



Journal of

Molecular Virology and Immunology

SARS-CoV-2 Enfeksiyonlarının Temel ve Olası Bulaşma Yolları

Major and Possible Transmission Routes of SARS-CoV-2 Infections

İlhan CEBECİ¹ [ID], Fatih ŞAHİNER² [ID]

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Internal Medicine, Gulhane Training and Research Hospital, 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): 12.09.2020. Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 20.09.2020.

İletişim [Correspondence]: 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

SARS-CoV-2 insan enfeksiyonları ile ilişkili diğer zoonotik betakoronaviruslar olan SARS-CoV ve MERS-CoV gibi insanlar arasında başlıca solunum damlacıkları ile bulaşır ve yayılır. Aerosoller ile bulaş olasılığı çok tartışılmakla beraber, semptomatik hastalarla birlikte kapalı alanlarda bulunulması durumunda (hastaneler veya uzun süreli araç içi yolculuk gibi) aerosol bulaş riskinin arttığını gösteren kanıtlar vardır. Solunum sekresyonları gibi yüksek titrede enfeksiyöz viral partikül içeren örneklerle temas sonrası kontamine ellerle göz, ağız ve burun mukozalarına dokunulması (otoinokülasyon) diğer olası bulaş yoludur. SARS-CoV-2 insan vücudunda başlıca solunum yolları (nazofarinks ve akciğerde hücreleri) ve incebağırsak epitelinde replike olmakta ve solunum yolları sekresyonları ve dışkıdan saçılmaktadır. Bununla beraber dışkı örneklerinde viral RNA varlığı sık görülen bir durum olmasına rağmen, dışkıdan canlı virüs izolasyonu çok nadirdir ve fekal oral yol ile SARS-CoV-2 bulaşı bildirilmemiştir. Benzer şekilde kan ve kan ürünleri ile bulaş da teorik bir olasılığın ötesinde enfeksiyonun yayılmasında özel bir önem taşımamaktadır. İdrar, semen, gözyaşı gibi diğer vücut sıvılarında da viral RNA varlığı gösterilmiş olmasına rağmen, bu örneklerden bulaş için güçlü kanıtlar yoktur. Yine anneden bebeğe transplasental yol ile bulaş olasılığı için çok nadir olgu bildirimleri olsa da, yenidoğan enfeksiyonlarının daha çok doğum sonrası anne veya diğer aile bireyleri ile yakın temas sonrası geliştiği düşünülmektedir. Enfeksiyon bulaşını önlemede maske ve kişisel koruyucu ekipman kullanılması en etkili korunma yöntemlerinden biri olup, maskelerin maruz kalınan viral yükü azaltarak şiddetli enfeksiyonların gelişimini önlemesi maske kullanımının diğer bir avantajıdır. Hatta gün içinde uzun süreli gözlük kullanımının da enfeksiyon bulaş riskini azalttığını gösteren bir çalışma bulunmaktadır. Yine uluslararası kuruluşların rehberlerinde aerosol oluşturan eylemlerden kaçınılması üzerinde durulmaktadır. Zoonotik, ters zoonotik ve hayvanlar arası bulaş yolları ve bulaşın epidemiyolojik yönleri bu makalede tartışılmamıştır. Sonuç olarak diğer solunum yolu ile bulaşan enfeksiyonlarla benzer bulaş özellikleri sergileyen SARS-CoV-2 enfeksiyonlarından korunmada en etkili yol damlacık ve aerosol bulaşını önlemek için alınan standart tedbirleri içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Damlacık, Aerosol, Fekal-oral, Transplasental, Gözyaşı, Maske.

Abstract

SARS-CoV-2 is transmitted and spread mainly by respiratory droplets among humans, as other zoonotic betacoronaviruses (SARS-CoV and MERS-CoV) associated with human infections. Although the possibility of transmission by aerosols is widely discussed, there is evidence that the risk of aerosol

transmission is increased in closed areas with symptomatic patients (such as hospitals or long-term vehicle travel). Touching eye, mouth and nasal mucosa with contaminated hands (autoinoculation) after contact with samples containing high titers of infectious viral particles such as respiratory secretions is another possible route of transmission. In the human body, SARS-CoV-2 replicates mainly in the respiratory tract (cells in the nasopharynx and lung) and small intestine epithelium and is scattered from respiratory tract secretions and feces. However, although the presence of viral RNA in stool samples is common, isolation of live virus from stool is very rare and SARS-CoV-2 transmission by fecal oral route has not been reported. Similarly, transmission through blood and blood products is not of importance beyond a theoretical possibility in the spreading of infection. Although viral RNA has been demonstrated in other body fluids such as urine, semen and tears, there is no strong evidence for transmission from these samples. Also, there are very rare case reports regarding the possibility of transplacental transmission from mother to baby, however it is thought that neonatal infections mostly develop after close contact with the mother or other family members after birth. The use of masks and personal protective equipment is one of the most effective protection methods in preventing infection transmission, and another advantage of mask use is that masks prevent the development of severe infections by reducing the viral load exposed. There is even a study showing that wearing glasses for a long time during the day reduces the risk of infection. Again, in the guides of international organizations, avoidance of actions that create aerosols are emphasized. Zoonotic, reverse zoonotic and animal to animal transmission routes and epidemiological aspects of transmission are not discussed in this article. As a result, the most effective way to prevent SARS-CoV-2 infections, which exhibit similar transmission characteristics to other respiratory infections, includes standard measures taken to prevent droplet and aerosol contamination.

Keywords: Droplet, Aerosol, Fecal-oral, Transplacental, Tear, Mask.

Giriş

Koronavirus türlerinde transmisyon genel olarak, biyolojik vektörler tarafından değil, virüs türüne göre değişmek üzere aerojenik yolla, fomitlerle veya hayvan virüslerinde fekal-oral yolla gerçekleşir [1]. SARS-CoV-2'nin (*Severe Acute Respiratory Syndrome-associated coronavirus*) insan vücudunda temel replikasyon bölgesi akciğerler (tip 2 pnömositler) ve nazofarinks olmak üzere solunum yolları epitelidir [2,3]. SARS-CoV-2'nin insanlar için temel bulaş yolu diğer solunum yolu virüslerine benzer şekilde enfekte bir kişi konuştuğunda, öksürdüğünde veya hapşırdığında üretilen ve enfektif viral partikülleri içeren damlacıkların solunması şeklindedir [4,5]. Bu durum için en önemli risk enfekte kişilerle yakın temastır. Yakın temas COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) tanılı bir hastaya 2 metre mesafe içinde birkaç dakikadan daha uzun süreli (*prolonged*) maruz kalmak şeklinde ifade edilir [4]. Hastanelerde yürütülen hasta bakım hizmeti; aerosol oluşturan bir prosedür sırasında hasta materyaline maruz kalmak; hasta materyallerine korunmasız olarak (*unprotected*) doğrudan maruziyet; bir sağlık hizmeti bekleme alanında veya odasında hasta bir kişinin yakınında oturmak; COVID-19

enfeksiyonlu bir hastayı ziyaret etmek veya enfekte bir aile bireyi ile yaşamak ya da bakımını yapmak yakın teması örnek olarak verilebilir [4,6]. Kısa etkileşimlerin ise enfeksiyon bulaşı ile sonuçlanma olasılığı daha düşüktür; bununla birlikte, hastanın klinik semptomları, sekresyonlarında bulunan viral yük ve etkileşim tipi (hastanın risk altındaki kişinin yüzüne doğrudan öksürüp öksürmediği gibi) bulaş olasılığını etkileyen parametrelerdir [4]. COVID-19'lu semptomatik ve asemptomatik bireylerin bulaşmada oynadığı rolün daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, COVID-19 tanısı alan bir hastaya semptomların başlamasından önceki 2 gün içinde 2 metrede 1 saatten fazla maruz kalan kişiler de yakın teması gibi değerlendirilmeye başlanmıştır [7].

Predominant iletim modu olmamakla beraber SARS-CoV-2 ile kontamine olmuş yüzeyler ve fomitlerle temas sonrası ağız, burun ve göze dokunmak (otoinokülasyon) da olası bulaş yollarından biri olarak değerlendirilir [4]. 2003-SARS salgınında bu tür bulaş olasılığını desteleleyen örnekler bulunmakla beraber, bu durumun bulaşmaya ve salgının yayılmasına ne ölçüde katkıda bulunduğu açık değildir [4,8]. Özellikle kötü sanitasyonun olduğu alanlarda hasta

materyalleri (özellikle solunum yolu sekresyonları olmak üzere) ile kontamine olmuş yüzey ve nesneler ile temas potansiyel bulaş yollarından biri olarak görülmektedir [9,10]. Bahsedilen bulaş yolları dışında anneden bebeğe bulaş olasılıkları, kan ve kan ürünleri ile bulaş, kontamine yiyecek ve içeceklerle fekal-oral yolla bulaş, laboratuvar kaynaklı bulaş gibi farklı bulaş yolu olasılıkları da araştırılmaktadır.

Aerosoller ile Bulaşma Riski

Genel olarak, enfekte kişiler konuştuğlarında, nefes aldıklarında, öksürdüklerinde veya hapşırdıklarında viral partikülleri yayarlar. Burundan nefes verme bazıları aerosol olan birkaç yüz damlacık oluştururken, konuşma, öksürme ve hapşırmada durumunda damlacıklardan daha fazla aerosol üretimi görülmektedir [11] SARS ve MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) enfeksiyonlarında olduğu gibi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun da solunum damlacıkları yoluyla insanlara bulaşabildiği bilinmektedir [11,12]. Diğer iki virüse kıyasla toplumda daha hızlı yayılması nedeniyle SARS-CoV-2 için aerosol bulaşma potansiyeli üzerinde durulmuş ve kapalı alanlarda (uçak, binek otomobili ve sağlık bakım merkezleri) riskin arttığı değerlendirilmiştir [11] Bununla beraber, değişen havalandırma koşulları altında damlacıkların ve aerosollerin iletimi, enfeksiyon eğilimleri, bu partiküllerin boyutları, büyük damlacıkların üst solunum yollarında kalırken küçük aerosollerin akciğerlerin derinliklerine kadar solunmaya daha yatkın olmaları ve alveolar dokularda daha kolay enfeksiyon oluşturma olasılıkları gibi çok sayıda başlıkta fikir ayrılıkları olmuştur [11]. Çünkü bazı damlacıklar, enfekte bir kişiden atıldığında, nispeten daha küçük aerodinamik çaplara sahip aerosol parçacıklarına (biyoaerosoller ve damlacık çekirdekleri olarak da bilinirler) dönüşür ve sonuç olarak havaya karışırlar [13].

Hava yoluyla (*airborne*) veya aerosoller ile bulaş genellikle 5 µm'den küçük çapta parçacıklar ile oluşan bulaşı ifade eder ve damlacık (*droplet*) bulaşından farklıdır, aerosoller uzun süre havada kalabilirler ve 1 metreden daha uzun mesafelerde başkalarına bulaşabilirler [14,15]. Damlacıklar halindeki daha büyük partiküller ise kısa mesafede hızla yere düşerler, aerosol biçiminde havada

kalan küçük partiküller damlacıklardan daha uzağa sürüklense de daha hızlı buharlaşırlar [11]. Özetle, havada uzun süre kalan aerosolize partiküllerin içinde virüslerin seyreltilmesi ve daha hızlı inaktivasyonu nedeniyle, çok yoğun bir maruziyet durumu olmadıktan sonra, aerosol iletimi yoluyla SARS-CoV-2 bulaşında oluşacak viral hastalığın çok şiddetli olması beklenmemektedir [16-18]. COVID-19 pandemisi için minimum bulaşıcı viral yük hakkında kesin bir kanıt olmamasına rağmen, farklı çalışmalarda duyarlı konakçılarda hastalık meydana gelebilmesi için yüzün üzerinde veya birkaç yüz partikül gerektiği şeklinde tahminler yapılmaktadır [19,20]. Bu nedenle uzun süreli yolculuklarda veya çok sayıda semptomatik hastanın bulunduğu sağlık tesislerinde yüksek viral yük maruziyeti riski nedeniyle hava yolu ile SARS-CoV-2 bulaşmasının makul olabileceği değerlendirilmektedir [11,21,22].

Yeni bir çalışmada Wuhan'da bulunan iki hastanenin farklı yerlerinde aerosollerde SARS-CoV-2 viral RNA (ribo nükleik asit) varlığı ölçülmüş ve virüsün aerodinamik özellikleri araştırılmıştır [23]. Bu çalışmada aerosol örneklerindeki SARS-CoV-2 RNA konsantrasyonu izolasyon servislerinde ve havalandırılmalı hasta odalarında çok düşük düzeylerde iken, hastaların tuvalet alanlarında yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmada hastane alanlarında tespit edilen virüslerin enfektivitesi belirlenmemiş olmakla beraber, araştırmacılar SARS-CoV-2'nin aerosoller yoluyla bulaşma potansiyeline sahip olabileceğini önermiştir [23]. Aynı çalışmada kapsamlı sanitasyon önlemlerinin aerosollerdeki SARS-CoV-2 konsantrasyonunu (RNA yükü) sınırlandırmada etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Söz konusu makalede hava örneklerinde viral RNA saptama ve kantitasyonu için tercih edilen dijital PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) temelli yöntem virüs yükünü değerlendirmek için efektif bir yaklaşım olmakla beraber, çalışmada örnek toplama (*sampling*) yönteminin detaylı olarak açıklanmaması ve saptanan virüs varlığının enfektivitesi hakkında yeterli bilgi sunulmaması çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır.

Aerosol bulaş olasılığını düşündüren bir diğer çalışmada [24] ise Çin'in Guangzhou kentinde bir restorana giden 3 aile kümesinin etkilendiği bir

SARS-CoV-2 salgını incelenmiştir. Çalışmada hava akış yönünün damlacık iletimiyle tutarlı olması üzerinde durulmuştur [24]. Bu çalışmada 26 Ocak-10 Şubat 2020 tarihleri arasında aynı klimalı restoranda yemek yiyen 3 farklı aileden 10 kişinin COVID-19'dan etkilendiği ve ailelerden birinin Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'dan yeni seyahat ettiği belirlenmiştir. Penceresiz, klimalı ve 5 katlı binada klimadan 6 sürüntü (*smear*) örneği (hava çıkışından 3 ve hava girişinden 3) alınarak PCR ile incelenmiş SARS-CoV-2 RNA için negatif olarak bulunmuştur. Potansiyel bulaşma yolları incelendiğinde bu salgının en olası nedeninin damlacık bulaşması olduğu sonucuna varılmıştır. Kişiler arasındaki mesafeler >1 m olmakla birlikte, klimadan gelen güçlü hava akışının damlacıkları bir masadan diğerine aktarmış olabileceği değerlendirilmiştir. SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin potansiyel aerosol geçişinin bildirildiği önceki çalışmalar [25,26], restoranda yemek yiyen ve hava akış yönünde olmayan diğer kişilerin ve restoran personelinin hiçbirinin enfekte olmaması, klimanın sürüntü örneklerinin PCR testi ile negatif olması; bulaşın yakın masalarda klimanın hava akımı yönündeki bir iletimle olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak araştırmacılar bu olayda enfeksiyon bulaşının küçük damlacıkların klimalı havalandırma sistemi ile duyarlı kişilere taşındığı sonucuna varmış ve enfeksiyon için anahtar faktörün hava akışının yönü olduğunu bildirmişlerdir.

Aerosol üreten işlemlerin kapalı ortamlarda ve laboratuvarlarda enfeksiyon riskini artırabileceği düşünülmektedir [27,28]. Bu tür işlemler arasında tıbbi prosedürler (endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, nebulize tedavi uygulaması, entübasyondan önce manuel ventilasyon, hastayı yüzüstü pozisyona çevirme, hastayı ventilatörden ayırma, non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon, trakeostomi ve kardiyopulmoner resüsitasyon gibi), ameliyatlar, santrifüjleme gibi laboratuvar işlemleri, hızlı akan musluk suyu ve sifonlar sıralanabilir [11,29]. Bulaş riskini azaltmak için klinik örneklerin BSL-2 (*biosafety level*) ve BSL-3 güvenlik kabinlerinde çalışılması, sifonu çekmeden önce kapağın mutlaka kapatılması gibi çok sayıda önlem CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) rehberlerinde yer almaktadır [28,30].

Sigara tütünü (sigara, e-sigara veya nargile) ile solunan duman; öksürme veya hapsirmayı tetikleyerek SARS-CoV-2 içeren aerosollerin üretilmesine ve çevresel yüzeylerin kontamine olmasına neden olur. Bu nedenle, sigara içmek hem aktif hem de pasif sigara içenlerde virüs için olası bir bulaşma şeklidir ve hastalık bulaşması için bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Asemptomatik enfekte sigara içenlerden duman ve aerosol yoluyla pasif enfeksiyon oluşumu da düşünülebilir. Sigara içilen alanlar iyi havalandırılmalı ve sigara içenler, katı sigara içme kuralları ve güvenli hijyen önlemleri olan tek kullanımlık cihazlar kullanılmalıdır [31].

Profesyonel ve ev yapımı yüz maskeleri genel popülasyonda solunum yolu enfeksiyonlarına maruziyeti azaltmaktadır [32]. Cerrahi maskelerin ev yapımı maskelerden yaklaşık iki kat daha fazla koruma sağladığını doğrulamıştır [32]. Cerrahi maskeler ve N95 solunum maskeleri, dünya çapında milyonlarca insan arasında COVID-19 için KKE (kişisel koruyucu ekipman) olarak çok popüler olmuştur ve her yerde bulunabilmektedir [11]. Cerrahi maskelerin aerosol geçişini tam olarak engellemediği ve N95 maskelerin aerosol ve damlacık geçişini önlediği kabul edilir [11]. Şöyle ki, cerrahi maskeler takıldığında, özellikle gevşek bir şekilde takılan taraflardan yaklaşık %20-30 oranında damlacık ve büyük miktarda aerosol sızması olurken, N95 ve elastomerik maskeler takıldığında ise %5 oranında damlacık sızıntısı ve bir aerosol geçişi beklenir [11]. Bununla beraber maske kullanımının viral partiküllerin geçişini %100 engellemese bile maruz kalınan viral yükü azalttığı için ciddi hastalık gelişimini önlediği üzerinde durulmuştur [17,33]. Bir araştırmada cerrahi maskenin, aerosol yolla bulaşabilen influenza virusuna maruziyeti (maske tasarımına bağlı olarak değişmek üzere) ortalama 6 kat azaltacağı gösterilmiştir [34]. Maskeler üzerine yapılan diğer çalışmalar influenza enfeksiyonlarının bulaşı için N95 maskeler ile tıbbi maskelerin performansları arasında önemli bir fark olmadığını da ortaya koymuştur [35,36].

Fomitler ve Çevresel Yüzeylerdeki Risk

Virüsün fiziksel yapısı bozulmadan aerosollerde saatlerce ve yüzeylerde günlerce (inokulum miktarına bağlı olarak) enfeksiyöz

halde kalabilmesi SARS-CoV-2 için aerosol ve fomit aracılı potansiyel bulaş riskini önemli kılmaktadır [4,9]. Zayıf el hijyeni veya enfeksiyöz hastalıklardan korunmada kritik öneme sahip genel temizlik kurallarına uyulmaması nedeniyle kontamine fomitlerden ağız-burun mukozaları ve konjunktivaya dokunma ile kişiler kendilerini enfekte edebilmektedir [11]. Bazı eşik nem, sıcaklık, güneş ışığı ve havalandırma koşullarının virüs yüklü damlacığı ve aerosol geçişini hızlandıracağını ve SARS-CoV hastalığının yayılmasını şiddetlendireceğini doğrulayan çok sayıda hipotez ve çalışma verisi vardır [11]. MERS enfeksiyonlarının bulaşma dinamiklerinin incelendiği bir çalışmada hasta odalarında çarşaf, yatak örtüsü, serum askısı ve röntgen cihazı gibi çevresel nesnelerin ve tıbbi cihazların MERS-CoV ile kontamine olduğu gösterilmiştir [37]. Aynı çalışmada hastaların solunum örneklerinden alınan son pozitif PCR örneğini takiben çevresel yüzeylerden beş güne kadar viral RNA pozitifliği tespit edilmiş, ancak hücre kültürlerinde enfektif virüs izole edilememiştir. Başka bir raporda ise 2003 SARS salgını sırasında, temizlik görevinden sorumlu üç hastane personelinin doğrudan hasta teması olmadan fomit kaynaklı olası bulaş ile enfekte olduğu belirtilmiştir [8]. SARS-CoV-2'li hastaların solunum damlacıkları ve dışkı çıkartıları yoluyla önemli ölçüde çevresel kirlenmeye neden olması, çevresel yüzeyleri potansiyel bir bulaşma aracı haline getirmekte ve çevre ve el hijyenine sıkı sıkıya bağlı kalma ihtiyacını desteklemektedir [38]. Bu nedenle tüm hastane çalışanları için sıkı önlemler uygulanması, yeterli koruyucu ekipman sağlanması ve enfeksiyon kontrol eğitimi dahil önleyici tedbirlerin alınması, özellikle hastaların çıkartıları ile temas riski olan görevliler ve temizleyiciler ile tuvalet dezenfeksiyonu yapan kişilerin maske, eldiven ve koruyucu giysiler de dahil olmak üzere standart önlemlere uyması gerektiği belirtilmektedir [39]. Hasta veya salgıları-çıkartıları ile doğrudan temas etmeden, hasta odasına kısa süreliğine girme, yüz maskesi takmayan bir hasta ile triyaj masasında kısa konuşma gibi kısa süreli etkileşimlerin iletim ile sonuçlanma olasılığının ise daha düşük olduğu değerlendirilmektedir [4].

DSÖ de tütün ürünleri (sigara, nargile, purolar, elektronik sigara, vb.) içenlerin COVID-

19 bulaşı için daha savunmasız olabileceğini belirtmektedir [40]. Sigara içenlerin ortak arkadaş grupları ve sosyal gruplarda ortak eşyaları ağız teması ile paylaşımları diğer bir yüksek riskli bulaş faktörüdür [31,40]. Nargile olarak da bilinen sigara içme sistemlerinin, genellikle COVID-19 virüsünün ortak ve sosyal ortamlarda bulaşmasını kolaylaştıracak ağız parçalarının ve hortumlarının paylaşılmasını içerdiğine de dikkat çekilmiştir [40]. Gruplar halinde sigara içmek sık sık fiziksel yaklaşma ve tükürük sıvısı temasını içerir, bu durum sadece COVID-19 için bir risk faktörü değildir, aynı zamanda kişileri solunum yoluyla ortamdan alınan diğer bulaşıcı etkenlere de duyarlı hale getirir [31]. Tütünün birden fazla cihazdan içildiği mekanlarda kontamine yüzeyler, virüs içerebilen yoğun hava ve aerosoller, sosyal mesafe kuralı uygulansa bile sigara içmeyenleri pasif olarak enfekte edebilir [31]. Yine sigara kullanan kişilerin etkili maske kullanımı kurallarına uyamamaları ve elleri ile dudaklarına sıkça dokunmaları bulaş riskini artıran diğer faktörlerdir [31,40].

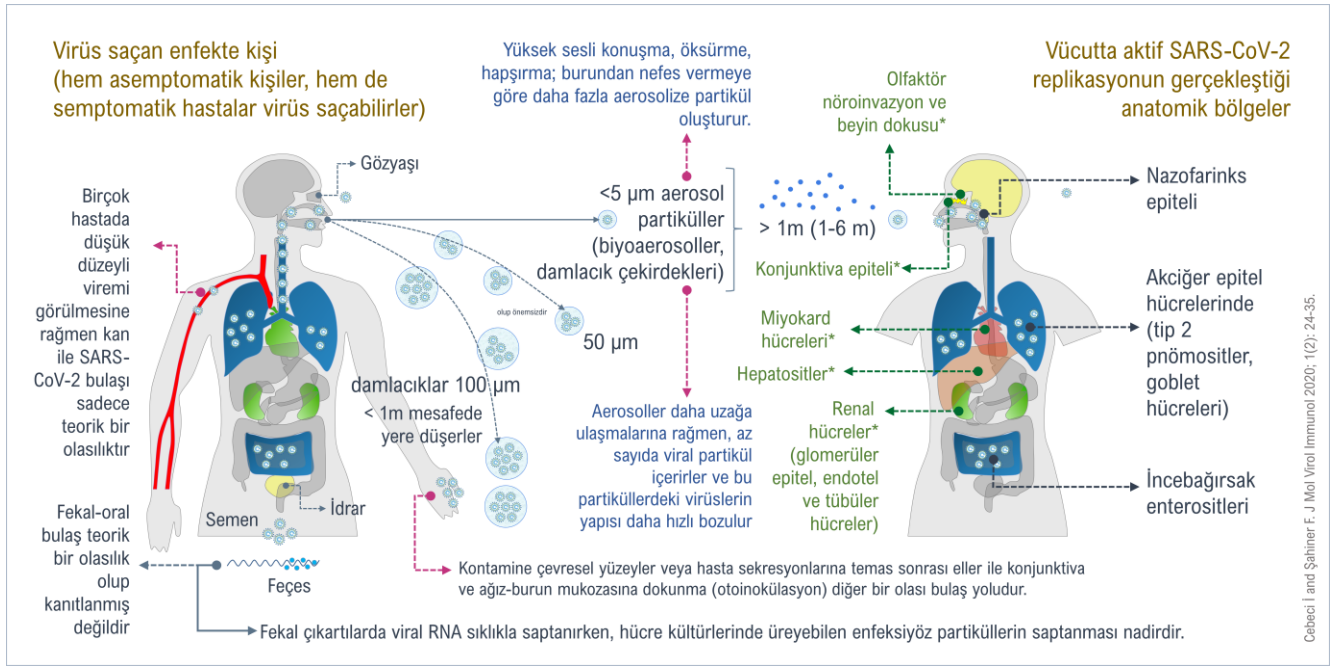
Anneden Bebeğe Bulaş

SARS-CoV-2'nin ortaya çıktığı ilk raporlardan bu yana, virüsün antepartum dönemde veya doğum sırasında anneden fetüse bulaşıp bulaşmadığına dair endişeler devam etmektedir [41]. Hamilelik sırasında COVID-19 teşhisi konan annelerden doğan yenidoğanlarda SARS-CoV-2 immünoglobulin M (IgM) pozitifliği veya fetal, amniyotik ve plasental örneklerde virüsün izolasyonu ya da viral RNA varlığının gösterilmesi (doğum sonrası ilk 72 saat içinde), virüsün in-utero dikey geçişini gösterebilir [42]. Çin'de yapılan ve 33 yenidoğanın dahil edildiği bir kohort çalışmada anne ve yenidoğanların doğumu ve ayrılması sırasında sıkı enfeksiyon kontrolü ve önleme prosedürlerine rağmen üç yenidoğanda SARS-CoV-2 ilişkili pnömoni geliştiği bildirilmiştir, yani dikey iletim dışlanamamıştır [43]. Başka, bir çalışmada [41], doğum sırasında orta ila şiddetli COVID-19 hastalığı olan 32 gebe hastadan 11'inin plasenta veya membran sürüntüleri laboratuvara gönderilmiş ve bu 11 sürüntünün üçü pozitif olarak bulunmuştur. Bu annelerden doğan bebeklerin hiçbirisi, 1 ile 5 arasındaki yaşam günlerinde SARS-CoV-2 için pozitif test edilmemiş

ve hiçbir COVID-19 enfeksiyonu semptomları göstermemiştir.

Araştırmacılar dikey geçişin klinik belirtisi olmamakla birlikte, intrapartum viral maruz kalma olasılığına dikkat çekmişlerdir [41]. Maternal kan, amniyotik sıvı veya membranların ve amniyotik kesenin virüsle kontaminasyonu ve yine bebeklerin birçoğunun sezaryen doğum olmasının dokulara maruz kalma süresini ve dikey bulaşma olasılığını azaltmış olabileceği de değerlendirilmiştir. Ek olarak, doğum sırasında

maruziyet meydana gelirse, doğumdan hemen sonra yapılan nazofaringeal testin dikey bulaşmayı değerlendirmek için ideal bir yaklaşım olmayabileceği, çünkü virüs saptanması için daha uzun bir kuluçka süresi gerekebileceği belirtilmiştir [41]. Vajinal yolla doğum yapılan bebekler için vajinal sekresyonlarla kontaminasyon da olası bir kaynak olarak düşünülmeye rağmen [41], yapılan çalışmalarda vajinal sekresyonlarda COVID-19 varlığı gösterilmemiştir.



Şekil 1. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının olası bulaş yolları ve virüsün çoğaldığı majör organ ve dokular ile viral replikasyonun araştırıldığı diğer anatomik bölgeler (*nadir ve olası replikasyon bölgeleri).

Gebelik sırasında fetüse vertikal yol ile SARS-CoV-2 geçişini araştırmak için 879 makalenin incelendiği ve 1316 hamile kadını içeren 39 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde çalışmaların hiçbirinde vertikal geçiş bildirilmediği ortaya konmuş ve yenidoğanların diğer yollarla (annenin veya bir aile üyesinin doğumdan sonrası yakın teması gibi) enfekte olma olasılıkları üzerinde durulmuştur [44]. Bununla beraber, Fransa'dan SARS-CoV-2 transplasental geçişini destekleyen bir olgu sunulmuştur; bu raporda immünohistokimya incelemeleri ile plasental enfeksiyonu takiben neonatal viremi ve takiben nörolojik belirtilerin geliştiği bir yenidoğan olgusu raporlanmıştır [45]. Şimdiye kadar anne sütünde SARS-CoV-2 varlığı gösterilmemiştir. Emzirmenin faydalarına ek olarak, anne sütü yenidoğan için

COVID-19'a yönelik koruyucu faktörler de içerebilir [46]. Eğer anne bebeğiyle aynı odada kalacaksa veya merkez yenidoğanı ayrı bir alana alacak kapasiteye sahip değilse; bebek her zaman anneden en az 1.5-2 metre uzakta kalmalıdır. Yenidoğanı beşik yerine hava ve sıcaklık kontrolü olan kuvüze yerleştirmek veya anneye arasına perde gibi fiziksel bariyer yerleştirmek de bir koruma sağlayabilir. Eğer anne bebeğiyle emzirme de dahil olmak üzere direkt temasta bulunmayı talep ederse, maske kullanmayı, meme ve el temizliğinde titiz olmayı da içeren önleyici tedbirlere uymayı kabul etmelidir. Kurumlar anne-bebek ayrı kalmasına yönelik önerileri de göz önünde bulundurarak anne kararıyla ilgili resmi belgeleri de dikkate almalıdır [47].

Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaş Olasılığı

Koronaviruslar genellikle üst veya alt solunum yollarını enfekte etse de, plazma veya serumda da virüs saptanabilmektedir (viremi) [48]. Bu nedenle, koronavirusların kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu yoluyla teorik bir bulaşma riskinin olduğu düşünülmektedir [49]. COVID-19 vakaları arasında asemptomatik enfeksiyonlar da bulunduğundan, özellikle endemik bölgelerde kan güvenliği ve koronavirus bulaşı ile ilgili endişeler ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, ABD Gıda ve İlaç İdaresi'ne (FDA) göre, COVID-19'un kan transfüzyonuyla bulaştığının bildirildiği bir rapor veya şüphelenilmiş bir vaka bulunmamaktadır [50]. Solunum virüslerinin genel olarak kan transfüzyonu ile bulaştığı bilinmemektedir ve son yirmi yılda ortaya çıkan diğer iki koronavirus (SARS-CoV ve MERS-CoV) için de herhangi bir transfüzyon ilişkili bir iletim vakası bildirilmemiştir [51]. SARS-CoV-2 için bu bilgiyi destekleyen bir olgu sunumunda [52], daha sonra COVID-19 tanısı konan bir kişiden aferez trombosit transfüzyonu alan çok şiddetli aplastik anemisi olan 21 yaşında bir erkek olguyu sunulmuş, ancak kan verilen hasta COVID-19 için negatif test edilmiş ve allojenik kök hücre nakli bekleyen hastada enfeksiyon gelişmemiştir. Bununla birlikte, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 arasındaki farklar göz önüne alındığında, SARS ve MERS için kullanılan önceki önerilerin yeterli olup olmadığı bilinmemektedir [49]. Ancak asemptomatik olguların çok sayıda olması ve teorik bir olasılık da olsa kan nakli ile bulaş riski nedeniyle kan merkezleri ve laboratuvarlar bu konuda SARS-CoV-2 için birtakım ilave önlemler almaktadır [49].

Batı Nil virusu (BNV) sivrisineklerin tükürük bezlerine yerleşip çoğalarak sivrisinekler aracılığı ile insanlara bulaşabilen bir virüs olduğu halde sivrisinek ısırığıyla insandan insana bulaş beklenmez, çünkü virüs insan kanında çok kısa süre ve düşük miktarda bulunur [53]. Yani sivrisinekler biyolojik vektörü oldukları BNV'yi bile insandan insana bulaştırmazlar, bu nedenle BNV için kuşlar virüsün asıl konağı iken, insanlar ve memeliler son konak olarak tanımlanırlar [53]. SARS-CoV-2 ise kanda düşük viral kopya sayılarında bulunur ve ayrıca koronaviruslar için sivrisinekler biyolojik vektör de değildir, sonuç

olarak koronaviruslar sivrisineklerin kan emmesi ile bulaşmazlar [1]. BNV örneği üzerinden gidecek olursak düşük viremi ile seyreden bu virüsle ilgili ABD'deki 2002 salgını sırasında organ nakli ile BNV bulaş olguları raporlanmıştı, ancak çok sayıda organda varlığı gösterilen SARS-CoV-2 ve diğer koronaviruslar için [54], bu bulaş yolu ile ilgili ile ilgili henüz bir veri bulunmamaktadır.

Diğer Vücut Sıvıları ile Bulaş Olasılığı

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ana bulaşma yolunun solunum yolu damlacıkları olduğu varsayılır, ancak virüsün vücut sıvılarında ve dışkıda da tespit edilebilmesi nedeniyle diğer olası bulaş yolları da araştırılmaktadır [4,5]. Bir çalışmada bronkoalveolar sıvı, balgam, dışkı ve kan örneklerinde virüs varlığı gösterilirken, idrar örnekleri negatif olarak bulunmuştur [48]. Bununla beraber, farklı çalışmalarda COVID-19 hastalarının idrar örneklerinde SARS-CoV-2 RNA varlığının saptandığı durumlar da bildirilmiştir [55]. Laboratuvar olarak doğrulanmış 13 COVID-19 hastasının incelendiği bir çalışmada kantitatif PCR ile idrar ve kan örneklerinde ve anal ve orofaringeal sürüntülerde SARS-CoV-2 RNA varlığı araştırılmış, dört örnek türünün hepsinde SARS-CoV-2 RNA saptanırken, tüm örnek türlerinin aynı anda pozitif olduğu hiçbir hasta saptanmadığı ve viral RNA'nın mevcudiyeti ile klinik semptomlar arasında kesin bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (örneğin, idrarda viral RNA'nın mevcudiyeti mutlak bir şekilde idrar yolu semptomlarını öngörmemiştir) [56]. Başka bir çalışmada 74 COVID-19 hastasından toplanan 323 serum örneği, 247 idrar örneği ve 129 dışkı örneğinde virüs tespit oranı sırasıyla %2.8 (9/323), %0.8 (2/247) ve %10.1 (13/129) ve ortalama viral yük sırasıyla 1210, 79 ve 3176 kopya/μL olarak bulunmuştur [57]. Aynı çalışmada SARS-CoV-2 RNA için pozitif test edilen bu örneklerden kültür yöntemiyle virüs izole edilememiş olması bu örnekler ile bulaş riskinin düşük olduğuna işaret etmektedir.

Konjunktival sekresyonlarda viral RNA varlığının saptanması ve oküler mukozalardan bulaşma olasılığı tartışılan konulardan bir diğeridir [2,58,59]. İlginç olarak bir makalede gün boyunca uzun süreli (> 8 saat/gün) gözlük takan kişilerin COVID-19'a daha az duyarlı olabileceği sonucuna

ulaşmıştır [60]. Bu araştırmanın verileri gözlük kullanımının göze dokunmayı sınırlandırması veya damlacık bulaşını engellemesi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Laboratuvar onaylı COVID-19 enfeksiyonu olan 15 yaş ve üstü 38 erkek hastadan SARS-CoV-2 testi için birer semen örneğinin alındığı bir kohort çalışmasında [61]; örnekler alındığında 23 kişide (%60.5) klinik iyileşme sağlanmışken, 15 kişi (%39.5) akut enfeksiyon evresindeydi. Semen testi sonuçları 6 hastanın (%15.8) SARS-CoV-2 için pozitif sonuç verdiğini gösterirken, akut enfeksiyon evresinde olan 15 hastanın 4'ünde (%26.7) ve iyileşen 23 hastanın 2'sinde (%8.7) semen örneklerinde pozitiflik saptanmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak virüsün erkek üreme sisteminde çoğalamasa bile, muhtemelen testislerin ayrıcalıklı bağışıklığından kaynaklanarak persiste olabileceğini öne sürmüşlerdir, ancak bu öneriyi destekleyen ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Ebolavirus ve Kırım Kongo Kanamalı Ateş virusu gibi virüsler için hasta insanlarla ve ölü bedeni ile temas halinde olan sağlık personelleri ve defin cenaze hizmetleri görevlileri risk grupları içinde yer alırlar [62,63]. Çünkü bu iki virüs hasta kişiler ve ölü bedenlerinde kan ve vücut sıvılarında çok yüksek miktarlarda bulunurlar ve bu nedenle cenaze işlemleri yüksek koruma önlemleri ile gerçekleştirilir [64]. Fakat koronavirüsler kanda yüksek kopya sayılarında bulunmazlar ve bu şekilde bir bulaş tanımlanmamıştır [65], ancak yeni vefat eden bir kişinin solunum yolları çıkartılarında, ağız çevresinde, hastanın yüzünde veya cildinin farklı bir bölgesinde ya da hasta için kullanılan tıbbi ekipmanların üzerinde enfektif virüs partikülleri bulunabilir. Şöyle ki enfekte hastaların tükürüklerinde nazofaringeal örnekler ile kıyaslanabilir titrelerde virüs sağıldığı ve tükürükten COVID-19 testi yapılmasının nazofaringeal sürüntü testi gibi başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir [66]. Bu nedenle bu sekresyonlara temas ettikten sonra otoinokülasyonla enfeksiyon bulaşması bir olasılık olarak dikkate alınmalıdır. Bir çalışmada adli tıp hekiminin otopsi işlemi esnasında enfekte olduğu bildirilmiştir [67]. Bu olgu bildiriminde farklı bir bulaş yolu da söz konusu olabilir, ancak otopsi ve defin işlemlerini yapacak personel; standart

koruyucu önlemlere uymak zorundadır ve solunum yolu çıkartılarının enfeksiyöz olabileceği olasılığı dikkate alınmalıdır.

Vücut sıvıları dışında birçok dokuda da SARS-CoV-2 RNA varlığı saptanmıştır. SARS-CoV-2, akciğerler ve farenks dışında kalp, karaciğer, beyin ve böbrekler dahil olmak üzere birçok organda tespit edilmiştir [54]. Ancak bu durumun enfeksiyon bulaşı ile ilişkisi çok düşük veya belirsizdir.

Fekal-Oral Bulaş Olasılığı ve Atık-Su Sistemi

Hem ince hem de kalın bağırsakta SARS-CoV aktif viral replikasyonu 2003 yılında gösterilmiştir [68], ancak bu virüslerin giriş reseptörleri (*angiotensin-converting enzyme 2*, ACE-2) ince bağırsak enterositlerinde yoğun-bol olarak bulunurken kolonda bu şekilde olmaması SARS-CoV-2 için bağırsaklardaki ana replikasyon bölgesinin duodenum, jejunum ve ileum dahil olmak üzere incebağırsaklar olduğuna işaret etmektedir [69]. 2003 SARS salgında, hastaların %16-73'ünde hastalık sırasında, genellikle hastalığın ilk haftası içinde ishal görülmüştür, 2012'deki ilk MERS-CoV salgında ise MERS-CoV hastalarının dörtte biri (%25) başvuru sırasında ishal veya karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar bildirmiştir [10]. Farklı klinik çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında vakaların %2 ila %50'sinde diyare varlığı bildirilmiştir, çok sayıda çalışmanın havuzlandığı aynı analizde COVID-19 hastalarında genel ishal oranı %10.4 olarak bulunmuştur [70]. Diyare tablosu solunum semptomlarından önce veya sonra görülebilmektedir. Çok sayıda araştırmada SARS-CoV-2 RNA'sının dışkıda tespit edildiği bildirilmiş ve hasta asemptomatik bile olsa dışkıda yüksek konsantrasyonda viral RNA pozitifliği uzun süre devam edebilmektedir, bu da gastrointestinal sistemde aktif viral replikasyona işaret etmektedir [71,72]. Dışkıda virüs RNA'sı dökülmesi yaygın bir durum olmasına rağmen, dışkıdaki SARS-CoV-2'nin enfektivitesini sürdürebilmesi belirsizdir [39]. Bir çalışmada benzer virion yapısına sahip hayvan koronavirus türlerinin "bulaşıcı gastroenterit virusu" (*transmissible gastroenteritis virus*; TGEV) ve "fare hepatit virusu" (*mouse hepatitis virus*; MHV) su ve kanalizasyonda haftalarca enfektif formda kaldığı

gösterilmiştir [27]. Söz konusu makalede koronavirusların suda uzun süre bulaşıcı kalabildiği ve kontamine suyun aerosoller üretilirse insan maruziyeti için potansiyel bir araç olduğu öne sürülmüştür. Bununla beraber, Pekin'de SARS hastalarını kabul eden iki hastanenin kanalizasyonundan SARS-CoV'yi konsantre etmek için bir elektrofiltre sisteminin kullanıldığı 2005 tarihli bir çalışmada [73], kanalizasyondaki virüsleri tespit etmek ve tanımlamak için hücre kültürü, RT-PCR (revers transkripsiyon PCR) ve gen sekanslama teknikleri kullanılmış ve toplanan örneklerin hiçbirinde enfeksiyöz SARS-CoV kontaminasyonu bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak dezenfeksiyondan önce bir hastaneden gelen üç örnekte SARS-CoV RNA'sı tespit edilirken, dezenfeksiyondan sonra diğerleri negatif olarak bulunmuştur. Bu makalede araştırmacılar SARS-CoV'nin hastaların dışkı ve idrarları ile kanalizasyon sistemine atılabileceğini ve kanalizasyon sistemini olası bir bulaşma yolu olarak değerlendirmek gerektiğini öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada gerçekleştirilen deneysel bir prosedürde hastanelerden elde edilen kanalizasyon suyuna SARS-CoV ekilmiş ve bu atık su örneği içinde virüsün 4°C'de 14 gün bulaşıcı kaldığı, ancak 20°C'de 2 gün içinde enfektivitesini kaybettiği gösterilmiştir [73]. Özetle, dışkıda virüs bulunması ve uzun fekal kalıcılık süresi nedeni ile fekal-oral bulaşmanın ihtimal dahilinde olduğu ve ek önlemler gerektirdiği öne sürülmüştür [70]. Bununla beraber, dışkı örneğinden kültürle SARS-CoV-2 üretildiğinin bildirilmesi çok nadirdir [74], ve COVID-19 virüsünün bugüne kadar fekal-oral yolla bulaştığı raporlanmamıştır.

Hijyene daha fazla dikkat edilerek tükürük, kusmuk ve dışkı gibi olası kontaminasyon kaynaklarıyla temastan kaçınılması, acil olmayan endoskopik prosedürlerin yeniden planlanması, kişisel koruyucu ekipman kullanımının endoskopi birimlerindeki sağlık uzmanları tarafından benimsenmesi, fekal mikrobiyota nakli ve sağlıklı donörler için tüm adayların virüs taramasından geçirilmesi gibi koruyucu önlemlerin artırılması gerektiği vurgulanmaktadır [70,75]. Koronavirus bulaşmış hastaların dışkılarıyla çalışırken katı önlemler alınmalı ve hastanelerden gelen kanalizasyon da uygun şekilde dezenfekte edilmelidir. Sık ve uygun el hijyeninin önemi unutulmamalıdır [10].

Sonuç

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının temel bulaş yolu solunum yolu sekresyonlarından saçılan damlacıklardır. Diğer olası bulaş yollarından en önemlileri aerosol (hava yolu, *airborne*) bulaş ve temas (kontamine ellerle göz, ağız ve burun mukozalarına dokunmak) bulaşdır. Maske kullanımı ve mesafe enfeksiyonlardan korunmada en etkili uygulamalardır. ABD'de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ön safta görevli olan sağlık personelinde (acil, yoğun bakım) SARS-CoV-2 pozitiflik oranı %6 olarak saptanırken, KKE (*personal protective equipment, PPE*) kullananlarda bu oran %5.6 ve kullanmayanlarda %9 olarak bulunmuştur [76]. Bu makalede değinilmeyen zoonotik (hayvanlardan insanlara) bulaş, ters zoonoz ile insanlardan hayvanlara bulaş ve hayvanlar arası enfeksiyon bulaşı ise salgının epidemiyolojisini daha iyi anlamak için incelenmesi gereken diğer başlıklardır.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. 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].
2. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-

2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020; 8(7): 687-95. [Crossref]

3. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581(7809): 465-9. [Crossref]

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA. Interim U.S. Guidance for Risk

Assessment and Public Health Management of Healthcare Personnel with Potential Exposure in a Healthcare Setting to Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html> [Accessed April 18, 2020].

5. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> [Accessed April 18, 2020].

6. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(9): 245-6. [Crossref]

7. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63(5): 706-11. [Crossref]

8. Ho AS, Sung JJ, Chan-Yeung M. An outbreak of severe acute respiratory syndrome among hospital workers in a community hospital in Hong Kong. *Ann Intern Med* 2003; 139(7): 564-7. [Crossref]

9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1564-7. [Crossref]

10. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(4): 335-7. [Crossref]

11. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res* 2020;188: 109819. [Crossref]

12. Chen YC, Huang LM, Chan CC, Su CP, Chang SC, Chang YY, et al. SARS in hospital emergency room. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(5): 782-8. [Crossref]

13. Morawska L. Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection?. *Indoor Air* 2006; 16(5): 335-47. [Crossref]

14. Fernstrom A, Goldblatt M. Aerobiology and its role in the transmission of infectious diseases. *J Pathog* 2013; 2013: 493960. [Crossref]

15. Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Respir Med* 2020; 8(7): 658-9. [Crossref]

16. Shiu EYC, Leung NHL, Cowling BJ. Controversy around airborne versus droplet transmission of respiratory viruses: implication for infection prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32(4): 372-9. [Crossref]

17. Gandhi M, Rutherford GW. Facial Masking for Covid-19 - Potential for "Variolation" as We Await a Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 10.1056/NEJMp2026913. [Crossref]

18. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(28): 16587-95. [Crossref]

19. Karimzadeh S, Bhopal R, Nguyen Tien H. Review of Infective Dose, Routes of Transmission, and Outcome of COVID-19 Caused by the SARS-CoV-2 Virus: Comparison with Other Respiratory Viruses. *Preprints* 2020; 2020070613.

20. Beggs CB. Is there an airborne component to the transmission of COVID-19?: a quantitative analysis study. *medRxiv* 2020; 2020.05.22.20109991. [Crossref]

21. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020; 323(16): 1610-2. [Crossref]

22. Wang J, Du G. COVID-19 may transmit through aerosol. *Ir J Med Sci* 2020; 1-2. [Crossref]

23. 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]

24. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(7). [Epub ahead of print]. [Crossref]

25. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 1986-94. [Crossref]

26. Kim SH, Chang SY, Sung M, Park JH, Bin Kim H, Lee H, et al. Extensive viable Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus contamination in air and surrounding environment in MERS isolation wards. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 363-9. [Crossref]

27. Casanova L, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. Survival of surrogate coronaviruses in water. *Water Res* 2009; 43(7):1893-8. [Crossref]

28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html> [Accessed August 29, 2020].

29. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Laboratory biorisk management for laboratories handling human specimens suspected or confirmed to contain novel coronavirus: Interim recommendations. Available at: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infection/s/Biosafety_InterimRecommendations_NovelCoronavirus_19Feb13.pdf?ua=1 [Accessed June 18, 2020].
30. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Infection Prevention and Control Guidance for COVID-19. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125) [Accessed September 18, 2020].
31. Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. *Pak J Med Sci* 2020; 36(COVID19-S4): S104-S107. [[Crossref](#)]
32. van der Sande M, Teunis P, Sabel R. Professional and home-made face masks reduce exposure to respiratory infections among the general population. *PLoS One* 2008; 3(7): e2618. [[Crossref](#)]
33. Şahiner F. Can Facial Masking Slow Down the Spread of SARS-CoV-2 by a Variolation-like Effect?. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(2): 19-23. [[Crossref](#)]
34. Makison Booth C, Clayton M, Crook B, Gawn JM. Effectiveness of surgical masks against influenza bioaerosols. *J Hosp Infect* 2013; 84(1): 22-6. [[Crossref](#)]
35. Radonovich LJ Jr, Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(9): 824-33. [[Crossref](#)]
36. Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020; 13(2): 93-101. [[Crossref](#)]
37. Bin SY, Heo JY, Song MS, Lee J, Kim EH, Park SJ, et al. Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea. *Clin Infect Dis* 2016; 62(6): 755-60. [[Crossref](#)]
38. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep* 2020; 10(1): 12732. [[Crossref](#)]
39. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1698-707. [[Crossref](#)]
40. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Q&A: Tobacco and COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-tobacco-and-covid-19> [Accessed September 18, 2020].
41. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Placental and Fetal Membrane Samples. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 100133. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)]
42. Schwartz DA, Morotti D, Beigi B, Moshfegh F, Zafaranloo N, Patanè L. Confirming Vertical Fetal Infection with COVID-19: Neonatal and Pathology Criteria for Early Onset and Transplacental Transmission of SARS-CoV-2 from Infected Pregnant Mothers. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 10.5858/arpa.2020-0442-SA. [[Crossref](#)]
43. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARSCoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA pediatrics* 2020; 174(7): 722-5. [[Crossref](#)]
44. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2020; 25(1): 39. [[Crossref](#)]
45. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3572. [[Crossref](#)]
46. Lubbe W, Botha E, Niela-Vilen H, Reimers P. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic - a literature review for clinical practice. *Int Breastfeed J* 2020; 15(1): 82. [[Crossref](#)]
47. Puopolo KM, Hudak ML, Kimberlin DW, Cummings J. Initial Guidance: Management of Infants Born to Mothers with COVID-19 Date of Document. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine, and Committee on Infectious Diseases. 2020; 1-18.
48. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wuet G, al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323(18): 1843-4. [[Crossref](#)]
49. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev* 2020; 34(2): 75-80. [[Crossref](#)]
50. US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. Updated Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/updated-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-covid-19-outbreak> [Accessed August 29, 2020].
51. Katz LM. Is SARS-CoV-2 transfusion transmitted?. *Transfusion* 2020; 60(6): 1111-4. [[Crossref](#)]
52. Cho HJ, Koo JW, Roh SK, Kim YK, Suh JS, Moon JH, et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report. *J Infect Public Health* 2020; 10.1016/j.jiph.2020.05.001. [[Crossref](#)]
53. Şahiner F, Avcı İY, Bedir O, Koru Ö, Şener K, Yapar M, Kubar A. Kan Donörlerinde Gerçek Zamanlı RT-PCR

ile Batı Nil Virusu RNA'sının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(3): 464-69.

54. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 590-2. [[Crossref](#)]

55. Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 991-3. [[Crossref](#)]

56. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25936. [[Crossref](#)]

57. Kim JM, Kim HM, Lee EJ, Jo HJ, Yoon Y, Lee NJ, et al. Detection and Isolation of SARS-CoV-2 in Serum, Urine, and Stool Specimens of COVID-19 Patients from the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11(3): 112-7. [[Crossref](#)]

58. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020; 395(10224): e39. [[Crossref](#)]

59. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf* 2020; 18(3): 360-2. [[Crossref](#)]

60. Zeng W, Wang X, Li J, Yang Y, Qiu X, Song P, et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol* 2020; 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906. [[Crossref](#)]

61. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3(5): e208292. [[Crossref](#)]

62. Şahiner F, Ardiç N. An Update on Ebolavirus Epidemiology and Experimental Modalities. *Dis Mol Med* 2016; 4(4): 43-50. [[Crossref](#)]

63. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res* 2016; 126: 21-34. [[Crossref](#)]

64. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. How to conduct safe and dignified burial of a patient who has died from suspected or confirmed Ebola or Marburg virus disease. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137379/WHO_EVD_GUIDANCE_Burials_14.2_eng.pdf?sequence=1 [Accessed September 18, 2020].

65. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus ADME, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2251. [[Crossref](#)]

66. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 10.1056/NEJMc2016359. [[Crossref](#)]

67. Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. COVID-19 in forensic medicine unit personnel: Observation from Thailand. *J Forensic Leg Med* 2020; 72: 101964. [[Crossref](#)]

68. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125(4): 1011-7. [[Crossref](#)]

69. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2): 631-7. [[Crossref](#)]

70. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. pii: S1542-3565(20)30481-X. [[Crossref](#)]

71. 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](#)]

72. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5): 434-5. [[Crossref](#)]

73. Wang XW, Li JS, Guo TK, Zhen B, Kong QX, Yi B, et al. Concentration and detection of SARS coronavirus in sewage from Xiao Tang Shan Hospital and the 309th Hospital. *J Virol Methods* 2005; 128(1-2): 156-61. [[Crossref](#)]

74. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly* 2020; 2(8): 123-4. [[Crossref](#)]

75. Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc* 2020; 92(1): 192-7. [[Crossref](#)]

76. Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network - 13 Academic Medical Centers, April-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(35): 1221-6. [[Crossref](#)]