

BÖLÜM 2

KORONAVİRÜSLERİN KÖKENİ VE EVRİMİ

Ülkü KARAMAN¹

Giriş

Koronavirüsler (CoV), hayvanlarda ve insanlarda enfeksiyonlara neden olabilirler. İnsan koronavirüsleri (HCoV) büyük ve karmaşık genomlara sahip zoonotik patojenlerdir (1, 2).

Hayvanlarda ve insanlarda solunum ve bağır-sak enfeksiyonlarına neden olan koronavirüsler 2002-2003 yıllarında Çin'in Guangdong eyaletinde Şiddetli Akut Solunum Sendromu -Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) salgınına kadar immunokomponent kişilerde ılımlı enfeksiyonlara neden olabilen patojenik virüs olarak biliniyordu (2, 3-5). SARS dan 10 yıl sonra yüksek patojen olarak bilinen Orta Doğu Solunum Sendromu- Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) görüldü (6). Yine 2020 yılında Çin'in Wuhan şehrinde pnömoni vakaları bildirilmiş ve COVID-19 olarak adlandırılmıştır. SARS CoV'a benzerliği nedeniyle de SARS-CoV-2 denmiştir.

SARS koronavirüsü (SARS-CoV) bronşiyal epitel hücrelerini ve tip II pnömositleri (Akciğer alveollerini çevreleyen epitel hücreleridir; Tip II hücreler yuvarlak olup suyun yüzey gerilimini düşürmek ve zarın ayrılmasına izin vermek için yüzey aktif maddeler üretir, böylece gaz değişti-

me kabiliyetini artırır.) enfekte etmek için angiotensin-converting enzyme 2'yi (ACE2) reseptör olarak kullanır (7, 8).

MERS-CoV ise bronşiyal epitel hücrelerini ve tip II pnömositleri enfekte etmek için dipeptil peptidaz 4'ü (DPP4) kullanır (9-11). SARS-CoV'un kediler, MERS-CoV'un da tek hörgüçlü develerle insana bulaştığını ve her iki virüs türünün de yarasal kaynaklı olduğu düşünülmektedir (12-15).

SARS_CoV-2'nin Morfolojisi

SARS-CoV-2, Coronaviridae familyası, Coronavirus cinsine ait yaklaşık 30 kb genom boyutunda tek sarmallı bir RNA virüsüdür (16).

Elektron mikroskopi incelemelerinde SARS-CoV-2'de 70-90 nm boyutlarında, organeller bulundurur (17). Yüksek sekans benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2'nin yapısının SARS-CoV ile benzer olduğu tahmin edilmektedir (18). SARS-CoV-2 hücre yüzey reseptörü ACE2 ile etkileşime aracılık eden S glikoproteinine sahiptir. SARS-CoV-2'nin viral membran glikoproteini (M) ve Kılıf (E), viral RNA içeren nükleokapsidi kapsülleyen konakçı membrandan türetilmiş lipid çift tabakasına gömülüdür (19) (Şekil 1).

¹ Doç. Dr. Ülkü KARAMAN, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji AD. ulukaraman44@hotmail.com



koruyucu ekipmanın kullanılmadığı sağlık bakım ortamlarında (hastaneler (40) ve uzun süreli bakım tesislerinde (41)), bireylerin yakın çevrelerde ikamet ettikleri veya çalıştıkları diğer toplu ortamlarda (yolcu gemileri (42), evsiz barınakları (43,44), gözaltı tesislerinde (45, 46), kolej yurtları (47) ve gıda işleme tesislerinde (48, 49)) bulaşma riski artmaktadır.

Viral RNA yayılımının da süresi değişkendir, yaş ve hastalığın şiddetine göre farklılık gösterir (50-53). Solunum örneklerinde viral RNA pozitifliğinin araştırıldığı bir çalışmada, semptomların başlamasını takip eden 18 günden sonra, hatta birkaç ay sonra da solunum yolundan alınan örneklerde pozitiflik tespit edilmiştir (54). Ancak viral RNA, bulaşıcı virüsün varlığını göstermez. Ayrıca bu pozitiflik bulaşıcılığın olası olmadığı bir viral RNA düzeyi eşiği de olabilir.

Koronavirüsün asemptomatik bir kişiden bulaşma riski, semptomatik bir kişiden daha azdır (55, 56). Singapur'da 628 COVID-19 vakası ile yapılan çalışmada semptomatik bir bireyin temaslıları ile, asemptomatik bir bireyin temaslıları karşılaştırılmış ve semptomatik bireyin ikincil enfeksiyon riski 3.85 kat daha yüksek bulunmuştur (57). Yine, büyük bir SARS-CoV-2 salgını yaşayan bir yolcu gemisindeki Amerikalı yolcuların analizinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyonlu bir kişiyle aynı kabini paylaşanlarda %63, Semptomatik bir bireyle aynı kabini paylaşanlarda %81 ve kabin arkadaşı olmayanlarda %18 oranında pozitiflik saptanmıştır (58). Bu durum semptomatik bireylerin bulaştırıcılık oranı daha yüksek olabilir şeklinde açıklanabilir.

Kontamine yüzeylerde bulunan virüs, duyarlı kişilerin enfekte elleri aracılığı ile ağız, gözler veya burundaki mukoza zarlarına aktarılırsa da enfeksiyon kaynağı olabilir. Bu yolla bulaşımın olabileceği konusunda net bir veri yoktur. Ancak ağır viral kontaminasyonun olduğu ortamlarda (örneğin, enfekte bir kişinin evinde veya sağlık bakımı ortamlarında) enfeksiyon kaynağı olabileceği yüksektir. Bir çalışmada COVID-19'lu hastaların hastane odaları ve yerleşim alanla-

rındaki çevresel yüzeylerde SARS-CoV-2 tanımlanmıştır (59-61). Yine Singapur'da yapılan bir çalışmada, semptomatik COVID'li bir hastanın izolasyon odasında test edilen tüm yüzeylerde (kulplar, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, iç kapılar ve pencereler, klozet, lavabo) virüs tespit edilmiştir (61). Ancak bazı araştırmacılar viral RNA tespitinin mutlaka enfeksiyöz virüsün varlığına işaret etmeyeceğini de belirtmişlerdir (62).

SARS-CoV-2, hem doğal hem de deneysel olarak hayvanlarda tanımlanmıştır. COVID-19 olan bir insanla yakın temastan sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hayvanlara bulaşım (köpeklerde asemptomatik enfeksiyonlar ve kedilerde semptomatik enfeksiyonlar dahil) nadiren bildirilmiştir (63-65).

Sonuç

SARS-COV-2 küresel bir salgın olup hala devam eden bir krize neden olmuştur. İnsandan insan yakın temasla bulaşma oranı yüksek olan virüs hayvanlar arasında da bulaşabilir. Ölüm oranı yaklaşık olarak %2 olup diğer salgınlara göre daha düşüktür ancak bulaşma oranı daha yüksektir. İnkübasyon süresi kişiden kişiye değişiklik gösterir ancak 24 güne kadar da uzayabilir (21). Virüsten korunmada aşılama birinci sırada olup ortam dezenfeksiyonuna, mesafa kurallarına ve maske kullanımına da dikkat edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Formi D, Caliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. Trends Microbiol, 2017;25(1):35-48. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019; 17(3): 181–192.
3. Zhong NS, Zeng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. Lancet. 2003;362:1353–1358.
4. Drosten C, Günther S, Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N. Engl. J. Med. 2003;348:1967–1976.
5. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N. Engl. J. Med. 2003;348:1953–1966. Doi:



- 10.1056/NEJMoa030781
6. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1814–1820.
7. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–454.
8. Qian Z, Travanty EA, Oko L, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013;48:742–748.
9. Lu G, Hu Y, Wang Q, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature.* 2013;500:227–231.
10. Raj VS, Mou H, Simits SL, Dekkers DHW, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495:251–254.
11. Scobey T, Yount BL, Sims AC, et al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013;110:16157–16162.
12. Kan B, Wang M, Jing H, et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *J. Virol.* 2005;79:11892–11900. Doi: 10.1128/JVI.79.18.11892-11900.2005
13. Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, et al. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2013;19:1697–1699. Doi: 10.3201/eid1910.130946
14. Yang XL, Hu B, Wang B, et al. Isolation and characterization of a novel bat coronavirus closely related to the direct progenitor of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2016;90:3253–3256. Doi: 10.1128/JVI.02582-15
15. Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLOS Pathog.* 2017;13:e1006698. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>
16. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, et al. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* pp 23-31. Doi: 10.1007 / 978-981-15-4814-7_3, Web adresi: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-4814-7_3
17. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(7):e84. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e84.
18. Kumar S, Maurya VK, Prasad AK, et al. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV) *VirusDis.* 2020;31(1):13–21. doi: 10.1007/s13337-020-00571-5.
19. Finlay BB, See RH, Brunham RC. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(7):602–607. doi: 10.1038/nrmicro930.
20. Prasad S, Potdar V, Cherian S, et al. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. *Indian J Med Res.* 2020 Feb-Mar; 151(2-3): 241–243. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_577_20
21. Yan Y, Shin WI, Pang YX, et al. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr; 17(7): 2323. doi: 10.3390/ijerph17072323
22. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
23. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020;1–8. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
24. Woo PC, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gamma-coronavirus and deltacoronavirus. *J. Virol.* 2012; 86(7): 3995–4008. doi: 10.1128/JVI.06540-11.
25. Su, S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
26. Furni, D., Cagliani, R., Clerici, M. & Sironi, M. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol.* 25, 35–48 (2017).
27. Zhao S., Musa S.S., Lin Q., Ran J., Yang G., Wang W., Lou Y., Yang L., Gao D., He D., et al. Estimating the Unreported Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Cases in China in the First Half of January 2020: A Data-Driven Modelling Analysis of the Early Outbreak. *J. Clin. Med.* 2020;9:388. doi: 10.3390/jcm9020388.
28. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J., Liu L., Shan H., Lei C.-L., Hui D.S., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
29. Otter J., Donskey C., Yezli S., Douthwaite S., Goldenberg S., Weber D. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: The possible role of dry surface contamination. *J. Hosp. Infect.* 2016;92:235–250. doi: 10.1016/j.jhin.2015.08.027.
30. Lei H., Li Y., Xiao S., Lin C.-H., Wei D., Hu Z., Ji S., Norris S.L. Routes of transmission of influenza A H1N1, SARS CoV, and norovirus in air cabin: Comparative analyses. *Indoor Air.* 2018;28:394–403. doi: 10.1111/ina.12445.
31. Zumla A., Hui D.S., Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2015;386:995–1007. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8.
32. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177.
33. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles



- of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:565.
34. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465.
35. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672.
36. COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 2020; 26:861.
37. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1156.
38. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, et al. The household secondary attack rate of SARS-CoV-2: A rapid review. *Clin Infect Dis* 2020; 12:ciaa1558. doi: 10.1093/cid/ciaa1558.
39. Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Infections in Households-Tennessee and Wisconsin, April-September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1631.
40. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
41. McMichael TM, Clark S, Pogojans S, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:339.
42. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, et al. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:312.
43. Mosites E, Parker EM, Clarke KEN, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Infection Prevalence in Homeless Shelters - Four U.S. Cities, March 27-April 15, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:521.
44. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA* 2020; 323:2191.
45. Wallace M, Hagan L, Curran KG, et al. COVID-19 in Correctional and Detention Facilities - United States, February-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:587.
46. Saloner B, Parish K, Ward JA, et al. COVID-19 Cases and Deaths in Federal and State Prisons. *JAMA* 2020; 324:602.
47. Wilson E, Donovan CV, Campbell M, et al. Multiple COVID-19 Clusters on a University Campus - North Carolina, August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1416.
48. Steinberg J, Kennedy ED, Basler C, et al. COVID-19 Outbreak Among Employees at a Meat Processing Facility - South Dakota, March-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1015.
49. Dyal JW, Grant MP, Broadwater K, et al. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities - 19 States, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69.
50. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1443.
51. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:656.
52. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
53. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:799.
54. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; :1-10. doi: 10.1017/ice.2020.1273.
55. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:411.
56. Luo L, Liu D, Liao X, et al. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173:879.
57. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, et al. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9)
58. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1180>
59. Yung CF, Kam KQ, Wong MSY, et al. Environment and Personal Protective Equipment Tests for SARS-CoV-2 in the Isolation Room of an Infant With Infection. *Ann Intern Med* 2020; 173:240.
60. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, et al. Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. *J Infect Dis* 2020; 222:1098.
61. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, 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; 323:1610.
62. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465.
63. Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 586(7831): 776-778.



64. Newman A, Smith D, Ghai RR, et al. First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals — New York, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020. 12;69(23):710-713. doi: 10.15585/mmwr.mm6923e3.
65. McAloose D, Laverack M, Wang L, et al. From People to Panthera: Natural SARS-CoV-2 Infection in Tigers and Lions at the Bronx Zoo. *mBio* 2020; 13;11(5):e02220-20. doi: 10.1128/mBio.02220-20.