



COVID-19 Salgınında Beşinci Ay Sonunda Temel Epidemiyolojik Parametreler Basic Epidemiological Parameters at the end of the 5th month of the COVID-19 Outbreak

Oktay SARI¹ [ID], Tuğrul HOŞBUL² [ID], Fatih ŞAHİNER² [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Family Medicine, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey].

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey].

Makale geçmişi [Article Info]: Geliş Tarihi (Received): 22.05.2020. Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 30.05.2020.

Correspondence [İletişim]: Fatih Şahiner; Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. E-posta: fsvirol@gmail.com [Fatih Şahiner; Assoc.Prof., Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey. E-mail: fsvirol@gmail.com]

Özet

Küresel çapta neden olduğu etkileri nedeniyle yüzyılın salgını olarak niteleyebileceğimiz COVID-19 pandemisinin başlaması üzerinden 5 aylık bir süre geçti. Bu süreçte başlangıçta sınırlı sayıdaki çalışmanın veya matematiksel modelleme ve simülasyonların sunduğu veriler üzerinden anlaşılmaya çalışılan salgın epidemiyolojisine dair bilgiler, yerini farklı ülkelerden gelen yeni çalışma verilerine ve bu verilerin havuzlanarak incelendiği sistematik derlemeler ve meta analizlerin sunduğu daha güvenilir sonuçlara bırakmaktadır. Bu makalede SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının inkübasyon periyodu, bulaştırmacılık dönemi ve süresi, bulaşma alanları (nozokomiyal bulaş, hanehalkı bulaşı, toplumsal bulaş), rezervuar hayvanlar, asemptomatik bireylerin bulaştaki rolü ve bu enfeksiyonların mevsimsel özellikleri ile ilgili genel bilgilere yer verilmiştir. Ayrıca bulaştırmacılık katsayısı (R_0), sekonder atak hızı, ülkelere göre vaka sayıları ve ölüm oranları gibi salgının temel epidemiyolojik parametreleri incelenmiştir. COVID-19 salgınının sunduğu veriler SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının önceki koronavirus enfeksiyonları (SARS ve MERS) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir bulaştırmacılığa sahipken virülansının daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Mevcut veriler SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında temel epidemiyolojik parametrelerden R_0 değerinin (bölgelere ve dönemlere göre değişmek üzere) 2 ila 3 arasına sabitleme eğiliminde olduğunu, bulaştırmacılığın semptomların ortaya çıkışından 1-2 gün önce başladığını ve inkübasyon periyodunun ortalama 5 gün civarında (1-14 gün) olduğunu göstermektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye'deki R_0 değeri 13 Mayıs 2020 tarihinde 1.56 olarak açıklanmıştır (*basın bildirisi*). Salgının ilk 5 ayında (29 Mayıs itibarıyla) 50'den fazla ülkede toplam olgu sayısı 10.000'i aşarken, dünya genelindeki toplam vaka sayısı 6 milyona ulaşmış ve bu olguların neredeyse yarısı sonlanmış (kapanmış) vaka durumuna gelmiştir. Aktif enfeksiyon olguları da dahil edildiğinde dünya genelindeki ölüm oranı yaklaşık %6.1 iken, sonlanan 3 milyon vakada bu oran tahmini olarak %12 civarındadır. Vaka sayılarının ve mortalite oranlarının ülkelere göre önemli ölçüde farklılıklar gösterdiği bu salgında, ülke nüfusuna oranla en yüksek vaka sayılarının görüldüğü yerler Katar, Lüksemburg, Bahreyn, İspanya, Kuveyt, Singapur, Amerika Birleşik Devletleri, İzlanda, İrlanda ve Belçika gibi genel olarak kişi başına milli geliri yüksek olan veya uluslararası ticari faaliyetlerin ve havayolu seyahatlerinin yoğun olduğu ülkeler olmuştur. Dünyanın birçok ülkesine göre daha iyi sağlık sistemlerine sahip olan, ancak şiddetli enfeksiyon için risk altındaki nüfusun yüksek oranlarda olması nedeniyle beklenmedik hasta yoğunluğu ile karşı karşıya kalan Belçika, Fransa, İtalya, İspanya, Birleşik Krallık, Hollanda ve İsveç gibi Avrupa ülkelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonları dünya geneline göre daha yüksek

mortalite oranları ile seyretmektedir. Bununla beraber, salgının başlangıç günlerinden yakın zamana kadar olgu sayılarının düşük sayılarda seyrettiği Brezilya, Peru, Şili, Rusya, Meksika, Hindistan ve Bangladeş gibi ülkelerde son haftalarda vaka sayılarında hızlı artışlar görülmektedir. Bu ülkelerden ya da faklı ülkelerde ortaya çıkabilecek yeni artışların salgınla ilgili istatistikleri değiştirmesi muhtemeldir. Bu makalede salgının ilk 5 ayı sonunda izlenen temel epidemiyolojik parametrelerin kısa bir gözden geçirmesini sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, Pandemi, Atak Hızı, Bulaştırıcılık Katsayısı.

Abstract

It has been a 5-month period since the onset of the COVID-19 pandemic which can describe as the outbreak of the century due to its global effects. Information on epidemic epidemiology was initially attempted to be understood through data provided by a limited number of studies or by mathematical modeling and simulations, but today the data of new studies from different countries and the more reliable results provided by systematic reviews and meta-analyzes where these data are pooled and analyzed replaced this information. In this article, general information is summarized about incubation period of SARS-CoV-2 infections, infectious period, transmission modes (nosocomial, household, and social transmission), reservoir animals, the role of asymptomatic individuals in transmission, and seasonal characteristics of these infections. In addition, the main epidemiological parameters of the epidemic such as reproductive number (R_0), secondary attack rate, number of cases and mortality rates by country were examined. Data presented by the COVID-19 outbreak indicate that SARS-CoV-2 infections have higher infectivity compared to previous coronavirus infections (SARS and MERS), while have lower virulence. The available data show that the R_0 value (depending on regions and periods), which is one of the basic epidemiological parameters, tends to stabilize between 2 and 3, the contamination begins 1-2 days before the symptoms appear and the incubation period is on average 5 days (1-14 days) in SARS-CoV-2 infections. R_0 number is estimated as 1.56 in Turkey by the Ministry of Health on May 13, 2020 (*press release*). In the first 5 months of the epidemic (as of May 29), while the total number of cases in more than 50 countries exceeded 10,000, the total number of cases worldwide reached 6 million, and almost half of these cases ended (closed). While the worldwide mortality rate is around 6.1% (including cases of active infection), this rate is approximately 12% in the 3 million closed cases. In this outbreak, case numbers and mortality rates differ significantly by country. In general, the regions with the highest number of cases according to country population were Qatar, Luxembourg, Bahrain, Spain, Kuwait, Singapore, United States, Iceland, Ireland, and Belgium (in general, these countries have high per capita national income or intensive international trade activities and air travel). SARS-CoV-2 infections are progressing with higher mortality rates than the rest of the world in European countries (such as Belgium, France, Italy, Spain, UK, Netherlands, and Sweden) having better healthcare systems than many countries, but facing unexpected patient density due to high rates of population at risk for severe infection. However, in some countries such as Brazil, Peru, Chile, Russia, Mexico, India and Bangladesh, where the number of cases remained low from the onset of the outbreak until recently, there has been a rapid increase in the number of cases in recent weeks. New increases that may occur in these countries or in different countries are likely to change statistics on the outbreak. In this article, a brief review of the main epidemiological parameters monitored at the end of the first 5 months of the outbreak is presented.

Keywords: SARS-CoV-2, Pandemic, Attack Rate, Reproduction Number.

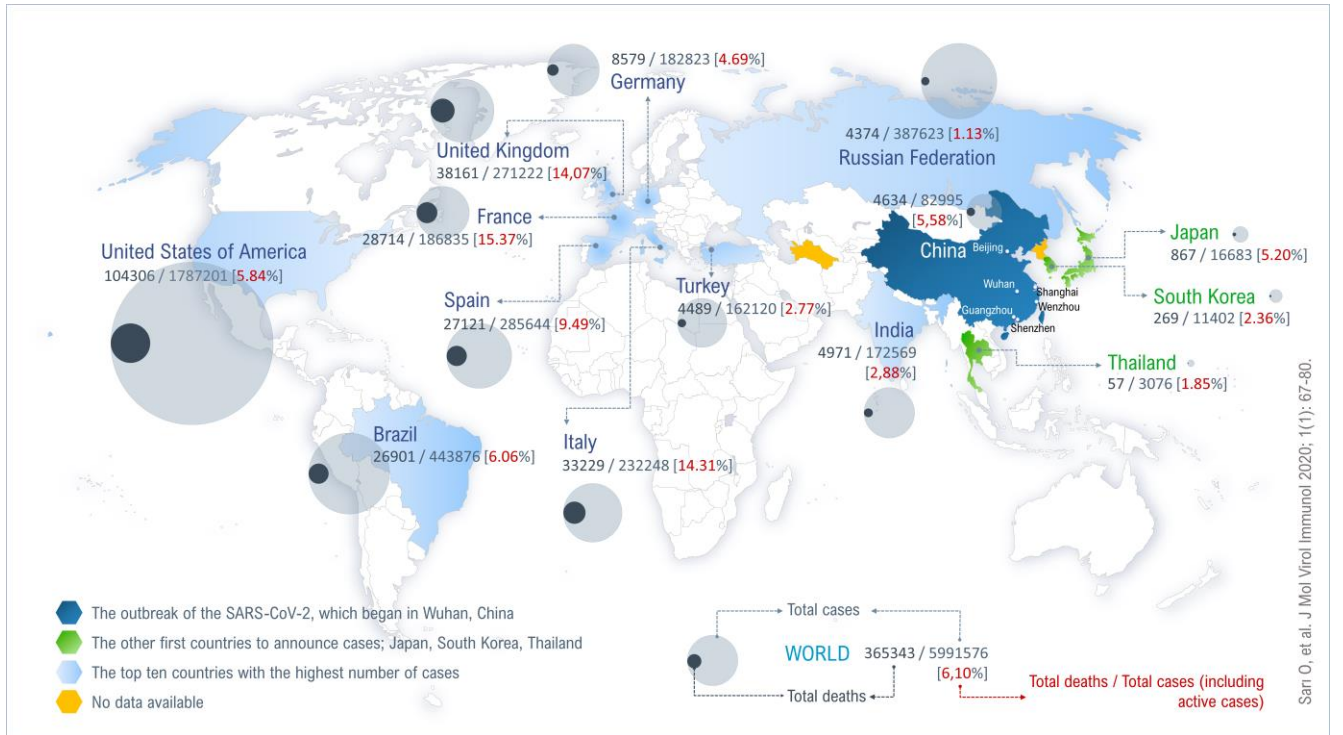
Giriş

SARS (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) ilişkili yeni bir koronavirus olan SARS-CoV-2 ilişkili pnömoni olguları ilk olarak 2019-Aralık ayı sonunda Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve enfeksiyon kısa süre içerisinde kuzeydeki başkent (Beijing) ve güneydeki Shenzhen de dahil olma üzere Çin'in diğer birçok bölgesine yayılmıştır [1,2]. Sonraki dönemde bir taraftan enfeksiyon ilişkili ilk ölüm

olguları raporlanırken, diğer taraftan Çin'in yakın komşuluğunda bulunan Tayland, Japonya ve Güney Kore'den salgının pandemi potansiyelinin ipucu niteliğindeki ilk vakalar olguları bildirilmiştir (Şekil 1) [2,3]. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına dair ilk klinik izlem sonuçlarının yayımlanmasıyla birlikte enfeksiyonun inkübasyon süresi, yayılma hızı, hastalığın klinik seyri ve epidemiyolojisine dair temel veriler ortaya çıkmaya başlamıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonları asemptomatik seyirli

olabileceği gibi, ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve balgam üretimi olabilir veya dispnen (nefes darlığı), pnömoni, pulmoner ödem ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar uzanan bir dizi solunumsal klinik bulguya sahip olan koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) ile prezente olabilir [1,4,5]. Bazı hastalarda ise boğaz ağrısı, baş ağrısı, hemoptizi, bulantı, kusma ve ishal gibi daha az görülen semptomlar bulunabilmektedir [4,6]. SARS-CoV-2 ilişkili enfeksiyonlar her yaş grubunda görülebilmese ve çoğu hastada iyi bir prognoza sahip olmasına rağmen özellikle ileri yaştaki bireylerde ve altta yatan ikincil hastalıkları (hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi) olanlarda hızla

ARDS, sitokin fırtınası ile ilişkili olabilen septik şok, düzeltilmesi zor metabolik asidoz ve pıhtılaşma fonksiyonu bozukluklarının gelişebildiği ve enfeksiyonun bu kişilerde yüksek mortalite ile seyrettiği bildirilmiştir [1,7]. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının %54.3 ila %58.1 oranları ile erkeklerde daha sık görüldüğünü gösteren makaleler yayımlanmış olmakla beraber, bu farklılığın nedeni henüz açıklığa kavuşturulmuş değildir [7]. Bazı çalışmalarda %56.6 (2135 çocuk) ve %65 (20 çocuk) gibi oranlarla enfeksiyonun erkek çocuklarda daha sık görüldüğüne işaret eden sonuçlar bildirilmiş olsa da [8,9], olgu sayıları sınırlı olmakla beraber farklı çalışmalarda bu bilgiyi destekleyen sonuçlara ulaşamamıştır [10].



Şekil 1. SARS-CoV-2 olgularının ilk görüldüğü ülkeler ve vaka sayısının en yüksek olduğu ilk 10 ülke (29 Mayıs 2020 itibarıyla) [2,3,11-13]. **Figure 1.** Countries where SARS-CoV-2 infections are first seen and top 10 countries with the highest cases number (as of May 29, 2020).

İnkübasyon Periyodu ve Bulaştırıcılık

Bir enfeksiyonun inkübasyon süresinin anlaşılması epidemiyolojik olarak vakaları tespit etmek için gereklidir ve yakın temaslıların karantina ve tıbbi gözlem süresinin belirlenmesine yardımcı olur [14]. Mevcut epidemiyolojik araştırma verileri SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında inkübasyon süresinin 1-14 gün aralığında ve çoğunlukla 3-7 gün olduğunu göstermiştir [7,15,16]. Bununla beraber bu sürenin bazı

vakalarda 19 güne kadar uzayabileceği ve 0-24 günlük ekstrem bir aralığa sahip olabileceği de gözlemlenmiştir [5,17]. Bir çalışmada ise çok uzun inkübasyon süresi (38 gün) olan bir vaka sunulmuştur [14]. Ekstrem durumlar olmakla beraber "median" inkübasyon periyodunun SARS'a benzer olarak 5.1 (CI, 4.5 ila 5.8) gün olarak tahmin edildiği bir çalışmada semptomatik kişilerin %97.5'inde 11.5 (CI, 8.2 ila 15.6) gün içinde belirtilerin ortaya çıkmasının beklendiği

bildirilmiştir [18]. Bu tahminler, konservatif varsayımlar altında, her 10.000 vakadan 101'inin 14 günlük aktif izleme veya karantinadan sonra semptomlar geliştireceğini göstermektedir [18]. Özetle çok sayıda çalışma verisinin analiz edildiği sistematik incelemeler %95 güven aralığında inkübasyon süresinin 2-14 gün ve ortalama (*mean*) 5 gün civarında olduğuna işaret etmektedir [19].

SARS-CoV-2 bulaştırmıcılığının semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir [20]. Singapur Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Merkezi ve Tıp Akademisi'nin 73 Covid-19 hastasına ait verileri de benzer şekilde SARS-CoV-2'ye yakalanan hastaların öksürük ve ateş gibi semptomlar göstermeden önceki 2 gün ile virüs bulaştıktan sonraki 11 güne kadar bulaşıcı olduğuna işaret etmektedir [21]. Bir çalışmada erişkin hastalara hanehalkı teması hikayesi olan çocuk hastalarda ortalama inkübasyon süresinin 6.5 gün olduğu ve bunun yetişkinlerde bildirilen ortalama sürelerden daha uzun bir süre olduğu belirtilmiştir [22]. Bununla beraber, erişkinlerde SARS-CoV-2 ortalama inkübasyon süresinin 6.4 gün olarak tahmin edildiği çalışmalar da bulunmaktadır [23]. Sonuç olarak mevcut verilere göre SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında gözlenen ortalama inkübasyon periyodunun SARS ve MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu, *Middle East Respiratory Syndrome*) enfeksiyonlarına benzer olarak ortalama 5 gün civarında olduğu tahmin edilmektedir [24].

Bulaştırmıcılık Katsayısı (R0)

Salgın yönetiminde önemli parametrelerden biri de R0 (*reproduction number*) değeridir. Bir enfeksiyon etkeninin insandan insana yayılma potansiyelini ifade eden R0 tamamen duyarlı bir toplulukta bir hastanın enfeksiyöz dönemde hastalığı bulaştırdığı kişi sayısıdır [25]. Bir hastalığın belirli bir popülasyonda yayılma hızı hakkında bazı bilgiler sağlayan bu teorik parametre bulaşıcı hastalık dinamiklerinin suboptimal bir göstergesi olup birden büyük (>1) olması salgının büyüdüğünün göstergesidir [25]. R0, toplum bağışıklık eşiğini ve dolayısıyla enfeksiyöz bir hastalığın ortadan kaldırılması için gereken aşı kapsamını da belirler ve R0 arttıkça,

toplum bağışıklığına ulaşmak için daha yüksek aşılama kapsamı gerekecektir. Kızamık için, R0 değeri genellikle 12-18 olarak belirtilir ve bu da kızamık olan her bir kişinin tamamen duyarlı bir popülasyonda ortalama 12-18 kişiyi enfekte edeceği anlamına gelir [26]. R0 değeri SARS için 0.49 (0.19-1.08) ve MERS için 0.47 (95% CI: 0.29-0.80) olarak tahmin edilmiştir [27,28]. SARS-CoV-2 için R0 değerinin yaklaşık 2-3 olduğunu tahmin edilmekte olup, "ailesel pnömoni kümeleri ve toplu aktivitelerin" R0 sayısının beklenenden yüksek değerlere ulaşmasına neden olacağı ve dolayısıyla COVID-19 salgınının büyümesine ve sürekliliğine katkıda bulunacağına dikkat çekilmiştir [7,29].

Salgının başlarında yapılan çalışmalarda Çin'in Wuhan kentinde SARS-CoV-2 için R0 yaklaşık olarak 2.2 olarak tahmin edilmiştir [15]. Çin'de doğrulanmış COVID pnömonili ilk 425 hastanın (ortanca yaş 59 yıl ve %56'sı erkek) dahil edildiği bir çalışmada üstel büyümenin erken döneminde ortalama inkübasyon süresi 5.2 gün ve salgının iki katına çıkma süresi de (*epidemic doubling time*) 7.4 gün olarak tahmin edilmiştir [15]. Yine Çin'de erken dönem sonuçlarının simülasyon analizinin sunulduğu bir başka çalışmada salgının ilk aşamalarında SARS ve MERS için geçerli olan yaklaşık seri aralıkların kullanılması ile SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının iletim potansiyelini anlamak amaçlanmış ve ortalama (*average*) R0 değerinin 2.24 ile 3.58 arasında değişeceği tahmin edilmiştir [24]. Bu çalışmada bulunan R0 değerinin büyük ölçüde SARS (R0; 2-5) ve MERS (R0; 2.7-3.9) enfeksiyonları ile benzer aralıkta olduğu hesaplanmıştır [24]. Sonuçta bu bulaşma karakteristikleri SARS-CoV ve pandemik influenza ile benzer büyüklükte olduğu için ve elde edilen veriler salgının küresel yayılma riski gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır [30]. On iki farklı çalışmadan elde edilen verilerinin incelendiği bir çalışmada ise R0 1.4 ile 6.49 aralığında (ortalama 3.28, ortanca 2.79) bulunmuştur [29]. Söz konusu çalışmada R0'ı tahmin etmek için stokastik yöntemler kullanan iki çalışmada ortalama R0 değerinin 2.44 ile 2.2-2.68 aralığında olduğunu, R0'ı tahmin etmek için matematiksel yöntemler kullanan altı çalışmada ortalama R0 değerinin 4.2 ile 1.5 ile 6.49 arasında bir aralıkta olduğu ve son olarak üstel büyüme gibi istatistiksel yöntemlerin

kullanıldığı üç çalışmada ise ortalama R0 değerinin 2.67 ile 2.2 ila 3.58 arasında tahmin edildiği bildirilmiştir [29]. Daha yakın tarihli çalışmalarda, R0 değerinin 2-3 şeklinde stabil hale gelmiş gibi görüldüğü ve bu değer aralığının COVID-19 için DSÖ tahminiyle büyük (1.95) ölçüde tutarlı olduğu belirtilmiştir [29].

Sadece ortalama (*average*) iletim dinamiklerini yakalayan R0 değeri kontrol önlemlerinin alınmaması gibi belirli durumlara göre tetiklenebilmektedir. R0 değeri bunun dışında birçok parametreden etkilenmektedir; bunların başında enfeksiyonun enfekte kişi ile duyarlı kişi arasında geçiş olasılığı, toplumdaki temas sıklığı, enfekte kişinin bulaştırıcı (enfeksiyöz) kalma süresi, toplumda bağışık olan kişilerin nüfusa oranı gibi birçok parametreden R0 değerini etkilemekte ve bu değer toplumdan topluma ve bölgelere göre değişebilmektedir [31]. Örneğin Çin'de yapılan bir çalışmada R0 değeri 0.48 olarak bulunurken, izolasyon önlemlerinin alınmaması durumunda bunun 0.62'ye çıkacağı öngörülmüş ve yaklaşık 1 hafta içinde alınan önlemlerle Guangzhou'da R0'ın 1'den 0.5'in altına düştüğü belirtilmiştir [32]. Sosyal mesafe gibi önlemlerin yokluğunda ise R0'ın 2 ila 4 aralığında veya daha fazla olacağı düşünülmektedir [16]. Salgının yayılmasını kontrol almak adına Türkiye'de ve birçok ülkede enfeksiyon görülen küçük kasabalara giriş-çıkışların kapatılması, şehirlerarası ve ülkeler arası seyahat kısıtlamaları, toplu taşıma araçlarının kullanılması ile ilgili kısıtlamalar ve düzenlemeler, enfekte kişilerin ve temaslı bireylerin aktif izlemi, belirli yerlerde maske takma zorunluluğu, toplu ibadet ve toplantıların ertelenmesi, market-restoran-alışveriş merkezleri ile ilgili düzenlemeler, eğitim faaliyetlerinin uzaktan eğitim seçenekleri ile yeniden düzenlenmesi, spor organizasyonlarının durdurulması veya ertelenmesi, yaş gruplarına göre sokağa çıkma saatleri ve koşullarının yeniden düzenlenmesi gibi birçok halk sağlığı önlemi uygulanmıştır.

Türkiye'den henüz bu konuyu detaylandıran bir çalışma veya makale yayımlanmamış olmakla beraber Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin KOCA'nın 13 Mayıs 2020 tarihinde yaptığı basın açıklamasında ilk olguların görülmesinden sonraki beşinci haftadan itibaren salgının kontrol altında olduğu,

istikrarlı bir seyir izlediği ve R0 değerinin il bazında 4.5-5'lere yükseldiği dönemler olmakla beraber, Türkiye'de ortalama R0 değerinin 1.56 civarında olduğu belirtilmiştir [33].

Sekonder Atak Hızı (SAR)

Enfeksiyonların toplumda ve hanehalkı arasında yayılım hızlarının belirlenmesi salgın izleminde ve kontrolünde başvurulacak temel epidemiyolojik yöntemlerden biridir. SAR (*secondary attack rate*), ilk olgu görüldükten sonra o enfeksiyon için "ikinci en uzun inkübasyon döneminde" ortaya çıkan olgu sayısının risk altındaki popülasyon sayısına bölünmesi ile hesaplanır ve bir enfeksiyonun ne kadar yayıldığını gösterir. SAR spesifik bir gruptaki (örneğin, hanehalkı veya yakın temaslar gibi) duyarlı kişiler arasında bir enfeksiyonun meydana gelme olasılığı olarak da tanımlanır [34]. Yakın arkadaşlar ve akrabalar da dahil olmak üzere aile üyeleri arasında yakın temas SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının insandan insana yayılmasında rolü olan temel bulaş yollarından biridir [7]. Hanehalkı SARS-CoV-2 risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada [35], Ocak 2020-Şubat 2020 tarihlerinde Zhuhai, Çin'de 35 doğrulanmış indeks vaka ve 148 hanehalkı teması kaydedilmiş ve hanehalkı temasları 21 günlük periyot boyunca aktif semptom izleme yaklaşımı ile prospektif olarak izlenmiş ve 3-7 gün aralıklarla nazofaringeal ve/veya orofaringeal sürüntü örnekleri toplanmıştır. Tüm bu ikincil vakaların indeks vakalarından enfekte olduğu varsayılarak, hanehalkı bağlamında SAR %32.4 olarak bulunmuş ve dikkat çekici olarak ikincil vakaların %10.4'ünün asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hanehalkı içindeki medyan inkübasyon süresi ve seri aralığının sırasıyla 4.3 gün (%95 CI; 3.4 ila 5.3 gün) ve 5.1 gün (% 95 CI; 4.3 ila 6.2 gün) olduğu tahmin edilmiştir. Başka bir çalışmada ise bir yemek veya tatil ziyareti gibi belirli bir olayla ilişkili dokuz sekonder iletim raporundan alınan verilerden yola çıkarak, 137 katılımcı arasında 48 sekonder enfeksiyon meydana geldiği tahmin edilmiş ve tüm bu ikincil enfeksiyonların, maruz kalma olaylarının kısa vadeli doğası göz önüne alındığında olası tek bir birincil vaka tarafından yayıldığı varsayılarak yakın temaslılar arasında %35'lik (%95 CI 27-44)

bir SAR hesaplanmıştır [34]. Bir başka çalışmada da 212 primer vaka, 137 primer olmayan (ikincil veya üçüncül) vaka ve 1938 enfekte olmamış yakın teması içeren üç gruptan oluşan toplam 195 ilişkisiz (*unrelated*) küme izlenmiş ve hanehalkı temasları tüm yakın akrabalar olarak tanımlanırsa hanehalkı SAR'nın %13.8 ve hanehalkı temaslıları yalnızca vakalarla aynı ikamet adresine sahip kişileri içeriyorsa %19.3 olarak tahmin edilmiştir [32]. Primer olmayan genel (*overall*) atak oranları ise hanehalkı kişileri arasında %12.6 ve ev dışı kişiler arasında (toplum genelinde) %3.06 olarak hesaplanmıştır [32].

SAR enfeksiyon etkenlerine ve bulaş yollarına göre önemli derecede farklılıklar göstermektedir ve SAR'nı etkileyen faktörler ülkeler arasında ve ülke içinde bölgeler arasında da değişmektedir. Kızamık en bulaşıcı virüslerden biridir ve duyarlı bireyler arasında %90'dan yüksek ikincil atak hızına sahiptir [36]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), SAR'nın influenza A için (H1N1) %22-33 ve mevsimsel influenza için ise %5-15 olduğunun tahmin edildiğini bildirmiştir [37]. SARS-CoV için, birincil olmayan atak hızının Pekin'de %4.6, Hong Kong'da %8, Singapur'da %6.2, Toronto'da %10.2 olduğu tahmin edilmiştir [32]. MERS-CoV'nin hanehalkı yayılım hızı hakkındaki bilgiler daha az net olmakla beraber Suudi Arabistan'da yapılan iki ayrı çalışmada MERS için primer olmayan atak hızı %4 ve %5.1 olarak hesaplanmıştır [38,39]. Bu bilgiler SARS-CoV-2'nin hanehalkında SARS-CoV ve MERS-CoV'den daha bulaşıcı olduğuna işaret etmektedir. Bir başka ifade ile SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pnömonisi, morbidite ve mortalite açısından SARS ve MERS ile karşılaştırıldığında güçlü bir enfektivite (SAR), fakat daha az virülans sergilemektedir [7]. Mevcut çalışma verileri 60 yaşından büyük kişilerin hanehalkı bulaşına en fazla açık olan kişiler olduğu ve sadece vaka tespiti ve izolasyonunun salgını kontrol altına almak için yetersiz olabileceği ve bu yaklaşımların insan hareketlerin kısıtlanması ile birlikte uygulanmasına gereksinim duyulacağına dikkat çekmektedir [32].

Çocuklarda SARS-CoV-2 Enfeksiyonları

Salgının Çin'de ilk başladığı erken dönemde tüm çocuk hastaların, Wuhan veya COVID-19

salgınının ortaya çıktığı ve devam ettiği diğer endemik bölgelerle doğrudan veya dolaylı bir epidemiyolojik bağlantısı olduğu saptanırken, Wuhan dışında meydana gelen çocuk vakaların çoğunun, hanehalkı teması veya seyahat yoluyla yetişkin vakalara teması olan ikincil vakalar olduğu gözlemlenmiştir [31]. Hanehalkı temas olgularının sunulduğu bir çalışmada ikincil semptomatik çocuk olguların R0 hızının 2.43 (1 ila 4) olduğu gözlemlenmiştir [22]. Çin Tabipler Birliği ve Pediatri Derneği'nin bir makalesinde ise 7 Şubat 2020 itibarıyla, 34.546 onaylı vaka içinde 285 (%0.8) çocuk hasta olduğu saptanmış ve enfekte çocukların %71.2'sinde (183/257) hanehalkı temas hikayesi olduğu bildirilmiştir [40]. Toplam 333 bebek ve çocuktan oluşan 11 olgu serisinin incelendiği bir başka çalışmada çocukların %83'ünün çoğunlukla aile üyeleriyle temas öyküsü olduğu, inkübasyon süresinin ortalama 7 gün olmak üzere 2 ila 25 gün arasında değiştiği ve virüsün 22 güne kadar nazofaringeal sekresyonlardan ve 30 günden fazla dışkıdan izole edilebildiği bildirilmiştir [41]. Bu çalışmada çocukların %35 kadarının asemptomatik olduğu, diğer çocuklarda en sık görülen semptomların öksürük (%48), ateş (%42) ve farenjit (%30) olduğu bildirilmiştir. Diğer semptomlar arasında burun tıkanıklığı, rinore, taşipne, hırıltılı solunum, ishal, kusma, baş ağrısı ve halsizlik gözlemlenmiştir [41]. Bu makalede ilk raporların aksine, yeni yapılan çalışmaların yetişkinlere göre çocuklara virüs bulaşma olasılığının daha yüksek olduğunu, ancak enfeksiyonun çocuklarda daha az semptom ve daha az ciddi hastalığa neden olduğunu gösterdiği vurgulanmıştır. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından hazırlanan daha kapsamlı bir raporda [42] 11 Şubat 2020 itibarıyla 44.672 SARS-CoV-2 olgusundan sadece 965'inin (%2.16) 19 yaş altında olduğu bildirilmiştir [416 (%0.9) çocuk 0-9, 549 (%1.2) çocuk ise 10-19 yaşlarındadır]. Aynı raporda 10-19 yaş grubunda 1 ölüm olgusu gözlemlendiği bildirilmiş ve bu yaş grubundaki genel ölüm oranı %0.18 olarak hesaplanmıştır [42]. Araştırma sonuçları çocuklarda en yaygın bulaşma şeklinin aile içi aktarım (*household transmission*) olduğuna işaret etmektedir, eğitim faaliyetlerinin uzaktan yürütülmesi ve diğer kısıtlamaların bunda önemli rolü olduğu söylenebilir.

Aseptomatik Bireyler

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının önemli bir bölümü asemptomatik olarak seyretmektedir ve asemptomatik olgular enfeksiyonun yayılmasında kritik rolü olan faktörlerden biri olmuştur. Bir çalışmada laboratuvar olarak doğrulanan 71 vakadan üçünde asemptomatik hastalık ve 10'unda tamamen asemptomatik enfeksiyon varlığı gösterilmiştir [43]. Aynı çalışmada üç inkübasyon dönemi hastasının ikisinde, semptomsuz dönemde viral titrenin çok yüksek (Ct değeri <20) olduğu belirlenirken, tamamen asemptomatik taşıyıcılarda ise ilk negatif RT-PCR sonucunun görülmesine kadar geçen ortalama süre 4.5 (2.5-9) gün olarak belirlenmiş ve tanıdan sonraki 14 gün içinde tüm asemptomatik taşıyıcıların düşük viral RNA değerine (>35 Ct RT-PCR) ulaştığı izlenmiştir [43]. Bu veriler SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin semptomların başlangıcından önceki dönemde bulaştırıcı olabileceğini ve asemptomatik vakalar için tanıdan sonra 14 günlük bir izolasyon süresinin yeterli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Çocukluk yaş grubunda da olguların %10 ila 35 kadarının asemptomatik olarak raporlandığı çalışmalar bulunmaktadır [35,41]. Bir çalışmada semptom başlangıcına göre bulaştırıcılık süresi, Hong Kong için semptom başlangıcından ortalama 2.05 gün önce ve Wuhan için ortalama 1.72 gün sonra olarak hesaplanmış ve semptom öncesi bulaşma oranının Wuhan'da %33.7 ve Hong Kong'da %72.7 olarak tahmin edildiği bildirilmiştir [44]. Bu çalışmada, SARS-CoV-2 bulaşının büyük olasılıkla semptom başlangıcından önceki gün gerçekleştiği gösterilirken, pre-semptomatik bulaşma üzerine yapılan tahminler, semptom başlangıcından yaklaşık 3 gün öncesine uzanan bir iletim süresine işaret etmektedir. Bu bulguların, sıkı sosyal mesafe kısıtlamaları hafifletilecekse, son derece hızlı ve etkili vaka tespiti, temaslı takibi ve karantina önlemlerine acil ihtiyaç olduğuna işaret ettiği belirtilmektedir.

Nozokomiyal Bulaş

SARS-CoV ve MERS-CoV, insanlar arasında esas olarak nozokomiyal bulaşma yoluyla yayılır, bu da enfeksiyonların sağlık çalışanları ve hasta yakınlarında daha sık görülmesi ile sonuçlanır [45]. Bu iki koronavirustan farklı olarak toplumda

(özellikle sosyal aktivitelerde) daha kolay yayılabilen SARS-CoV-2 için nozokomiyal bulaş ikinci planda kalmış gibi gözükse de çok sayıda sağlık çalışanının etkilendiği bu virüs için de hastaneler bulaşın en çok görüldüğü yerlerin başında gelmektedir [46,47]. Hastane kaynaklı enfeksiyonları önlemek açısından salgının başlangıcından itibaren özellikle hasta materyalleri ile temas riskini artıran invaziv işlemleri uygulayan sağlık personelinin kişisel koruyucu ekipmanlarının sağlanması, eğitim materyallerinin geliştirilmesi, yeterli çevresel temizliğin sağlanması, odaların havalandırılması, koruyucu giysilerin sanitasyonu ve tuvalet alanlarının uygun kullanımı ve dezenfekte edilmesi, vaka izolasyonu ve temas kısıtlamaları gibi uygulamalar önem arz etmektedir [47,48]. Sağlık çalışanlarının salgın sırasında tetikte olması ve şüphelendiklerinde kendilerini karantinaya almaları da önerilmektedir [47]. COVID-19, SARS ve MERS hastalarında hastane enfeksiyonları ile ilgili 40 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde [46]; doğrulanmış enfeksiyonu olan hastalar arasında nozokomiyal enfeksiyon oranları bu enfeksiyonlar için sırasıyla %44.0, %36.0 ve %56.0 olarak bulunmuştur. Aynı meta analizde doğrulanmış sağlık personeli enfeksiyonlarının COVID-19 vakalarının %33'ünü, SARS vakalarının %37'sini ve MERS vakalarının %19'unu oluşturduğu belirlenmiştir. Sağlık personelleri arasında en çok etkilenenler hemşireler ve doktorlar olarak belirlendiği aynı çalışmada, bir indeks hastasının neden olduğu ikincil olguların ortalama sayısı da SARS ve MERS için sırasıyla 29.3 ve 6.3 olarak bildirilmiştir [46]. Hastaneler ve sağlık çalışanları salgın dönemlerinde aşırı çalışma, hayal kırıklığı ve tükenme durumu da dahil olmak üzere büyük baskı ve ciddi zorluklarla karşı karşıya kalmakta ve bu durum zaten yüksek olan enfeksiyon bulaş riskini artırmaktadır [7].

Rezervuar Hayvanlar

Yarasaların, SARS-CoV ve MERS-CoV benzeri virüsler de dahil olmak üzere çok çeşitli koronavirüs türlerini barındırdığı bilinmektedir [45]. Her iki koronavirüsün de yarasalardan arakonakçılara ve arakonakçılardan (misk kedileri ve develer) da insanlara bulaştığı tahmin edilmektedir [45]. Viral genom sekanslama

sonuçları ve filogenetik analizlere göre yarasa virüslerine %96.2 genom benzerliği olan SARS-CoV için yarasaların virüsün doğal konakçısı olduğu ve bu virüsün insanlara bulaşında bilinmeyen ara konakçıların rol aldığı düşünülmektedir [7,16,49]. Önceki zoonotik koronavirüslerden SARS-CoV 8000 kişiyi, MERS-CoV ise 2500 kişiyi etkilemiş ve bu virüsler belirli bölgelerde sınırlı kalarak bir pandemiye neden olmamışlardır [50,51]. Günümüzde SARS enfeksiyonları insanlar arasında yayılmamaktadır. Ancak virüsün hayvan rezervuarlarında varlığını devam ettiriyor olması muhtemel görülmektedir. COVID-19 etkeni ise geçtiğimiz 5 aylık dönemde 6 milyondan fazla kişiye bulaşmış ve dünyanın hemen her ülkesine yayılmıştır [11-13]. SARS-CoV-2'nin insanlardan köpeklerle (2 olgu), evcil kedilere (2 olgu), kaplanlara (4 olgu) ve aslanlara (3 olgu) bulaşabildiğine dair raporlar bildirilmiştir [52-54]. Köpekler klinik belirtiler geliştirmese de, evcil bir kedide kusma, ishal ve nefes alma zorluğu ve ayrıca kaplan ve aslanlarda kuru öksürük ve hırıltılı solunum geliştiği bildirilmiştir [52]. Ek olarak, ön çalışmalar SARS-CoV-2'nin kediler arasında (kediden kediye) yayılabildiğini ve kedilerde SARS-CoV-2'ye karşı spesifik nötralize edici antikorların üretimini göstermiştir [55,56]. Deneysel olarak enfekte edilen kedilerin virüsü enfeksiyona duyarlı diğer bir kediye bulaştırdığı ve bu kedinin de nazal sürüntü örneklerinde virüsü sağtığa gösterilmiş ve kediler arasındaki bulaş belgelenmiştir [53]. Başka bir çalışmada köpeklerde, domuzlarda, tavuklarda ve ördeklerde SARS-CoV-2'nin yetersiz çoğaldığı, ancak yaban gelinciği ve kedilerin enfeksiyona izin verdiği ve deneysel olarak kedilerin solunum yolu ile enfeksiyon bulaşına duyarlı olduğu gösterilmiştir [55]. SARS-CoV-2, Hollanda'daki dört farklı kürk çiftliğinde vizonlar (*Neovison vison*) arasında yayılmış ve ilk enfeksiyon kaynağının COVID-19 benzeri semptomları olan bakıcılar olduğu ve enfekte hayvanların gastrointestinal ve solunumsal semptomlar gösterdiği bildirilmiştir [57]. Yaban gelinciklerinin SARS-CoV-2 ile enfekte edildiği deneysel bir enfeksiyon modelinde ise gelinciklerin enfeksiyona duyarlı olduğu gösterilmiştir [58]. İntranazal olarak enfekte edilen bu hayvanlarda ölüm gözlenmese de hayvanların yüksek vücut

sıcaklıkları sergilediği ve enfeksiyondan 8 gün sonrasına kadar burun akıntıları, tükürük, idrar ve dışkılarında virüs yaydıkları ve virüsü doğrudan veya dolaylı temasla etkili bir şekilde ilettikleri gösterilmiştir [58].

Ters (*reverse*) zoonozun potansiyel etkilerinin proaktif olarak değerlendirilmesi, bu bulaş yolunun ilgili hayvan popülasyonları üzerindeki olumsuz etki potansiyelini azaltan ve aynı zamanda adapte olmuş hayvan virüslerinin gelecekte insanlar arasında yeniden dolaşımını kontrol etmeye çalışan yönetim stratejileri oluşturmak için önemlidir [52]. Domuzlar, kediler, yaban gelinciği ve insan dışı primatlar, insanlarda bulunanlara benzer veya özdeş SARS-CoV-2 hücrel reseptörlerine sahiptir ve bu türler SARS-CoV-2'ye duyarlılık için olası adaylar olarak görülmektedir [52,59]. Bununla beraber, mevcut bilgilerle SARS-CoV-2'nin panzootik üretip üretmeyeceğini tahmin etmek mümkün değildir.

Mevsimsel Özellik (*Seasonality*)

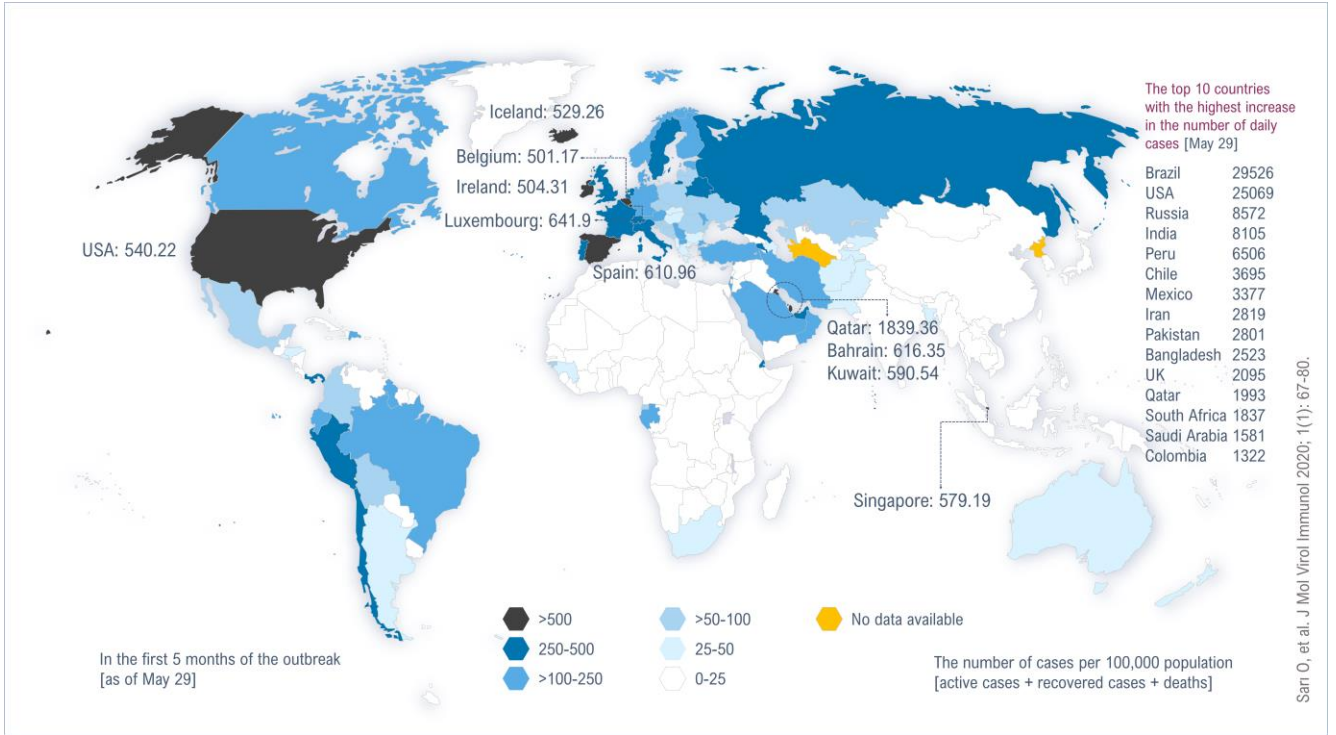
İnfluenza ve rubella virus gibi bazı insan solunum yolu patojenleri mevsimsel özellik gösterir, her kışta bu virüslerin insidanslarında yıllık bir artış görülür, ancak bu artışların zamanlamasında ve büyüklüğünde farklılıklar olur [60]. Benzer şekilde çoğu hayvan koronavirusu da doğal konakçılarında belirgin bir mevsimsel insidans sergilemektedir (bovine coronavirus ilişkili dizanteri ve feline infectious peritonitis virus ve diğerleri) [60]. Çeşitli hayvan koronavirusları hakkında çok şey bilinmekte ve bu anlayışın yeni koronavirusların gelecekteki olası davranışları hakkında bazı bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir. Yine yaygın koronaviruslar olarak bilinen HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ilişkili enfeksiyonlar da keskin bir şekilde mevsimseldir. Bu virüslerin seri aralıkları (*serial interval*) ve ikincil enfeksiyon risklerine bağlı olarak aynı popülasyonda influenza A'ya (H3N2) benzer bir iletim potansiyeline sahip oldukları gözlemlenmiştir [61]. 2003'teki yıkıcı SARS salgından bir yıl sonra, Çin'in Guangdong eyaletinde raporlanan dört SARS vakası, hastalığın mevsimsel bir yeniden dirilişe neden olabileceği yönünde yaygın spekülasyonlara yol açmış olsa da [60], SARS enfeksiyonları yeni bir epidemi gelişmeden

ortadan kaybolmuştur. Bu nedenle SARS enfeksiyonlarının mevsimselliği ile ilgili yeterli bilgilere ulaşılamamıştır. Zarflı bir virüs olması dolayısıyla yaz sıcaklıklarının neden olacağı kuruluğa duyarlı olan [62], SARS-CoV-2'nin açık alanlarda yayılımının yavaşlaması beklenebilir, ancak virüsün asıl yayılma alanları olan kapalı mekanlarda mevsimsel etkinin derecesi henüz bilinmemektedir. Farklı bir çalışmada, yaygın mevsimsel koronavirusların genellikle Aralık ve Nisan ayları (kış mevsimi) daha sık görüldüğü ve influenza virüslerinde görülen örüntü ile karşılaştırılabilir bir mevsimsel dağılıma sahip oldukları bilgisi teyit edilmiştir [63]. Ancak aynı çalışmada HCoV-229E'nin istisnai bir seyir izlediği ve 2008 kışında diğer virüslere benzer sıklıkta görülürken, bir sonraki yıl sporadik vakalar şeklinde seyrettiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, solunum yolu enfeksiyonları ilişkili diğer patojenlerin (influenza, pnömokok gibi) ve hayvan virüsleri de dahil olmak üzere diğer koronavirusların mevsimsel özellikler göstermesi [60,61], bu yeni koronavirusun yayılımının (SARS-CoV-2) yaz aylarında bir derece sınırlanabileceğine, ancak yüksek bulaşıcılığı nedeniyle ve özellikle de bu virüsle karşılaşmamış duyarlı popülasyonun hala çok büyük olduğu dikkate alındığında sporadik vakaların veya hastane ortamları gibi kapalı alanlarla veya aile içi bulaşla ilişkili olgu kümelerinin görülebileceği öngörülebilir.

Vaka Sayıları ve Ölüm Oranları

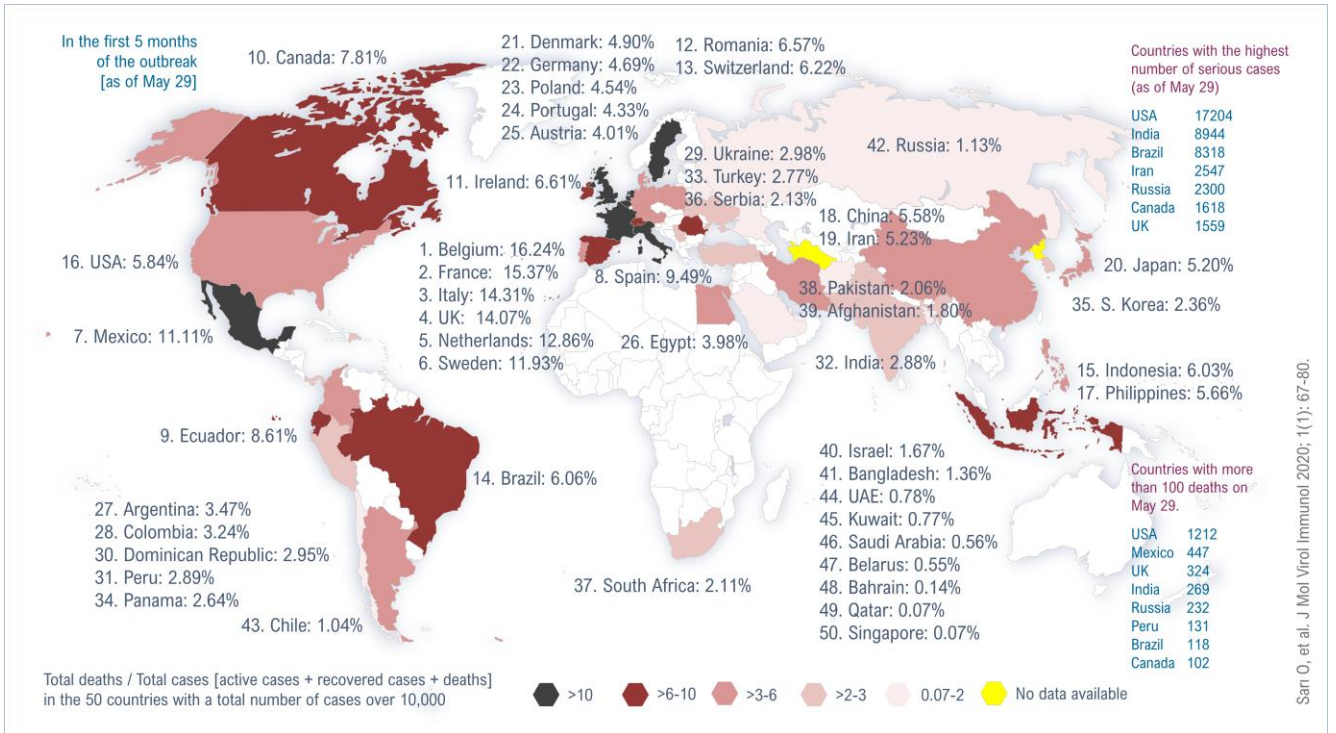
COVID-19 pandemisinin başlangıcı üzerinden geçen 5 aylık süre sonunda 29 Mayıs 2020 itibarıyla dünya genelindeki olgu sayısı 6 milyona (5991576) ulaşmış ve ölüm olgularının sayısı 360 bini geçmiştir (365343) [11,12]. Olguların neredeyse yarısı halen aktif vaka durumunda olup, aktif olgular da dahil edildiğinde dünya genelindeki ölüm oranı %6.1 civarındadır, 3 milyona yakın sonlanan vakaya baktığımızda ise dünya genelindeki vaka-ölüm oranının yaklaşık olarak %12.17 (365343/3001639) olduğu görülmektedir [11,12]. Bu oranın yüksek olmasında önemli etkisi olan birkaç ülkeyi (Fransa, İtalya, Birleşik Krallık ve İspanya gibi) hariç tuttuğumuzda mortalite oranı çoğu ülke için SARS ve MERS enfeksiyonları ile (sırasıyla %9.6

ve %34.4) kıyaslandığında daha düşük olmakla beraber, dünya genelindeki olgu sayısının diğer iki enfeksiyondan çok daha yüksek olması COVID-19 salgınının dünya genelindeki etkilerinin çok yıkıcı olmasına neden olmuştur [50,51]. Bu salgında nüfusa oranla olgu sayıları ve vaka-ölüm oranları açısından ülkeler arasında önemli farklılıklar dikkati çekmektedir. Birçok ülke vaka sayılarında ve ölümle sonuçlanan enfeksiyon oranlarında salgının çıkış yeri olan Çin'i ve ilk yayıldığı ülkeleri geride bırakırken, Rusya, Brezilya ve Peru gibi ülkeler özellikle Mayıs 2020 içindeki yüksek olgu sayılarıyla üst sıralara yükselip dünya genelindeki salgın verilerinde önemli değişikliklere neden olmuşlardır [11,12]. COVID-19 pandemisinin ilk beş aylık dönemine baktığımızda diğer birçok enfeksiyondan farklı olarak Katar, Lüksemburg, Bahreyn, İspanya, Kuveyt, Singapur, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İzlanda, İrlanda ve Belçika gibi kişi başına milli geliri yüksek veya uluslararası ticari faaliyetlerin ve havayolu seyahatlerinin yoğun olduğu ülkelerde nüfuslarına göre yüksek enfeksiyon oranları görülmüştür (Şekil 2) [11,12]. Yine dünyanın birçok ülkesine göre daha gelişmiş sağlık imkanlarına sahip olan Belçika, Fransa, İtalya, İspanya, Birleşik Krallık, Hollanda ve İsveç gibi Avrupa ülkelerinde risk altındaki ileri yaşlı nüfusun dünya geneline göre daha yüksek olması gibi nedenlerin bir sonucu olarak ortaya çıkan beklenmedik hasta yoğunluğu sağlık hizmetlerinin yürütülmesinde aksamalara neden olmuş ve bu ülkeler en yüksek mortalite oranlarının izlendiği ülkeler arasında yer almıştır (Şekil 3) [11,12]. COVID-19 salgını halen devam ettiği için gerçek vaka-ölüm oranları henüz kesin olarak bilinmemekte ve zaman içerisinde değişmektedir, bununla beraber Haziran 2020 tarihine gelindiğinde dünya genelindeki toplam vaka sayısı 6 milyonu geçmiş bu vakaların yarısı kapanmış (*closed case*) ve vaka sayısı 10.000 ve üzerinde olan ülke sayısı son olarak Kazakistan'ın da eklenmesi ile birlikte 51 olmuştur. Bu noktadan bakıldığında ülkelerin bu salgından ne derece etkilendiklerine dair ilk bilgiler görülmeye başlanmıştır. Bununla beraber, az sayıda ülkenin olgu sayılarını paylaşmaması (Türkmenistan ve Kuzey Kore gibi) [13], bazı ülkelerin kısıtlı imkanlar nedeni ile tarama testlerini uygulama ve hasta kayıtları tutmada yetersiz kalması, ya da



Sarı O, et al. J Mol Virol Immunol 2020; 1(1): 67-80.

Şekil 2. Ülkelere göre 100.000 kişi başına toplam SARS-CoV-2 vaka sayıları (29 Mayıs 2020 itibariyle aktif olgular, iyileşmiş kişiler ve ölüm olguları dahil olmak üzere) [11-13]. **Figure 2.** Total number of SARS-CoV-2 cases per 100,000 population by country (including active cases, recovered people and deaths as of May 29, 2020)



Sarı O, et al. J Mol Virol Immunol 2020; 1(1): 67-80.

Şekil 3. Toplam vaka sayıları 10.000 ve üzerinde olan 50 ülkede ölüm olgularının toplam vaka sayılarına oranı (aktif olgular, iyileşen kişiler ve ölümler dahil olmak üzere) [11-13]. **Figure 3.** The ratio of death cases to the total number of cases (including active cases, recovering people and deaths) in 50 countries with a total number of cases of 10,000 or more.

ölüm olgularının yüksek sayılarda olduğu ülkelerde SARS-CoV-2 ilişkili ölümlerin tedavi hizmeti alamadan ve tanı konulmadan hayatlarını kaybetmeleri gibi nedenlerle bazı ülkelerdeki olgu sayılarının gerçekte olduğundan daha düşük sayılarda olabileceği akılda tutulmalıdır. Son olarak vaka sayıları ve ölüm oranları için ülkeler arasındaki farklılıkların nedenleri arasında şiddetli hastalık riski altındaki kişi sayısının toplumlarda farklı oranlarda ve sayılarda olması, toplumsal izolasyon önlemleri ve uygulanma şekli, tedaviye erişim imkanı (tedavi ücretleri veya ülkelerin yoğun bakım kapasiteleri) gibi faktörler belirleyici olmuştur.

Sonuç

COVID-19 salgınının beşinci ayı sonunda SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının epidemiyolojik parametreleri, klinik seyri ve immünopatogenezi ile ilgili önemli veriler ortaya çıkmış ve halen literatüre yoğun bilgi akışı devam etmektedir. Salgının dünya genelindeki ciddi sonuçları gelecekte farklı etkenlerle ilişkili benzeri yeni

senaryolar için tüm ülkelerinin ortak hareket edecekleri yeni sağlık politikaların geliştirilmesi konusunda bir uyarı niteliğinde olmuştur. Dünya genelinde birçok ticari firma ve kurum aşı çalışmalarına odaklanmışken, geliştirilebilecek bir aşının koruyuculuk derecesi ve süresi, üretimi ve dağıtımı dahil olmak üzere bizleri bekleyen yeni zorluklar önümüzde durmaktadır. Bu küresel salgının sayısal ve istatistiksel sonuçları bir süre daha konuşulacak olsa da, salgının etik, sosyal ve psikolojik etkilerinin önümüzdeki dönemde daha uzun ve detaylı olarak ele alınacağı açıktır. Sağlık hizmetlerinin sunulmasında ve tedaviye erişimde ayrımcılık yapılmaması, sağlık çalışanlarının iş güvenliklerinin sağlanması, salgının bireysel ve toplumsal etkilerinin tamiri, salgın korkusunun ticari bir fırsata dönüştürülmesinin önlenmesi, hasta yönetimini yanlış yönlendirebilecek doğrulanmamış bilgilerin bilimsel literatüre çok hızlı bir şekilde sunulmasının getirebileceği olumsuz sonuçlar, ülkelerin şeffaf bilgi paylaşımı ve salgını önlemede diğer ülkelere destek olması bu başlıklardan sadece birkaçıdır.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. **Finansal Destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J5, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223): 497-506. [Crossref]
2. Leung K, Wu JT, Liu D, Leung GM. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. Lancet 2020; 395(10233): 1382-93. [Crossref]
3. Anadolu Agency, Ankara, Turkey. Chinese coronavirus may spread to more countries. Available at: <https://www.aa.com.tr/en/asia-pacific/chinese-coronavirus-may-spread-to-more-countries/1710460> [Accessed January 22, 2020].
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; e201585. [Crossref]
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382(18): 1708-20. [Crossref]
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395(10223): 507-13. [Crossref]
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 2020; 7(1): 11. [Crossref]
8. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. Pediatr Pulmonol 2020; 55(5): 1169-74. [Crossref]
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 2020; e20200702. [Epub ahead of print]. [Crossref]
10. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. Clin Exp Pediatr 2020; 63(4): 125-32. [Crossref]

11. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> [Accessed May 29, 2020].
12. Worldometer, DadaX Limited, Delaware, USA. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> [Accessed May 5, 2020].
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), World Map. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/world-map.html> [Accessed May 29, 2020].
14. Wang Y, Wang Q, Wang K, Song C, Guo Z, Hu W. A Case of COVID-19 with Ultra-Long Incubation Period. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;1-7. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
15. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1199-1207. [[Crossref](#)]
16. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife* 2020; 9: pii: e57309. [[Crossref](#)]
17. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323(14): 1406-7. [[Crossref](#)]
18. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; 172(9): 577-82. [[Crossref](#)]
19. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med* 2020; 9(2): 538. [[Crossref](#)]
20. Ji LN, Chao S, Wang YJ, Li XJ, Mu XD, Lin MG, et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J Pediatr* 2020; 1-4. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
21. National Centre for Infectious Diseases and Academy of Medicine, Singapore. Position Statement on Period of Infectivity to Inform Strategies for De-Isolation for Covid-19 Patients, 23 May 2020. Available at: [https://www.ams.edu.sg/view-pdf.aspx?file=media%5c5556_fi_331.pdf&ofile=Period+of+Infectivity+Position+Statement+\(final\)+23-5-20+\(logos\).pdf](https://www.ams.edu.sg/view-pdf.aspx?file=media%5c5556_fi_331.pdf&ofile=Period+of+Infectivity+Position+Statement+(final)+23-5-20+(logos).pdf) [Accessed May 26, 2020].
22. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa198. [[Crossref](#)]
23. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(5): 2000062. [[Crossref](#)]
24. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020; 92: 214-7. [[Crossref](#)]
25. Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. Unraveling R0: considerations for public health applications. *Am J Public Health* 2014; 104(2): e32-e41. [[Crossref](#)]
26. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(12): e420-e428. [[Crossref](#)]
27. Chowell G, Castillo-Chavez C, Fenimore PW, Kribs-Zaleta CM, Arriola L, Hyman JM. Model parameters and outbreak control for SARS. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(7): 1258-63. [[Crossref](#)]
28. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission [published correction appears in *Euro Surveill* 2015; 20(32): pii: 21207]. *Euro Surveill* 2015; 20(25): 14-8. [[Crossref](#)]
29. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; 27(2): taaa021. [[Crossref](#)]
30. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020 [published correction appears in *Euro Surveill* 2020; 25(4): pii=2000058. [[Crossref](#)]
31. Çiftçi E, Arga G. Çocuklarda COVID-19 (Bölüm 17). In: COVID-19, Memikoğlu O, Volkan Genç (eds). 2020, Ankara Üniversitesi Basımevi, Beşevler, Ankara. pp: 127-35.
32. Jing QL, Liu MJ, Yuan J, Zhang ZB, Zhang AR, Dean NE, et al. Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants. *medRxiv* 2020.04.11.20056010. [[Crossref](#)]
33. Anadolu Agency, Ankara, Turkey. Bakan Koca: Şu anki şartlarda salgın kontrol altında. Available at: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/bakan-koca-su-anki-sartlarda-salgin-kontrol-altinda/1839636> [Accessed May 13, 2020].
34. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020; 395(10227): e47. [[Crossref](#)]

35. Wu J, Huang Y, Tu C, Bi C, Chen Z, Luo L, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020. *Clin Infect Dis* 2020. pii: ciaa557. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
36. Fiebelkorn AP, Goodson JL. Measles (rubeola). In: Brunette GW (ed), *CDC Health Information for International Travel 2014: The Yellow Book*. 2014, Oxford University Press, New York. pp:249-52.
37. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. Available at: <https://www.who.int/wer/2009/wer8425.pdf?ua=1> [Accessed April 26, 2020].
38. Drosten C, Meyer B, Müller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain R, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med* 2014; 371(9): 828-35. [[Crossref](#)]
39. Van Kerkhove MD, Alaswad S, Assiri A, Perera R APM, Peiris M, El Bushra HE, et al. Transmissibility of MERS-CoV Infection in Closed Setting, Riyadh, Saudi Arabia, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25(10): 1802-9. [[Crossref](#)]
40. Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition). *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020; 58(3): 169-74. [[Crossref](#)]
41. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(6): 469-77. [[Crossref](#)]
42. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [Chinese Center for Disease Control and Prevention]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 145-51.
43. Kim SE, Jeong HS, Yu Y, Shin SU, Kim S, Oh TH, et al. Viral kinetics of SARS-CoV-2 in asymptomatic carriers and presymptomatic patients. *Int J Infect Dis* 2020. pii: S1201-9712(20)30299-X. [[Crossref](#)]
44. Casey M, Griffin J, McAloon CG, Byrne AW, Madden JM, McEvoy D, et al. Estimating pre-symptomatic transmission of COVID19: a secondary analysis using published data. *MedRxiv* 2020. [[Crossref](#)]
45. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14(8): 523-34. [[Crossref](#)]
46. Zhou Q, Gao Y, Wang H, Liu R, Du P, Wang X, et al. Nosocomial Infections Among Patients with COVID-19, SARS and MERS: A Rapid Review and Meta-Analysis. *medRxiv* 2020.04.14.20065730. [[Crossref](#)]
47. Wang J, Feng H, Zhang S, Ni Z, Ni L, Chen Y, et al. SARS-CoV-2 RNA detection of hospital isolation wards hygiene monitoring during the Coronavirus Disease 2019 outbreak in a Chinese hospital. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 103-6. [[Crossref](#)]
48. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
49. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3. [[Crossref](#)]
50. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Summary of probable SARS cases with onset of illness from November 1, 2002 to July 31, 2003. Available at: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ [Accessed April 18, 2020].
51. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available at: <http://applications.emro.who.int/docs/EMRPUB-CSR-241-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1&ua=1> [Accessed April 26, 2020].
52. Gollakner R, Capua I. Is COVID-19 the first pandemic that evolves into a panzootic?. *Vet Ital* 2020; 56(1): 7-8. [[Crossref](#)]
53. Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, Chiba S, Maemura T, Fan S, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *N Engl J Med* 2020; [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
54. Leroy EM, Ar Gouilh M, Brugère-Picoux J. The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. *One Health* 2020; 100133. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
55. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020; eabb7015. [[Crossref](#)]
56. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. *bioRxiv* 2020.04.01.021196. [[Crossref](#)]
57. Gryseels S, De Bruyn L, Gyselings R, Calvignac-Spencer S, Leendertz F, Leirs H. Risk of Human-to-Wildlife Transmission of SARS-CoV-2. *Preprints* 2020, 2020050141. [[Crossref](#)]
58. Kim YI, Kim SG, Kim SM, Kim EH, Park SJ, Yu KM, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe* 2020; 27(5): 704-9.e2. [[Crossref](#)]

- 59.** Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020; 94(7): e00127-20. [[Crossref](#)]
- 60.** Dowell SF, Ho MS. Seasonality of infectious diseases and severe acute respiratory syndrome-what we don't know can hurt us. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(11): 704-8. [[Crossref](#)]
- 61.** Monto AS, DeJonge P, Callear AP, Bazzi LA, Capriola S, Malosh RE, et al. Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of households in Michigan. *J Infect Dis* 2020; jiaa161. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
- 62.** International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. ICTV reports; Coronaviridae. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae [Accessed March 30, 2020].
- 63.** Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010; 48(8):2940-7. [[Crossref](#)]