikasyon testleri ve serolojik testler kullanılmaktadır. CT ve akciğer grafisi görüntüleme yöntemlerindendir.

SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için en yaygın kullanılan yöntem gerçek zamanlı ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonudur (real time reverse-transcriptase PCR, RT-qPCR). Test bugün için, kalitatif olup, sonuç pozitif / negatif olarak raporlanır. İlk tercih edilecek örnek türü nazofarenjiyal sürüntü olup, hastalığın ilk haftası içinde örnek alınması önerilir. Pozitif sonuç, COVID-19 enfeksiyonu tanısı koydurur. Pozitiflik, semptomların saptanmasından sonra, haftalarca sürebilir; dalgalanmalar gösterebilir, negatiflik sonrası tekrar pozitiflik saptanabilir. PCR pozitifliği, her zaman canlı virus varlığı anlamına gelmez. Negatif sonuç, genellikle kişinin enfekte olmadığı anlamına gelir. Ancak, klinik şüphe varsa, ilk negatif testten 24-48 saat sonra testin tekrar edilmesi önerilir. Asemptomatik kişilerde testin duyarlılığı konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır. İlk enfeksiyondan uzun süre sonra (≥ 90 gün) viral RNA'nın yeniden saptanması ile karakterize az

sayıda re-enfeksiyon olguları bildirilmiştir. Mutasyonlar antijen / antikor testlerinde sorun yaratabilir ancak PCR testinde kullanılan primer - problemlerin bağlanma bölgesini etkilemediği sürece PCR testlerini etkilemez. Mutasyonlar sekanslama çalışmaları ile izlenmeli ve gerektiğinde testlerde değişiklikler yapılmalıdır. Antijen testlerinde, virüsün proteinleri aranır, amplifikasyon yoktur, duyarlılık ve özgüllük viral RNA (PCR) testlerinden daha düşüktür (9,14).

TEDAVİ YAKLAŞIM ÖNERİLERİ

COVID-19 pandemisinin başladığı Aralık 2019 tarihinden bu yana hastalığın patofizyolojisini, klinik özelliklerini anlamak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Birçok klinik verinin derlenmesi ve yayınlanmasıyla ağır klinik tablosu olan hastalarda orta veya şiddetli düzeyde sitokin fırtınalarının geliştiği ve bunun mortaliteye olumsuz etkisi olduğu yönünde bir düşünce oluşmuştur.

Sitokin fırtınası sistemik dolaşıma hızlı ve çok fazla miktarda sitokin salındığı ciddi bir immün sistem hiperreaksiyondur. Enfeksiyonlara (özellikle viral enfeksiyonlar), otoimmün hastalıklara, ilaçlara ve immün sistem modülatörü tedavilere bağlı sitokin fırtınası oluşabilir; ateş ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu bulguları görülür ve hipersitokinemi olarak da adlandırılır.

COVID-19 da ortaya çıkan aşırı immün yanıtın düzenlenmesini hedefleyen tedaviler arasında, antisitokinler, kök hücre uygulaması, konvelesan plazma transfüzyonu, hemoadsorbsiyon filtrelerinin kullanımı gibi birçok potansiyel tedavi seçeneği yer almaktadır. Bunların çoğu araştırma aşamasındadır ve kullanımlarına ilişkin rehberlerde belirgin öneriler bulunmamaktadır. Steroidler, H1N1 pandemisinde ortaya çıkan belirsiz sonuçlar nedeniyle sadece dirençli şok ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) geliştiğinde uygulanması önerilmektedir.

SARS-CoV-2 salgını, henüz bir tedavisi ve aşısı olmadan tüm dünyayı etkilemektedir. Tedavide adı geçen pek çok ajan, daha önceki salgın deneyimlerinde etkili olduğu görülen veya in vitro etkili olduğu için in vivo etkili olması umuduyla kullanılan ilaçlardan oluşmaktadır. COVID - 19 a karşı geliştirilmeye denenen tedaviler ile ilgili bilgiler hızlı değişim göstermektedir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde hastalarda viral yükün yüksek bulunması ve başlangıçta stabil görünen hastalarda bir haftalık süre içinde hastalıkta ilerleme gözlenebilmesi nedeniyle, özellikle risk gruplarında seçilen tedavinin erken başlanması daha uygun görünmektedir. Tüm dünyada tedavi ve profilaksi çalışmaları hızla başlatılmıştır. Önümüzdeki dönemde bu çalışma sonuçlarına göre, ilaçların etkinliği ya da etkisizliği, güvenilir olup olmadığı gibi hayati konular aydınlatılacaktır (3,9).

1. Klorokin ve Hidroksiklorokin
2. Favipiravir
3. Lopinavir/Ritonavir
4. Remdesivir
5. Ribavirin

6. Interferonlar; IFN alfa ve beta
7. Tosilizumab
8. Kortikosteroidler
9. Konvalesan Plazma
10. Nitazoksanid
11. Ivermektin

MUTASYON

RNA virüslerinin replikasyonunda mutasyon oranlarının DNA virüslerine kıyasla yüksek olduğu düşünülmektedir. Kopyalanan baz miktarı ile doğru orantılı olarak hata yapma olasılığı artar, bu da yeni bir mutasyon gelişmesine neden olur. Bu mutasyonlar virüse yeni hücre tipleri, yeni türleri enfekte etme yeteneği ve daha hızlı yayılma gibi özellikler kazandırabilmektedir (15).

Diğer RNA virüsleri gibi, SARS-CoV-2 de yeni insan konaklarına adapte olurken, zaman içinde mutasyonların gelişmesiyle genetik evrime eğilimlidir. COVID-19 Pandemisi sırasında SARS-CoV-2'nin çeşitli varyantları tanımlanmıştır ve bunlardan yalnızca birkaçı halk sağlığı üzerindeki etkileri göz önüne alındığında endişe verici varyantlar olarak kabul edilmiştir (16).

SARS-CoV-2 mutasyonlarının dünyada yayılmakta olduğu ve küresel bir tehdit oluşturduğu görülmektedir. Salgının başlarında ortaya çıkan D614G varyantı daha yüksek bulaşıcılığa ve viral yüke sahip olması sayesinde tüm dünyada baskın hale gelmiştir. Şu ana kadar üç varyantın (B.1.1.7, B.1.351, P.1) bulaşma hızlarının artmış ve mevcut epidemiyolojik durumda değişikliklere neden olması nedeniyle risk oluşturduğu kabul edilmektedir. Üç varyant da SARS-CoV-2'nin evrimleşme hızından beklenin ötesinde mutasyon biriktirmiş olmaları ile de dikkat çekmektedir (17).

B.1.1.7 varyantı, Aralık 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta açıklanan ilk riskli varyant olarak saptanmış, ardından B.1.351 varyantı Güney Afrika'da rapor edilmiştir. Üçüncü bir varyant ise, B.1.1.248/B.1.1.28/P.1 Ocak 2021'in başlarında Brezilya'da rapor edilmiş ve daha yakın zamanda Kaliforniya'da B.1.427/B.1.429 soyu tanımlanmıştır (16).

Görülen bu varyantlar ile virüs yayılımı artabilir, hastalık daha ağır seyirli hale gelebilir, bütün yaş gruplarında hastaneye yatışlar ve ölüm hızları artabilir. Ayrıca daha önceden enfeksiyonu geçirmiş kişiler arasında yayılabilme olasılığından dolayı da yüksek riskli görünmektedir. Yine bir diğer önemli konu aşıların virüse etkinliğinin azalması sorunudur (17).

COVID-19'un önlenmesine karşı hızla geliştirilen aşılar ve toplu aşılama çabalarına rağmen, hastalığın yayılması ile SARS-CoV-2 nin varyantlarının ortaya çıkması, virüs ile

mücadelede şimdiye kadar kaydedilen ilerlemenin tersine dönmesi tehdidi anlamına gelmektedir (16).

Varyantların yayılma tehditine karşı alınabilecek önlemler uygulanmalı, aşılama ya da doğal enfeksiyonlar sonrası ortaya çıkabilecek olası aşı veya bağışıklık kaçaklarını yakalayabilmek için klinik ve epidemiyolojik verilerle birlikte, aşı sonrası gelişen enfeksiyonlarda ve re-enfeksiyon olgularında viral genomun sekans analizleri yapılmalıdır (17).

Ülkemizde de Güney Afrika (501Y.V2 veya B.1.351), Brezilya (P1), Hindistan varyantı bildirilen suş ile enfekte kesin vaka temaslılarının karantina süreleri en az 14 gün olarak uygulamaya başlanmıştır.

ALINABİLECEK ÖNLEMLER

Toplum içerisinde bulaşı önlemek amacıyla kalabalık ortamlardan kaçınmak ve kişiler arası sosyal mesafeyi 2 metre (6ft) olacak şekilde ayarlamak gerektiği önerilmektedir (11). Kapalı alanların havalandırılması, maske takmak, aksırık, hapşırık veya öksürük durumlarında ağız ve burnu peçete veya mendil ile kapatmak da bulaşı önlemek için alınabilecek önlemlerdendir (12).

Coronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığı, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur. Genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir. Cansız yüzeylerdeki aktivite süresi yorumlanırken, bulaşa sadece virüsün aktivitesinin devam etmesi değil, temasın süresinin de önemli olduğu unutulmamalıdır (11). Bunların haricinde hasta kişi ile temas eden kişinin karantina altına alınması veya hastalık tanısı alan kişinin semptom göstermesine bakılmaksızın izole edilmesi de toplumsal bulaşın önüne geçmek için alınan önlemlerdendir.

AŞI ÇALIŞMALARI

Aşılar, bir hastalığa karşı koruyucu immünite sağlayamaya yönelik tıbbi ürünlerdir. İnsan ve hayvanlarda humoral ve hücrel yoldan aktif bağışıklığı uyarak enfeksiyonlara karşı koruma sağlarlar.

Aşı geliştirme, çeşitli aşamalarda uzun bir çalışma süreci gerektirmektedir. Araştırma-Geliştirme (Ar-Ge) Aşaması: Hücre kültürü, mikrobiyolojik kültürler, rekombinant DNA (rcDNA) teknolojisi ve bilgisayar modellemeleri ile hedeflenen etkene karşı aşı üretiminde kullanılabilecek suş ve antijenlerin üretilmesi veya oluşturulması çalışmalarını içerir.

Preklinik (Faz 0) Çalışmalar: Aşılar da kullanılacak antijen ve suşların uluslararası standartlara uygun üretilmesi, aşı formülasyonlarının hazırlanması, in vitro deneyler ve in vivo hayvan deneylerinin yapılmasını kapsayan çalışmalardır. Geliştirilen aşı adayları, deney hayvanlarında ya da insanlarda mikrodозlar halinde uygulanmak suretiyle etkene (antijene) verilen

immün yanıt araştırılır.

Klinik Araştırma Fazları: Etkin hücresel ve hümorale bağışıklık oluşturan, güvenilirliği kanıtlanmış ve prototip olarak geliştirilmiş aşılarda Faz 1, Faz 2, Faz 3 klinik çalışmaları tamamlandığında kaliteli, etkin ve güvenilir aşılarda ruhsat aşamasına getirilmiş olur.

* Faz 1: Aşının farmakokinetik özellikleri, toksisitesi, biyoyararlanımı, farmakolojik etkileri az sayıda sağlıklı gönüllüde araştırılır. Bu fazın ana amacı güvenlidir.

* Faz 2: Aşının etkili doz sınırları, klinik etkinliği, biyolojik aktivitesi, yarar ve güvenilirliği Faz 1'e göre daha fazla sayıda insanda araştırılır. Bu aşamada uygun doz değerleri ve doz aralıkları hesaplanır. Bu fazın ana amacı etkinlik ve güvenlidir.

* Faz 3: Birinci ve ikinci aşamayı geçen aşılarda daha fazla sayıda insanda, plasebo kontrollü karşılaştırmalı klinik çalışmalarla güvenliliği ve etkinliği araştırılır. Bu fazın ana amacı aşının etkinliğinin kanıtlanması ve yan etkilerin izlenmesidir.

* Faz 4: İlk üç aşamayı geçen aşılarda ruhsat alır ve kullanıma verilir. Aşı pazara verildikten sonra yapılan her türlü çalışma 4. faza aittir. Bu aşama pazarlama sonrası gözetim (post marketing surveillance) olarak da adlandırılır (18).

COVID 19 Aşı Tipleri;

Nükleik asit aşılarda: mRNA / DNA

Virüs aşılarda: Zayıflatılmış virüs (atenüe) / İnaktive virüs

Viral vektör aşılarda: Çoğalan / Çoğalmayan

Subünit aşılarda (Protein-bazlı aşılarda / Rekombinant aşılarda):

Rekombinant aşı teknolojisi Protein subüniti (Rekombinant Spike protein)

Virüs-benzeri partikül (Rekombinant virüs RNA'sı içermeyen zarf proteini) (19).

Ekim 2020 tarihli WHO listesinde yer alan Türkiye'de yapılan aşı çalışmaları ;

1-İnaktive Aşı – Koçak Farma – Selçuk Üniversitesi – Erciyes Üniversitesi

2-DNA aşısı – Ege Üniversitesi

3-3-Zayıflatılmış virüs aşısı – Acıbadem Üniversitesi

4-4-Adenovirüs vektör – Ankara Üniversitesi – Erciyes Üniversitesi

5-5-Protein subünit – İzmir Biyotıp ve Genom merkezi – Boğaziçi Üniversitesi

6-6-mRNA aşısı – Selçuk Üniversitesi

7-7-VLP aşısı – Bezmialem Vakıf Üniv. – ODTÜ

İlk toplu aşılama programı 2020 yılı Aralık ayı başlarında başlamıştır ve uygulanan aşı dozlarının sayısı Dünya Sağlık Örgütünün sayfasında günlük olarak güncellenmektedir. En az 13

farklı aşı (4 platformda) uygulanmıştır.

Pfizer/BioNtech Comirnaty aşısı, 31 Aralık 2020'de DSÖ Acil Kullanım Listesine (LAÜ) listelenmiştir.

SII/Covishield ve AstraZeneca/AZD1222 aşıları (sırasıyla AstraZeneca/Oxford tarafından geliştirilmiş ve Hindistan Serum Enstitüsü ve SK Bio tarafından üretilmiştir) 16 Şubat'ta LAÜ verildi.

Johnson & Johnson tarafından geliştirilen Janssen/Ad26.COV 2.S, 12 Mart 2021'de LAÜ için listelendi.

Moderna COVID-19 aşısı (mRNA 1273) 30 Nisan 2021'de LAÜ için listelendi ve

Sinopharm COVID-19 aşısı, LAÜ için 7 Mayıs 2021'de listelenmiştir.

Sinopharm aşısı, China National Biotech Group'un (CNBG) yan kuruluşu olan Beijing Bio-Institute of Biological Products Co Ltd tarafından üretilmektedir. (12)

KAYNAKLAR

1. Su S, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24(6):490–502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369385/> Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clin Microbiol Rev 2015;28:465.
3. COVID-19 , Ankara 978-605-136-477-3 erişim tarihi 13.6.2021 ;
<http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2020/05/COVID-19-Kitap.pdf>
4. <https://www.scientificanimations.com/wiki-images/>
5. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017; 39(5):529-39.
6. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren et al Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Lancet 2020; 395: 497–506.
7. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clinical and Experimental Pediatrics. 2020;63(4):119.
8. https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6/covid19-rapor_6_Part15.pdf
9. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı Rehberi, 07.12.2020 , Ankara
(<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>)

10. Sevdâ Şener Cömert, COVID-19 Olgusunun Klinik Özellikleri ve Yaklaşım , Kartal Dr. Lütü Kırdar Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, DOI: 10.14744/scie.2020.73645 South. Clin. Ist. Euras. 2020;31(Suppl):13-15.
11. Uptodate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virolog, clinical features, diagnosis, and prevention. (<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H2995362393>)
12. WHO
13. Nanshan Chen*, Min Zhou*, Xuan Dong*, Jieming Qu* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study Lancet 2020; 395: 507–13 Published Online January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
14. Türk Thorax Derneği, COVID-19 Tanı Ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler Ve COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu, Prof. Dr. Arzu Sayiner, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD, İzmir , COVID-19 ‘da Mikrobiyolojik Tanı Testleri erişim tarihi 4.6.21 : <https://www.toraks.org.tr/site/community/library/x6DtZsITFGaDbq3K>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369385/>
Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clin Microbiol Rev 2015;28:465.
16. Marco Cascella¹, Michael Rajnik², Abdul Aleem³, Scott C. Dulebohn, Raffaella Di Napoli⁴ Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) , In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2021 Apr 20.
17. Tehdit Oluşturan Güncel Sars-Cov-2 Varyantları Hakkında Bilgi Notu, Klimik Adrese Erişim Tarihi : 04.06.2021 https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2021/01/TEHDI%CC%87T.OLUS%CC%A7TURAN.GU%CC%88NCEL.SARS-CoV-2.VARYANTLARI.HAKKINDA.BI%CC%87LGI%CC%87.NOTU_KLI%CC%87MUD.KLI%CC%87MI%CC%87K.TMC_.HASUDER.pdf
18. https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/genel/files/yayinlar/raporlar/covid19_asisi_gelistirme_raporu-16.10.2020.pdf
- 19 <https://gunceltipdernegi.org/pdf/125-sunum/14-11-2020/10.20-10.45/10.20-10.45-Ali-Mert.pdf>