

## 2019 Koronavirüs Salgını - Anlık Durum ve İlk İzlenimler

### 2019 Coronavirus Outbreak - Current Situation and First Impressions

Ahmet Görkem ER<sup>1</sup>, Serhat ÜNAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZ

2019 koronavirüs salgını, SARS ve MERS salgınları sonrası 21. yüzyıldaki üçüncü koronavirüs salgını olarak dikkatleri üzerine çekmiştir. Salgının başlangıcında 2019-nCoV olarak isimlendirilen virüsün Huanan Deniz Ürünleri Pazarı kaynaklı olduğu düşünülmektedir. 08.02.2020 tarihi itibarıyla küresel ölçekte doğrulanmış 34.886 olgu ve 724 ölüm görülmüştür, önümüzdeki günlerde de bu sayıların artacağı öngörülmektedir. Oluşturulan çeşitli modellerle virüsün yayılım dinamikleri araştırılmakta, inkübasyon süresi ve temel çoğalma sayısı ( $R_0$ ) gibi salgın parametreleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Türkiye’de henüz kanıtlanmış olgu görülmemiştir ve T.C. Sağlık Bakanlığının koordinasyonu ile salgına yönelik yaklaşım ve yönetim algoritmaları geliştirilmiş ve uygun korunma önlemleri belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 2019-nCoV; Koronavirüs salgını; İnfeksiyon kontrolü

#### ABSTRACT

### 2019 Coronavirus Outbreak - Current Situation and First Impressions

Ahmet Görkem ER<sup>1</sup>, Serhat ÜNAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

2019 coronavirus outbreak attracts the attention as the third coronavirus outbreak following the SARS and MERS outbreaks in the 21st century. The virus, which was named as 2019-nCoV at the beginning of the outbreak, is thought to originate from Huanan Seafood Wholesale Market. As of 02.08.2020, there have been 34,886 confirmed cases and 724 deaths globally, and these numbers are expected to increase in the coming days. The dynamics of virus spread are investigated with various models and outbreak parameters such as incubation time and basic reproduction number ( $R_0$ ) is tried to be illuminated. Yet, there has been no proven cases in Turkey and under the coordination of Republic of Turkey Minister of Health, algorithms for the detection and management of the outbreak have been developed and appropriate prevention measures have been determined.

**Key Words:** 2019-nCoV; Coronavirus outbreak; Infection control

29.12.2019 tarihinde yakın dönemde görülen bazı pnömoni olguları Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile ilişkilendirilmiş, 31.12.2019 tarihinde de Wuhan Sağlık Komisyonu, Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu ve Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından yeni bir salgının varlığı dünyaya duyurulmuştur. 08.01.2020 tarihinde bu yeni salgının sorumlusu olarak yeni bir koronavirüsün varlığı Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından resmi olarak ilan edilmiştir<sup>[1]</sup>.

### Koronavirüslerin Kısa Tarihiçesi

Tyrrrell ve Bynoe tarafından 1965 yılında soğuk algınlığı olan bir hastadan doku kültüründe bir virüs izole edilmiş, ilerleyen yıllarda farelerdeki hepatit ve domuzlardaki gastroenterit virüsünün de elektron mikroskopisinde aynı morfolojiye sahip olduğu görülmüştür<sup>[2,3]</sup>. Bu yeni virüse, yüzey çıkıntıları taç görünümüne yol açtığı için *Coronavirus* adı verilmiştir<sup>[4]</sup>. Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Coronaviridae ailesi Nidovirales takımı içerisinde yer almakta, Coronavirinae ve Torovirinae alt-ailelerinden oluşmakta, memeli ve kuşları infekte ederek solunumsal, enterik, nörolojik ve hepatik çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir<sup>[5]</sup>. Coronavirinae alt-ailesi dört cinsine ayrılmaktadır: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus*. İnsanda klasik soğuk algınlığı semptomlarına yol açan HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HCoV-NL63 *Alphacoronavirus* cinsi altında yer alırken; yine bir klasik soğuk algınlığı etkeni olan HKU1-CoV, 2003 yılında tanımlanan ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)'ndan sorumlu olan SARS-CoV ve 2012 yılında tanımlanan ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)'nden sorumlu olan MERS-CoV *Betacoronavirus* cinsinde yer almaktadır<sup>[5,6]</sup>.

### SARS ve MERS Salgınları

Yeni bir on yılda, yeni bir koronavirüs salgını ile karşı karşıya olduğumuz görülmektedir<sup>[7]</sup>. 2000'li ve 2010'lu yıllarda salgın yapmış SARS-CoV ve MERS-CoV da diğer koronavirüsler gibi zoonotik kökenlidir; SARS-CoV'un egzotik hayvanlardan, MERS-CoV'un ise develerden insana geçerek epidemilere yol açtığı tespit edilmiştir. Her iki patojenin de yarasa kökenli olduğu düşünülmektedir. Yine her iki virüsün üst solunum yolu epitel hücrelerinin yerine intrapulmoner epitel

hücrelerini infekte etme eğiliminde olduğu bilinmektedir<sup>[7]</sup>. SARS epidemisi 2002 Kasım ayının ortalarında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Guangdong eyaletinde başlamış; 2003 Mart ayında Singapur, Hong Kong ve Hanoi'de ağır pnömoni olguları görülmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünyaya duyurulmuştur<sup>[8]</sup>. Salgın dünya geneline yayılmış, olgular 29 ülkede görülmüş, olası olgu sayısı 8096, ölenlerin sayısı da 774 olarak verilmiş, fatalite oranı da %7-17 olarak tespit edilmiştir<sup>[5]</sup>. MERS epidemisi ise Eylül 2012 tarihinde tanımlanmış, DSÖ verilerine göre Ocak 2020 itibarıyla laboratuvar onaylı 2494 olgu 27 ülkede saptanmış, toplam ölüm sayısı 858 olarak belirlenmiştir. Günümüzde de MERS olguları görülmeye devam etmektedir<sup>[9,10]</sup>.

### 2019 Koronavirüs Salgını

2019 koronavirüs salgını ilk kez virüsün genetik yapısı ile birlikte Zhu ve arkadaşları tarafından özet rapor olarak 24.01.2020 tarihinde sunulmuştur. Bu çalışmada üç olgudan alınan dört solunum örneğinde virüs izole edilmiş, insan hava yolu epitel hücre kültürü yapılarak virüsün hücreler üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, elektron mikroskopisi ile sitopatik görülen hücreler incelenmiş ve viral genom sekanslaması yapılmıştır. İki olgunun iyileştiği, bir olgunun ise solunum yetmezliği nedeniyle hayatını kaybettiği bu olgu serisinde olgulardan izole edilen ve 2019-nCoV olarak adlandırılan bu virüsün *Betacoronavirus* cinsinin *Sarbecovirus* alt-cinsine ait olduğu ve hücre kültüründe sitopatik etkisi olan virüsün yapılan filogenetik analizde yarasa kökenli SARS-like CoV (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1) ile %86.9 oranında nükleotid sekans benzerliği taşıdığı gösterilmiştir<sup>[11]</sup>.

Huang ve arkadaşları da, yine 24.01.2020 tarihinde, hastaneye başvuran ve laboratuvar onaylı 41 hastanın klinik özelliklerini paylaşmışlardır. Bu çalışmada hastaların 30 (%73)'ünün erkek, 13 (%32)'ünün altta yatan bir hastalığının olduğu ve 27'sinin Huanan Deniz Ürünleri Pazarı maruziyeti olduğu belirtilmiştir. Medyan yaş 49.0 yıl [41.0-58.0] olarak bulunmuştur. Tüm hastaların oksijen ihtiyacının olması, en sık görülen semptomların ateş (%98), öksürük (%76), dispne (%55) ve miyalji veya halsizlik (%44) oluşu, 13 (%32) hastanın yoğun bakıma kabul edilmesi ve toplamda 6 (%15) hastanın ölmesi önemli bulgular olarak çalışmada belirtilmiştir<sup>[12]</sup>.

Literatürdeki ilk aile kümelenmesi Chan ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. Kişiden kişiye bulaşın gösterildiği bu çalışma salgının yayılımı açısından önemli veriler sunmaktadır. Bu çalışmada Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ya da vahşi hayvan yeme öyküsü olmayan altı kişilik bir aile Shenzhen'den Wuhan'a yolculuk etmişlerdir. Ailenin iki üyesi Wuhan'da bir hastaneyi ziyaret etmiş, takibinde Shenzhen'e döndükten sonra biri asemptomatik olmak üzere ailenin beş üyesinde 2019-nCoV saptanmıştır. Wuhan'a gidiş öyküsü olmayan ve Shenzhen'de yaşayan başka bir aile üyesinde de aile üyeleri Shenzhen'e döndükten üç gün sonra bel ağrısı ve halsizlik gelişmiş, takibinde ateş şikayeti olması üzerine değerlendirilen bu hastada da 2019-nCoV saptanmıştır<sup>[13]</sup>.

Bölgede hasta sayısı hızla artarken hastalığın inkübasyon süresinin üç günün altında olabileceğine dair bilgiler sunan bir editöre mektup 28.01.2020 tarihinde yayımlanmıştır. Bu mektupta Wuhan'dan Vietnam'a dönen babası ile birlikte üç gün aynı otel odasında kalan ve salgın ile başka hiçbir epidemiyolojik bağlantısı olmayan bir kişinin babası ile teması sonrası üç gün içerisinde kuru öksürük, ateş, kusma ve ishal yakınmasının ortaya çıktığı ve 2019-nCoV ile infekte olduğu belirtilmiştir<sup>[14]</sup>.

Bu dönemde salgının hızla yayılımı üzerine Çin Halk Cumhuriyeti tarafından bir grup önlem alınmıştır. 10.01.2020 tarihinde Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi virüsün genom sekansını dünya ile paylaşmış, yeni polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kiti tanı için hazırlanmıştır. Acil yanıt seviyesi de 15.01.2020 tarihinde en yüksek seviye olan Seviye 1'e yükseltilmiştir. 16.01.2020 tarihinde vücut sıcaklığı 37.3°C'nin üzerinde olan kişilerin Wuhan'dan çıkışına kısıtlama getirilmiş, DSÖ tarafından önerilirse de 23.01.2020 ve 24.01.2020 tarihlerinden itibaren öncelikle Wuhan şehrinde, sonrasında da Hubei eyaletinin genelinde karantina uygulamasına başlanmıştır<sup>[1,10]</sup>.

Salgının erken dönem yayılım dinamiklerini inceleyen en kapsamlı çalışma Li ve arkadaşları tarafından 29.01.2020 tarihinde yayımlanmıştır. 425 laboratuvar onaylı hastada yapılan bu çalışmada ortalama yaş 59 olarak bulunmuş, hastaların %56'sının erkek olduğu görülmüştür. 01.01.2020 öncesinde hastaların %55'inin Huanan Deniz Ürünleri Marketi maruziyeti öyküsü varken, bu oranın

12.01.2020 sonrasında %6'ya indiği tespit edilmiştir. Bu durum salgının yayılımında kişiden kişiye bulaşın ana itici güç haline geldiğini göstermektedir. Ayrıca başlangıçta hiçbir sağlık çalışanında hastalık görülmezken, 12.01.2020 sonrası hastaların %7'sinin sağlık çalışanı olduğu belirtilmiştir. Bu oranın SARS ve MERS epidemilerine göre düşük olması, *super-spreader* olarak tanımlanan hızlı yayıcıların bu salgında henüz görülmemesi ile ilişkilendirilmiştir. Ortalama inkübasyon süresi 5.2 gün (4.1-7.0), temel çoğalma sayısı ( $R_0$ ) 2.2 (1.4-3.9) olarak tespit edilmiştir<sup>[1,15]</sup>.

30.01.2020 tarihinde asemptomatik hastaların da taşıyıcı olabileceğine dair bir editöre mektup yayımlanmış, bu durum infeksiyon kontrol önlemlerinin yeniden gözden geçirilmesini gerektirmiştir. Bu mektupta Almanya ziyareti sırasında asemptomatik olduğu belirtilen ve Çin vatandaşı olan bir indeks olgunun Almanya'daki dört kişiyi infekte ettiği belirtilmiştir<sup>[16]</sup>. Fakat sonrasında editöre mektubu yazan yazarların indeks olgu ile görüşmedikleri ve Almanya'daki dört hastanın beyanına göre indeks olgunun asemptomatik olduğunu düşündükleri, Robert Koch Enstitüsü yetkililerinin telefonla indeks olguya ulaşmasıyla indeks olgunun Almanya seyahati sırasında halsiz olduğu ve parasetamol kullandığı öğrenilmiştir<sup>[17]</sup>. Şu anki bilgiler ışığında asemptomatik hastaların taşıyıcılığına dair net bir kanıt literatürde bulunmamaktadır.

31.01.2020 tarihinde Wu ve arkadaşları tarafından mevcut salgının büyüklüğünün ve Ocak 2020 tarihinden beri sosyal ve kişisel olarak alınan önlemlerin olası etkisinin değerlendirildiği bir modelleme çalışması yayımlanmıştır. Bu çalışmada öncelikli olarak 01.12.2019-25.01.2020 tarihleri arasında Wuhan'dan Çin anakarasının dışına olan ulaşım olanakları değerlendirilmiş ve olgu sayısı göz önüne alınarak  $R_0$  hesaplanmıştır. Salgının yayılımında etkili olan devamlı zoonotik kuvvet farklı modellerle incelenmiştir. Salgının seri aralığının Hong-Kong'daki SARS salgınıyla ve 2019-nCoV'un inkübasyon süresinin de SARS-CoV ve MERS-CoV ile benzer olabileceği düşünülerek yayılım dinamikleri anlaşılmasına çalışılmıştır. Buna göre en düşük devamlı zoonotik kuvvetin değerlendirildiği senaryoda  $R_0$  2.68 (2.47-2.86) olarak bulunmuş, çalışmanın yapıldığı dönemde Çin anakarasında 5993 olan olgu sayısının gerçekte 75.815 (37.304-130.330) olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca şehirlerarası bulaşın

azaltılmaması durumunda salgın pikinin Nisan 2020 tarihinde olacağı işaret edilmiştir. Şehirlerarası bulaşın %50 oranında azaltılabilmesi durumunda ise salgının sönmülenebileceği, büyük karantina önlemlerinin ise, hali hazırda büyük şehirlerde hastalar bulunduğu için, salgının yayılımında minimal oranda etkili olabileceği ifade edilmiştir<sup>[10]</sup>.

Salgının yayılımına yönelik çeşitli koruyucu önlemler alınırken ve tahmin modelleri geliştirilirken, bir yandan da farmakolojik yaklaşımlar iyileştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde koronavirüs infeksiyonlarına yönelik etkinliği kanıtlanmış herhangi bir tedavi ya da aşı protokolü bulunmamaktadır. Huang ve arkadaşları çalışmalarında 2019-nCoV ile infekte olmuş hastalarına antiviral tedavi olarak lopinavir/ritonavir kombinasyonunu başladıklarını ifade etmişlerdir<sup>[12]</sup>. Chu ve arkadaşları SARS hastalarına bu kombinasyonu kullanmış, tarihsel kontrol hastalarına göre tedavi grubunda ARDS ve ölümün daha az görüldüğünü (%2.4 ve %28.8,  $p < 0.001$ ) belirtmişlerdir<sup>[18]</sup>. MIRACLE çalışmasında da MERS'e yönelik lopinavir/ritonavir ve interferon-beta1b kombinasyonu araştırılmaktadır; çalışma henüz sonuçlanmamıştır<sup>[19]</sup>. Ayrıca remdesivirin de farelerde hem profilaksi hem de tedavi amacıyla kullanıldığı bir çalışma yayımlanmış, remdesivir/interferon-beta kombinasyonunun lopinavir/ritonavir kombinasyonundan daha iyi antiviral etkiye sahip olduğu, profilaktik remdesivir kullanımının MERS-CoV replikasyon ve hastalık yapma kabiliyetini azalttığı gösterilmiştir<sup>[20]</sup>.

Ramaiah ve arkadaşları 2019-nCoV'a yönelik geliştirilecek aşı için immün belirteçlerin ifade edildiği ve ön baskı olarak paylaştıkları çalışmalarında virüsün S, E, M ve N proteinlerinde sekiz yüksek afiniteli CD4 T hücre epitopu bulduklarını, bu immünodominant epitopların immünizasyon amacıyla kullanılabilirliğini belirtmişlerdir<sup>[21]</sup>. Derin öğrenme platformlarının da farmakolojik yaklaşımların geliştirilmesinde kullanıldığı görülmektedir. Richardson ve arkadaşları BenevolentAI ile yaptıkları analizler sonucunda romatoid artrit tedavisinde kullanılan baricitinibin hem virüsün ACE2 reseptörü ile endositozunu hem de JAK 1/2 yolağı üzerinden inflamasyonu azaltacak olması nedeniyle potansiyel bir ilaç adayı olduğunu ifade etmişlerdir<sup>[22,23]</sup>.

### Ülkemizde Durum

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 2019-nCoV rehberinde olası olgu tanı-

mı yapılmıştır. Bu rehberde göre immünkompromize hastalarda kliniğin atipik seyredebileceği göz ardı edilmeden herhangi bir şiddette akut solunum yolu hastalığı veya akut ağır solunum yolu infeksiyonu olan hastalar, eğer son 14 gün içerisinde doğrulanmış 2019-nCoV infeksiyonu olgusu ile yakın temas etmişse veya son 14 gün içerisinde hastane ilişkili 2019-nCoV infeksiyonu bildirilen bir ülkede herhangi bir sağlık tesisinde bulunmuşsa veya son 14 gün içerisinde Çin Halk Cumhuriyeti'nde bulunmuşsa veya son 14 gün içerisinde ikamet ya da seyahat geçmişi dikkate alınmaksızın 2019-nCoV infeksiyonu hastalarının tedavi edildiği birimlerde görev yapmışsa olası olgu olarak, bu olgu tanımına uyan olgular eğer moleküler yöntemlerle doğrulanırsa kesin olgu olarak değerlendirilmektedir<sup>[6]</sup>.

Olası olguların hızlıca İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilmesi, olgu bildirim formunun doldurulması ve standart, temas ve damlacık izolasyon önlemlerinin alınması gerekmektedir. Kesin ya da olası olgulara 1 metreden daha fazla yaklaşacak sağlık personeli için kişisel koruyucu malzeme olarak eldiven, steril olmayan önlük, tıbbi maske, yüz koruyucu, gözlük, sıvı sabun ve alkol bazlı el dezenfektanının sağlık merkezi tarafından temin edilmesi ve N95/FFP2 maskenin sadece aspirasyon ve entübasyon gibi aerosolizasyona neden olan işlemler sırasında kullanılması gerektiği bildirilmiştir<sup>[6]</sup>.

### Sonuç

Bu derlemenin yazıldığı tarihte (08.02.2020) DSÖ Yeni Koronavirüs 19. Durum Raporu'nda küresel ölçekte doğrulanmış hasta sayısı 34.886 olarak belirtilmiştir<sup>[24]</sup>. 2019-nCoV infeksiyonuna bağlı 724 ölüm görülmüştür, önümüzdeki saatler içerisinde de ölüm sayısının SARS epidemisinin ölüm sayısını geçeceği öngörülmektedir. Türkiye'de ise henüz olgu görülmemiştir. 2019-nCoV infeksiyonunun küresel pandemi potansiyeli mevcuttur ve 2003 SARS salgını, 2009 influenza (H1N1) pandemisi, 2011 Almanya *Escherichia coli* salgını, 2012 MERS salgını, 2014 Ebola salgını ve 2016-2017 Zika virüsü pandemileri düşünüldüğünde küreselleşen dünyanın salgınlara çok daha açık hale geldiği görülmektedir<sup>[5,25-28]</sup>. Mevcut salgınlardan ders çıkarılacak yeni salgınlara hazırlanması ve ulusal pandemi yanıt rehberlerinin sürekli olarak güncel tutulması zaruri bir gereklilik olarak görülmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. 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.
2. McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;58(6):2268-73.
3. Witte KH, Tajima M, Easterday BC. Morphologic characteristics and nucleic acid type of transmissible gastroenteritis virus of pigs. *Arch Gesamte Virusforsch* 1968;23(1):53-70.
4. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, Dowdle WR, Hofstad MS, McIntosh K, et al. Coronaviridae. *Intervirolgy* 1975;5(1-2):76-82.
5. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2019-nCoV Hastalığı Sağlık Çalışanları Rehberi, 2020.
7. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020.
8. Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003;52(Pt 8):715-20.
9. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2020.
10. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020.
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020.
13. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020.
14. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 2020.
15. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015;18(4):398-401.
16. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020.
17. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. 2020. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>.
18. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59(3):252-6.
19. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, Aljohani S, Al Harbi S, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):81.
20. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11(1):222.
21. Ramaiah A, Arumugaswami V. Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development. *bioRxiv* 2020:2020.01.29.925867.
22. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludvico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016;374(13):1243-52.
23. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phe-lan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020.
24. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report-19. 2020.
25. Kockerling E, Karrasch L, Schweitzer A, Razum O, Krause G. Public health research resulting from one of the World's largest outbreaks caused by entero-hemorrhagic *Escherichia coli* in Germany 2011: a review. *Front Public Health* 2017;5:332.
26. Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: a review. *Vaccine* 2010;28(31):4895-902.
27. Kaner J, Schaack S. Understanding Ebola: the 2014 epidemic. *Global Health* 2016;12(1):53.
28. Kobres PY, Chretien JP, Johansson MA, Morgan JJ, Whung PY, Mukundan H, et al. A systematic review and evaluation of Zika virus forecasting and prediction research during a public health emergency of international concern. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13(10):e0007451.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Uzm. Dr. Ahmet Görkem ER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Ankara-Türkiye

E-posta: ahmetgorkemer@gmail.com