

Virüsler, Viral Pandemileri Etkileyen Faktörler ve Sonuçları

Prof. Dr. Fikrettin Şahin

Sevda Demir

Prof. Dr. Fikrettin Şahin

Prof. Dr. Fikrettin Şahin 1989'de Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bitki Koruma Bölümü'nden mezun oldu. 1994'te The Ohio State University, College of Food, Agricultural and Environmental Sciences, Department of Plant Pathology'nden yüksek lisans ve 1997'de doktora derecesini aldı. 1997-1998'de The Western Ontario University/Agri-Food CANADA'da klinik mikrobiyoloji alanında doktora sonrası araştırmacı olarak çalıştı. Dr. Şahin'in şimdiye kadar yürüttüğü bilimsel araştırmalar kapsamında 404 bilimsel makale, 427 bildiri, 32 kitap bölümü ve 7 adet kitap yazarlığı, 120 adet patent ve 100'den fazla patent başvurusu bulunmaktadır. Dr. Şahin, klinik, gıda, çevre ve bitki orijinli mikroorganizmaların moleküler tanısı ve karakterizasyonu ve endüstriyel kullanımı olan biyolojik formülasyonların geliştirilmesi, antimikrobiyal malzeme geliştirilmesi ve üretimi, kök hücre, gen tedavi ve kanser konusunda bilimsel çalışmalar yapmaktadır. Dr. Şahin halen Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölüm Başkanı, Biyoteknoloji Enstitü Müdürü, Ar-Ge ve Analiz Merkez Laboratuvarları Koordinatörü olarak görev yapmaktadır. Dr. Şahin, 2012 yılında Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Asli üyesi, 2013 yılında TÜBA Konsey üyesi olarak seçilmiştir.

Sevda Demir

Uzman Sevda Demir, 2019 yılında İstanbul Üniversitesi, Genetik ve Biyomühendislik alanında yüksek lisans yaptı. 2019 yılında Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü Biyoteknoloji alanında doktora başladı. Uzmanlık alanı virolojidir. 2016'dan buyana hem DNA hem de RNA virüsleri için antiviral etkinlik çalışmaları ve mekanizma analizleri yapmaktadır. 2020 yılında COVID-19 Attenüe Aşı projesinde TÜBİTAK bursiyeri olarak görev almaktadır.

Prof. Fikrettin Şahin

Prof. Fikrettin Şahin graduated from Atatürk University, Faculty of Agriculture, Department of Plant Protection in 1989. He received his master's degree from The Ohio State University, College of Food, Agricultural and Environmental Sciences, Department of Plant Pathology in 1994, and his PhD in 1997. In 1997-1998, he worked as a postdoctoral researcher in Clinical Microbiology at The Western Ontario University / Agri-Food CANADA. He is author of 404 scientific papers, 427 abstracts, 32 book chapters and 7 books, and has 120 granted patents and more than 100 patent applications. Dr. Sahin's research focuses on molecular characterization of plant, soil, food and animal or human associated microorganisms, biological properties of the molecules from medicinal plants, stem cell and cancer genetics. Dr. Sahin currently serves as Chairman of Genetics and Bioengineering, Director of Biotechnology Institute, Coordinator of R&D and Analysis Central Laboratories. Dr. Sahin has been honored as the Principal Member of the Turkish Academy of Sciences (TUBA) in 2012, Academy Council member in 2013.

Sevda Demir

Sevda Demir, expert, graduated from Istanbul University, Department of Genetics and Bioengineering master program in 2019. She started her doctorate program at Yeditepe University, Genetics and Bioengineering Department, Biotechnology program in 2019. Her specialty is virology. She has been conducting antiviral activity studies and mechanism analysis for both DNA and RNA viruses since 2016. In 2020, she has been studying as TUBITAK fellow in COVID-19 Attenuation Vaccine project.

Virüsler, Viral Pandemileri Etkileyen Faktörler ve Sonuçları

Prof. Dr. Fikrettin Şahin

Yeditepe Üniversitesi
fsahin[at]yeditepe.edu.tr

Sevda Demir

Yeditepe Üniversitesi
sevda.demir[at]yeditepe.edu.tr

Özet

Virüsler canlı hücrelerinin içinde çoğalan submikroskopik enfeksiyon ajanları olup hayvanlar, bitkiler, bakteri ve arkae dahil olmak üzere her türlü organizmayı enfekte edebilirler. Hücre yapısına sahip olmadıklarından dolayı biyolojik ajan olarak adlandırılırlar. Virüsler sahip oldukları genoma göre DNA virüsü veya RNA virüsü olarak tanımlanırlar. Virüsler, insanlarda soğuk algınlığı, grip, suçiçeği, uçuklar, kuduz, Ebola, AIDS (HIV), kuş gribi ve SARS gibi birçok ciddi hastalığa neden olmaktadır. İnsanları enfekte edebildiği bilinen 219 virüs türü vardır. Son 100 yıl içerisinde çok sayıda büyük ölçekli salgın hastalıklara (İspanyol gribi, Sarıhumma, AIDS, COVID-19 gibi pandemiler) viral patojenlerin neden olduğu görülmüştür. Çoğu yeni viral pandemi patojenlerinin hayvanlardan insanlara bulaştığı bilinmektedir. Özellikle artan küresel seyahat ve entegrasyon, şehirleşme, arazi kullanımındaki değişiklikler ve doğal çevrelerin daha fazla kullanılması pandemilerin riskini artırmaktadır. Pandemiler, geniş bir coğrafi alanlarda önemli ekonomik, sosyal ve politik bozulmaya neden olabilen büyük ölçekli salgınlardır. 2019 COVID-19 salgınında olduğu gibi genellikle pandemiler sırasında ülkeler istihdam yerlerini kapatır, ulaşımı kesintiye uğratar, bazı hükümetleri kara sınırlarını kapatmaya ve etkilenen ülkelere vatandaşların girişini kısıtlamaya motive edebilir. Planlanan ticari uçuşları iptal edip nakliyeciyi azaltarak ticareti ve seyahati engellemeye motive eder ve kargo hizmetlerinin durmasına neden olabilir. Şiddetli bir salgın sırasında, ekonominin tüm sektörleri (tarım, imalat, hizmetler), potansiyel olarak kısıtlılara, temel ürünler için hızlı fiyat artışlarına ve hane halkı, özel firmalar ve hükümetler için ekonomik streslere yol açabilir. Bilimsel veriler salgın hastalıkların önemli sosyal ve siyasi sonuçlarının olabileceğini, devletler ve vatandaşlar arasında çatışmalara neden olabileceğini, devlet kapasitesinin zayıflaması, nüfusun yerinden edilmesi, sosyal gerginliğin ve ayrımcılığın tetiklenmesine neden olabileceğini göstermektedir. Bulaşıcı hastalıkların geniş çaplı sosyal etkileri vardır. Bu tür salgınlardan neden olduğu korku ve panik bazen ani nüfus hareketlerine sebep olabilir. Bu durumdaki göçmenler sağlık problemleri, yetersiz beslenme ve diğer stres faktörlerinden kaynaklanan sağlık riskleri ile karşılaşabilirler. Daha da önemlisi göçler başka bölgelere salgını yayma riski taşır. Ayrıca bulaşıcı hastalık salgınları etnik azınlıklar gibi savunmasız sosyal grupların hastalık ve sonuçları için damgalanmasına ve suçlanmasına neden olabilir.

Anahtar Kelimeler

pandemi, virüsler, COVID-19, enfeksiyon hastalıkları, ekonomik, sosyal ve politik etkiler

Viruses, Factors Affecting Viral Pandemics and Its Results

Abstract

Viruses are submicroscopic infectious agents that replicate in living cells and can infect any organism, including animals, plants, bacteria, and archaea. Because they do not have a cell structure, they are called biological agents. Viruses are defined as DNA virus or RNA virus according to the genome they have. Viruses cause many serious diseases in humans such as colds, flu, chickenpox, herpes, rabies, Ebola, AIDS (HIV), avian influenza and SARS. There are 219 viruses that are known to infect humans. Over the past 100 years, viral pathogens have been shown to be caused by a large number of pandemics (such as Spanish flu, Yellow fever, AIDS, COVID-19). It is known that most of the new viral pandemic pathogens are transmitted from animals to humans. Especially increasing global travel and integration, urbanization, changes in land use and more use of natural environments increase the risk of pandemics. Pandemics are large-scale outbreaks that can cause significant economic, social and political distortion in a wide geographic area. As in the 2019 Covid19 pandemic, countries often close their jobs, interrupt transportation, and motivate some governments to close land borders and restrict the entry of citizens from affected countries during pandemics. It cancels the planned commercial flights and reduces transportation, motivating trade and travel, and may cause cargo services to stop. During a severe pandemic, all sectors of the economy (agriculture, manufacturing, services) can potentially lead to shortages, rapid price increases for basic products, and economic stresses for households, private companies and governments. Scientific data show that pandemic diseases can have important social and political consequences, cause conflicts between states and citizens, weakening of state capacity, displacement of the population, triggering social tension and discrimination. Infectious diseases have a wide range of social effects. Fear and panic caused by such outbreaks can sometimes cause sudden population movements. Immigrants in this situation may face health risks arising from health problems, malnutrition and other stress factors. More importantly, immigration carries the risk of spreading the epidemic to other regions. In addition, infectious disease outbreaks can cause vulnerable social groups, such as ethnic minorities, to be stigmatized and blamed for their illness and consequences.

Keywords

pandemic, viruses, COVID-19, infectious diseases, economic, social and political consequences

Giriş

Virüsler, Viral Pandemileri Etkileyen Faktörler ve Sonuçları

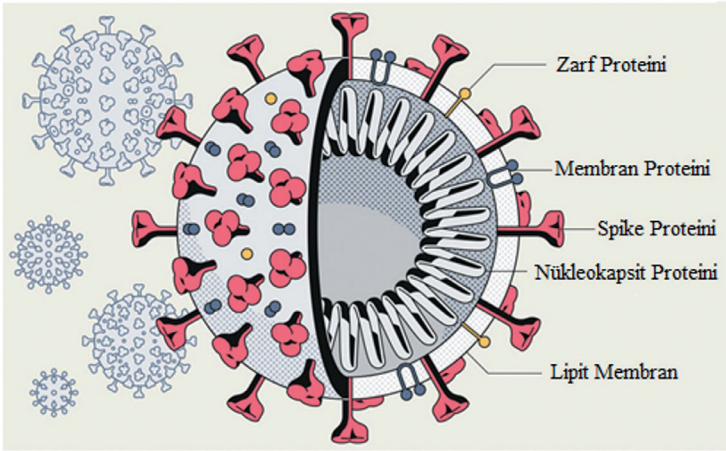
Virüsler canlı hücrelerin içinde çoğalan normal mikroskop ile görülemeyecek kadar küçük enfeksiyon ajanları olup hayvanlar, bitkiler, bakteri ve arkea dahil her türlü organizmayı enfekte edebilirler. Virüsler dünyadaki hemen hemen her ekosistemde ve yaşamın olduğu her yerde bulunurlar ve muhtemelen canlı organizmaların evrimleşme süreçlerinde her zaman vardılar. Yaşamın, evrim tarihindeki virüslerin kökenleri belirsizdir, çünkü fosil oluşturmazlar. Bazı virüslerin plazmidlerden (hücreler arasında hareket edebilen DNA parçaları), diğerlerinin ise bakterilerden evrimleşmiş olabileceği konusunda hipotezler söz konusudur. Virüsler, genetik malzeme taşıdıkları, çoğaldıkları ve doğal seleksiyon yoluyla evirildikleri için bazı biyologlar tarafından bir yaşam formu olarak kabul edilirler. Genleri olmasına rağmen, genellikle yaşamın temel birimi olarak görülen hücresel bir yapıya sahip değildirler. Bu nedenle canlı olarak kabul edilmezler.

Genel olarak, virüsler bakterilerden çok daha küçüktür. İncelenen virüslerin çoğu 20 ila 350 nanometre arasında bir çapa sahiptir. Bu nedenle Poxviridae familyası virüsleri hariç diğer virüsler optik mikroskop altında görünmezler ve incelenmelerinde tarama veya elektron mikroskoplar kullanılır. Virüslerle ilgili bilimsel çalışmaların yapıldığı ve mikrobiyolojinin bir alt dalı olan uzmanlık alanına viroloji denir.

Virüsler, kapsid adı verilen koruyucu bir protein ile çevrili DNA veya RNA genetik materyalinden meydana gelirler. Hücre yapısına sahip olmadıklarından dolayı biyolojik ajan olarak adlandırılırlar. Bazı virüslerde ise viral kapsiti çevreleyen viral zarf olarak adlandırılan konak hücre zarına benzeyen çift katlı lipit bir membran (fosfolipit ve protein) bulunmaktadır. Zarf yüzeyindeki glikoproteinler, virüsü konakçısının bağışıklık sisteminden korumaya yardımcı

olabileceği gibi konakçı reseptörlerini tanımasına ve reseptörlere bağlanmasına aracılık etmektedirler (Şekil 1). Bazı virüslerde viral zarf, konakçının hücre zarı ile kaynaşarak viral kapsidin ya da genomun hücreye girmesini sağlar. Zarflı virüsler konak hücreden tomurcuklanarak ayrıldıkları için konak hücrenin zayıflamasına ve ölmesine neden olurlar. Göreceli olarak bu tür virüslerin lipit yapısındaki zarfları, zarfsız virüslere göre yüksek sıcaklığa, düşük nemli ortamlara, deterjanlara ve alkol içerikli dezenfektanlara karşı daha duyarlıdır. Bazı DNA (herpesvirüsler, poxvirüsler, hepadnavirüsler) ve RNA virüsleri (koronavirüs, hepatit D virüsü vd.) zarflı virüsler grubuna dahildirler. Zarflı virüsler mükemmel adaptasyon yeteneğine sahiptirler ve konak bağışıklık sisteminden kaçmak için kısa sürede mutasyon geçirebilirler (Hulo vd, 2011). Bu durum genellikle RNA virüslerinde oluşmaktadır. Koronavirüsler zarflı ve RNA genomik yapıya sahip virüsler olup SARS virüsü (Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu), SARS-CoV-2 (Ağır Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs 2) ve MERS virüsü (Orta Doğu Solunum Sendromu) bu grubun örneklerindedir.

Şekil 1. COVID-19 virüsünün (SARS-CoV-2) yapısı



Virüslerin Sınıflandırılması ve Çoğalması

Virüsler sahip oldukları genom yapısına göre tanımlanırlar. Genetik materyal olarak DNA molekülü içeren virüsler “DNA virüsü”, RNA molekülü içeren virüsler “RNA virüsü olarak sınıflandırılırlar. Virüslerin büyük çoğunluğu RNA genomuna sahiptir. Viral genom polyomavirüslerdeki gibi dairesel ya da adenovirüslerdeki gibi linear olabilir. RNA virüsleri ve bazı DNA virüsleri arasında genomu birkaç parçadan oluşan virüsler olup bunlara parçalı (segmentli) genoma sahip virüsler denilmektedir (Chaitanya, 2019). Viral genomlar tek sarmallı (ss) veya çift sarmallı (ds), RNA veya DNA olabilir ve ters transkriptaz (RT) kullanabilir veya kullanmayabilir. Bitki virüsleri, tek sarmallı RNA genomlarına sahip olma eğilimindedir ve bakteriyofajlar ise çift sarmallı DNA genomlarına sahip olma eğilimindedirler.

Virüslerin kendi metabolizmaları yoktur ve herhangi bir makromoleküllü sentezleyebilecek veya enerji üretebilecek hücresel mekanizmalara ve organellere sahip değildirler. Yani obligat ajandırlar. Çoğalmaları için mutlak olarak diğer organizmaların canlı hücrelerine ihtiyaç duyarlar ve çoğaldıkları hücreye konakçı hücre adı verilir. Virüsler, enfekte ettikleri konak hücrede replikasyon ile çoğalırlar. Bazı virüsler diğer mikroorganizmalarda mevcut olmayan replikasyon enzimleri: Ör. Uygun koşullarda RNA polimeraz (RNA'dan RNA sentezi yapan enzim), reverstranskriptaz (RNA'dan DNA sentezi yapan enzim) içerirler veya sentezlerler. Virüslerin replikasyonu, virüs partikülleri içindeki genetik materyalin çoğaltılması işlemidir. Bazı RNA virüsleri pozitif yönelimli, bazıları ise negatif yönelimli virüsler olarak sınıflandırılır. Pozitif anlamlı viral RNA'nın (mRNA), konakçı hücre içerisinde translasyonu hızlı bir şekilde başlar. Negatif anlamlı viral RNA ise mRNA'yı tamamlayıcıdır ve bu nedenle translasyondan önce bir RNA polimeraz tarafından pozitif anlamlı RNA'ya dönüştürülmesi gerekir (Chaitanya, 2019). Virüsler replikasyon sırasında çeşitli mekanizmalarla genetik değişikliklere uğrarlar. Virüs genomundaki (DNA veya RNA'daki) bazı baz değişiklikleri antijenik sürüklenme/kayma adı verilen mutasyonlar ile sonuçlanabilir. Bu durum genomda meydana gelen her nokta mutasyonunda görülmez. Bazı nokta mutasyonları ifade edilen proteinlerde herhangi bir değişikliğe neden olmazlar ve sessiz mutasyonlar olarak adlandırılırlar. Antijenik kaymalar, virüslerin virülenlerini, konakçı çevreleri, aşı ya da immun yanıtlara verdiği cevaplarda değişiklikler oluşturur. Antijenik kayma, aynı zamanda virüsün genomunda büyük değişiklikler (rekombinasyon) olduğunda ortaya çıkar. Bu tür değişiklikler grip virüslerinde meydana geldiğinde, pandemi ile sonuçlanabilir. Genetik rekombinasyon, bir nükleik asit (NA) ipliğinin kırıldığı ve daha sonra farklı bir NA molekülü ile birleşmesi ile ortaya çıkar. Rekombinasyon hem RNA hem de DNA virüslerinde yaygındır. RNA virüslerinde genellikle aynı türden fakat biraz farklı genom nükleosid sekanslarına sahip virüs suşlarının, aynı hücreyi eş zamanlı enfekte etmeleriyle ortaya çıkar. Bölünmüş bir genomu olan farklı virüs suşları genleri karıştırıp birleştirebilir ve benzersiz özelliklere sahip yeni virüsler üretebilirler. Bu duruma reassortment denir (Wivanitkit, 2008).

Virüslerin Bulaşma Yolları

Virüsler konakçı hücreden bir diğer konakçı hücreye direkt bulaşabildikleri gibi, kontamine olmuş materyal ya da yüzeylerden de indirek bulaş gösterebilirler. Soğuk algınlığı, grip, suçiçeği, uçuk, kuduz, Ebola, AIDS (HIV), kuş gribi ve SARS gibi birçok ciddi hastalığa virüsler neden olmaktadır. Virüslerin hastalığa neden olma yeteneği patojenite olarak tanımlanmaktadır. Virüslerin konakçılarına bulaşmaları ve yayılmaları farklı yollar ile olabilir. İnsanlar arasında bulaş yapan virüsler vertikal yolla yayılırlar. Ancak Hepatit B ve HIV gibi bazı virüsler anneden-bebeğe horizontal yolla yayılabilirler. HIV, cinsel temas ve enfekte olmuş kana maruz kalma yoluyla bulaşan birkaç virüsten biridir. Kontamine aletler ya da transfüzyon materyalleri ile kan yoluyla HIV bulaşabilir. Hepatit C ağız salgısıyla bulaşabilir. Viral gastroenteritin yaygın nedenleri olan norovirüs ve rotavirüs, fekal-oral yoldan bulaşır, temasla geçer ve kontamine yiyecek veya su ile vücuda girebilir. Grip ve nezle virüsleri solunum

yoluyla yayılırlar. Batı Nil, Kanamalı Kırım Kongo, Zika ve Deng hummasında olduğu gibi birçok virüs, kan emici böcekler (sivri sinekler, keneler ve diğer vektör böcekler) tarafından bulaştırılır (Woolhouse vd., 2005). Viral enfeksiyonların yayılma oranı ya da hızı nüfus yoğunluğunu ve duyarlı kişilerin nüfustaki oranı, yaşam kalitesi ve iklim şartları gibi etkilerinde içinde bulunduğu bazı faktörlere bağlıdır. Viral hastalıkların salgınları sırasında vürüsün kaynağı ve bulaş yollarının bilinmesi, hastalığın önlenmesi için alınacak tedbirlerin ve uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde çok önemlidir (Zell, 2004; U.N.D.P., 2017).

Viral Salgınlarda Oluşması

AIDS, HPV enfeksiyonu ve viral hepatitlere neden olan virüsler, bağışıklık sistemi tepkilerinden kaçınır ve kronik enfeksiyonlara neden olabilirler. Kronik olarak enfekte olmuş insanlar, bulaşıcı virüs için taşıyıcı haline gelir. Bu tür virüslerin neden olduğu hastalıkların tedavisi için antiviral ilaçların geliştirilmesi önemlidir. Aşı ve etkili antiviral ilacı bulunmayan virüsler için sanitasyon, dezenfeksiyon, enfekte kişilerin izolasyonu ve karantina tedbirlerinin doğru zamanlama ile uygulanması salgınlarda önlenmesi için gereklidir. İnsan ve hayvanlarda meydana gelen viral enfeksiyonların çoğunda kuluçka süreleri birkaç günden birkaç haftaya kadar değişebilir ve kuluçka dönemini takiben yayılım dönemi başlar. Bir toplulukta veya bölgede hastalık vakalarının alışılmadık derecede yüksek oranda yayılması durumuna epidemiy denir. Salgınlar uluslararası sınırlara veya kıtalar arası yayıldıysa bunlara pandemi denir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, üç koşul yerine geldiğinde pandemi ilan edilir (Philip vd., 2002; DSÖ, 2010).

1. *Yeni bir virüs alt tipi ortaya çıkar;*
2. *İnsanları enfekte eder ve ciddi hastalıklara neden olur;*
3. *İnsanlar arasında kolay ve sürdürülebilir bir şekilde yayılır ise bu durum salgın olarak adlandırılır.*

Tarihteki Viral Pandemiler

Grip Pandemileri

Yunan hekim Hipokrat, "Tıbbın Babası", ilk olarak MÖ 412'de gripi tanımlamıştır. Tarihte ilk influenza pandemisi 1580'de kaydedilmiştir. O tarihten itibaren her 10 ile 30 yıl aralıklarla bir influenza epidemisi veya pandemisinin görüldüğü rapor edilmiştir (Cartwright vd., 2000).

Rus Gribi

Tarihte Rus gribi olarak bilinen 1889-1890 grip salgını ilk olarak Mayıs 1889'da Buhara, Özbekistan'da bildirilmiştir. Ekim ayına kadar Tomsk ve Kafkasya'ya ulaşmış ve hızla batıya yayılmıştı. Aralık 1889'da Kuzey Amerika'ya, Şubat-Nisan 1890'da Güney Amerika'ya, Şubat-Mart 1890'da Hindistan'a ve

Mart-Nisan 1890'da Avustralya'da görülmüştü. Rus grip hastalığına Influenza A virüsünün H3N8 veya H2N2 alt tiplerinden birisinin neden olduğu düşünülmektedir. 1889-1890 Grip Salgınında bir milyondan fazla insan hayatını kaybetmiştir.

İspanyol Gribi

İspanyol gribi ya da İspanyol nezlesi, 1918-1920 yılları arasında influenza A virüsünün H1N1 suşunun ölümcül bir alt türünün yol açtığı grip salgınıdır. 11 Mart 1918'de ABD'nin New Mexico eyaletinde tespit edilmiştir. Ekim 1918'e kadar, tüm kıtalarda dünya çapında bir salgın haline gelmiş ve nihayetinde dünya nüfusunun üçte birine (ya da ≈ 500 milyon kişi) bulaşmıştır. Olağandışı ölümcül ve öldürücü olan salgın, neredeyse başladığı kadar hızlı bir şekilde sona ermiş ve 18 ay içinde tamamen kaybolmuştur. İspanyol gribinin altı ay içinde yaklaşık 50 milyon insanın, bazı araştırmalara göre 100 milyon insanın, diğer bir ifadeyle dünya nüfusunun %5'inin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir (Bootsma vd., 2007).

Asya Gribi

1956'da Çin'de ortaya çıkan ve 1958'e kadar süren influenza A virüsünün H2N2 suşunun salgınıydı. Asya Gribi, Çin'in Guizhou eyaletinden Singapur, Hong Kong ve Amerika'ya yayılmış Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yaklaşık 2 milyon insanın ölümüne neden olmuştur.

Hong Kong Gribi

Influenza A virüsü H3N2 suşunun neden olduğu salgındır. Hong Kong'daki salgının ilk kaydı 13 Temmuz 1968'de ortaya çıkmıştır. Temmuz 1968'in sonunda Vietnam ve Singapur'da geniş çaplı salgınlar bildirilmiştir. Eylül 1968'de grip Hindistan, Filipinler, Kuzey Avustralya, Avrupa ve ABD'ye yayılmıştır. Bu salgın dünyanın çeşitli bölgelerinde 1970 ve 1972'de yeni salgın dalgaları oluşturmuş ve dünya çapında yaklaşık bir milyon insanın ölümüne sebep olmuştur.

Domuz Gribi

Influenza A virüsü H1N1 suşunun neden olduğu salgın ilk olarak 2009'un başlarında Meksika'da tespit edilmiştir. 2009 yılında grip salgınına, o zamanki küresel nüfusun (yaklaşık 6,8 milyar) %11-21'inin, diğer bir ifadeyle yaklaşık 700 milyon-1.4 milyar aralığında kişinin hastalığa yakalandığı bildirilmiştir. Ağustos 2010'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) domuz gribi salgınının resmen sona erdiğini ilan etmiştir. Bu salgının 150-500 bin arasında insanın ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir.

Çiçek hastalığı

Çiçek (smallpox), Poxviridae ailesi üyesi variola virüs tarafından oluşturulan ve görüldüğünde uluslararası bildirilme zorunluluğu olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık, 18. yüzyılın kapanış yıllarında yılda tahmini 400.000 Avrupalı insanın ölümüne neden olmuştur. 20. yüzyılda çiçek hastalığının 300-500 milyon insanın ölümünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. 1950'lerin

başlarında, her yıl dünyada yaklaşık 50 milyon çiçek hastalığı vakası meydana gelmiştir. 1966'da DSÖ'nün başlattığı kampanya sonucu tüm Dünya ülkelerinde çiçek aşısı zorunlu olarak uygulanmaya başlandı. DSÖ 1980 yılında çiçek hastalığının tüm dünyada eradike olduğunu ilan etmiştir. Hastalığın yok olması nedeniyle DSÖ çiçek aşısının rutin uygulamadan çıkarılmasını önermiştir. Bugüne kadar, çiçek hastalığı tamamen ortadan kaldırılmış tek insan bulaşıcı hastalığıdır.

Kızamık

Kızamık, Paramyxoviridae familyasına ait kızamık virüsünden kaynaklanır. Virüs son derece bulaşıcıdır ve yakın kişisel temas veya salgılarıyla doğrudan temas yoluyla, öksürme ve hapşırma yoluyla yayılır. Kızamık bilinen en bulaşıcı virüstür. İnsanlar virüsün tek doğal konakçısıdır ve başka hiçbir hayvan rezervuarının varlığı bilinmemektedir. Kızamık endemik bir hastalıktır, yani bir toplumda sürekli olarak bulunur ve birçok insan direnç geliştirir. Kızamığa maruz kalmamış popülasyonlarda, yeni bir hastalığa maruz kalmak yıkıcı olabilir. Kızamık salgınları Meksika, Orta Amerika ve İnka medeniyetini tahrip etmiştir. Yaklaşık 1855 ile 2005 yılları arasında, kızamığın dünya çapında yaklaşık 200 milyon insanı öldürdüğü tahmin edilmektedir. Kızamık 1850'lerde Hawaii nüfusunun yüzde 20'sini öldürmüştür. DSÖ, dünyada kızamıktan dolayı hayatını kaybeden insan sayısının 1990'da 630.000'dan 2011 yılında 158.000'a kadar düştüğünü saptamıştır. 2018 yılı itibariyle kızamık, dünyada aşı ile önenebilir hastalıklar arasında yer almıştır.

Viral Kanamalı Ateş Hastalıkları

Viral kanamalı ateş denildiğinde virüslerin neden oldukları aniden gelişen ateşli ve kanamalı, ciddi komplikasyonlar veya ölümlerle seyreden hastalıklar akla gelir. Viral kanamalı ateş hastalıkları, genellikle küçük, tek zincirli ve zarflı RNA virüslerinin neden olduğu zoonotik hastalıklardır. Hemorajik ateş etkeni virüsler Flaviviridae, Filoviridae, Arenaviridae ve Bunyaviridae ailelerinde bulunmaktadır. Flaviviridae ailesinde Sarıhumma, Dengue, Kyasanur Ormanı hastalığı, Omsk hemorajik ateşi, Alkhurma hemorajik ateşine neden olan virüsler yer alır. Bu grup içerisinde dünyada en büyük salgınlara neden olan, arbovirüsün sebep olduğu sarıhumma hastalığıdır. Enfekte sivrisineklerin (*Aedes* spp., *Haemagogus* spp., *Sabethes* spp.) ısırması sonucu bulaşan bir hastalıktır. Çoğu durumda semptomlar ateş, titreme, iştahsızlık, bulantı, özellikle sırttaki kas ağrıları ve baş ağrıları gibi tipik grip semptomlarının yanı sıra karın ağrısı, karaciğer hasarı ile birlikte ciltte sararma sonucu kanama ve böbrek problemleri oluşturabilir. Sarıhumma salgını ilk defa 1700'lerde İtalya, Fransa, İspanya ve İngiltere'de görülmüştür. On dokuzuncu yüzyılda İspanya'da 300.000 kişinin sarıhummadan öldüğü tahmin edilmektedir. 20. yüzyılın başlarında hastalığın insanlara bulaşmasını sağlayan sivrisineklere karşı etkili vektör mücadelesi ve 1938 yılında ömür boyu bağışıklık sağlayan bir aşının kullanıma sunulması ile hastalık bütün dünyada kontrol altına alınmıştır. Sarıhumma, günümüzde tropik bölgelerde halen görülmektedir. Sömürge dönemlerinde, Batı Afrika sıtma ve sarıhumma nedeniyle "beyaz adamın mezarı" olarak tanınırdı (Wolfe vd., 2005; Parpia vd., 2016). Arenaviridae ailesinde Lassa, Junin,

Machupo, Guanarito, Sabia, Lujo, Chapare virüsleri, Bunyaviridae ailesinde, Kırım Kongo hemorajik ateşi, Hantavirüs, Rift Vadisi ateşi ve Garissa virüs, Filoviridae ailesinde Marburg ve Ebola virüsleri bulunmaktadır. Viral kanamalı ateş etkeni olan bu virüslerin; primatlar, yarasalar, kemirgenler, geviş getirenler, sivrisinek, keneler ve insanları da içine alan biyolojik döngü ve geniş konakçı çevreleri vardır. Birçok ölümcül viral patojen Filoviridae üyesidir. Filovirüsler, viral hemorajik ateşe neden olan ebola virüsleri ve Marburg virüslerini içeren filament benzeri virüslerdir. İlk kez 1967’de keşfedilen Marburg virüsü, Nisan 2005’te Angola’da bir salgına neden olmuştur. Ebola virüsü hastalığı ilk olarak 1976’da Kongo Demokratik Cumhuriyeti’nde görülmüş, salgını takiben yüksek mortalite oranlarına sahip aralıklı salgınlar oluşturmıştır. Ancak Batı Afrika’daki 2014-2016 tarihlerinde meydana gelen Ebola virüs hastalığı, Güneydoğu Gine’nin kırsal bir bölgesinde başlamış, haftalar içinde kentsel alanlara ve sınırlara yayılmış ve aylar içinde küresel bir epidemiy haline gelmiştir. Bu salgında 11.300 insan hayatını kaybettiği bildirilmiştir (Team vd., 2014).

AIDS

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome - Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu) hastalığı HIV’nin (Human Immunodeficiency Virus - İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü) neden olduğu bir hastalıktır. HIV, insan bağışıklık sistemindeki yardımcı T hücreleri (özellikle CD4⁺ T hücreleri), makrofajları ve dendritik hücreler gibi hayati hücreleri enfekte ederek sonradan kazanılmış bağışıklık sisteminin zayıflatılmasına neden olan bir virüstür. HIV, Retroviridae familyasının Lentivirüs cinsine ait tek sarmallı, pozitif anlamlı, zarflı RNA virüslerinin bir üyesidir. İki farklı HIV tipi tanımlanmıştır: HIV-1 ve HIV-2. Hem HIV-1 hem de HIV-2’nin Batı-Orta Afrika’da primatlardan insanlara geçiş yaptığı düşünülmektedir. HIV/AIDS’in tedavisi için geliştirilmiş etkili bir ilaç olmamasına rağmen çoklu antiretroviral ilaçlar kullanılmaktadır. İlk olarak 1976’da Kongo Demokratik Cumhuriyeti’nde tanımlanan HIV/AIDS, 1981’den beri 36 milyondan fazla insanın ölümüne neden olarak küresel bir pandemi olduğu kanıtlanmıştır. Bugün dünyada HIV ile enfekte olarak yaşayan yaklaşık 38,6 milyon insan olduğu bildirilmiştir.

Koronavirüsler

Koronavirüsler (Coronavirus), pozitif anlamlı ek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı virüsler olup Coronaviridae familyasına ait memelileri enfekte eden alfa koronavirüsleri ve beta koronavirüsleri, kuşları enfekte eden gama koronavirüsleri ve delta koronavirüsleri içermektedir. Genel olarak koronavirüs enfeksiyon belirtileri arasında solunum semptomları, ateş, öksürük, nefes darlığı ve solunum güçlüğü, pnömoni, ciddi akut solunum sendromu ve böbrek yetmezliği sıralanabilir. Bazı koronavirüs türleri insanlarda genellikle ciddi olmayan nezle gibi enfeksiyonlara neden olurken, MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) bazı türleri ölümcül olabilen solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedirler (DSÖ, 2020; CDC, 2020; Sağlık Bakanlığı, 2020). Koronavirüsler diğer konakçı türlerde farklı hastalık semptomları gösterebilmektedir. Örneğin, tavuklarda üst solunum yolu hastalığına neden olurken, ineklerde ve domuzlarda ishale neden olurlar. Bazı korona-

virüsler ise zoonotiktir. Örneğin, SARS-CoV'un misk kedilerinden, MERS-CoV'un develerden insanlara geçtiği belirlenmiş ve günümüz salgını olan COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2'nin ise yarasalardan insanlara bulaştığı düşünülmektedir. Öte yandan, bazı koronavirüsler ise insanları enfekte etmezler ve sadece hayvanlarda bulunurlar. SARS-CoV-2'nde aralarında yer aldığı, insanlarda görülen koronavirüs hastalıklarına karşı henüz herhangi bir aşı veya özel antiviral ilaç geliştirilmemiştir. Hastalığın kontrol edilmesinde semptomatik tedavi, izolasyon ve çeşitli hijyen uygulamaları yer alır. El yıkama, sosyal mesafe koyma ve yüze dokunmama koronaviral hastalıkların yayılmasını önlemek için gerekli önleyici tedbirlerdir. Koronavirüslerin ilk olarak 1930'larda evcilleştirilmiş tavuklarda akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Koronavirüslerin insanlarda enfeksiyon oluşturduğu ilk defa 1960 yılında İngiltere'de saptanmıştır (Seto, 2003). Son yıllarda epidemi veya pandemi oluşturmuş olan koronavirüs türleri:

- **Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS):** 2002-2003 yılında, Hong Kong'dan yayılan şiddetli akut solunum sendromu (SARS) DSÖ tarafından SARS koronavirüsü (SARS-CoV) olarak adlandırılmıştır. Dünya çapında 8422 insanın enfekte olmasına ve 1524 insanın ölümüne neden olmuştur (Arabi, 2017).
- **Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS):** 2012 yılında ilk defa Suudi Arabistan'da MERS-CoV'un yol açtığı bir koronavirüs enfeksiyonu tespit edilmiştir. MERS-CoV Aralık 2019 tarihine kadar toplam 2.468 insanın enfekte olmasına ve 851 insanın ölümüne neden olmuştur. Ölüm oranı yaklaşık %34,5 olarak saptanmıştır (Arabi, 2017).
- **Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19):** Kasım 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve hızla dünyaya yayılmıştır. Salgının nedeni olan koronavirüs, DSÖ tarafından ve Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu 2020'de bir pandemiye neden olmuştur. İnsandan insana bulaşabilen virüsün bulaşma hızı 2020 yılının Ocak ayı ortalarında hızlanmıştır. Virüsün kuluçka dönemi 4-14 gün olarak belirlenmiş olup bulaştığı bireylerde görülen ölüm oranının %3'ün altında olduğu tahmin edilmektedir. 28 Nisan 2020 itibarıyla, koronavirüs pnömoni pandemisinde en az 213.824 doğrulanmış ölüm ve 3.083.467'de fazla doğrulanmış vaka bildirilmiştir. SARS-CoV-2 genetik olarak yarasal koronavirüsüne %96 benzerlik göstermektedir. Bu nedenle virüsün yarasalardan da geçiş olabileceği tahmin edilmektedir (DSÖ, 2020; Sağlık Bakanlığı, 2020).

Viral Pandemileri Etkileyen Faktörler

Pandemiler, geniş bir coğrafi alanda morbidite ve mortaliteyi artırabilen ve önemli ekonomik, sosyal ve politik bozulmaya neden olabilen bulaşıcı hastalıkların büyük ölçekli salgınlarıdır.

Çoğu yeni pandemi patojenlerinin hayvanlardan insanlara bulaştığı bilinmektedir. Doğal ortamı olarak hayvanlarda yaşayan ve insanlara bulaş gösteren

virüsler “Zoonotik Virüsler”, bu tür bulaş yoluyla oluşan hastalıklar ise Zoonosis ya da Zoonotik Hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. İnsanları enfekte edebildiği bilinen 219 virüs türü vardır. Ancak yürütülen bilimsel çalışmalar tanımlanmamış insan virüs türlerinin hala önemli bir havuzunun bulunduğunu göstermektedir. Birçok zoonotik insan patojenlerinin rezervuarlarının esas olarak memeliler ve az da olsa kuşlar olduğu bilinmektedir. Yeni tanımlanan viral patojenlerin konakçı çevreleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bilimsel veriler, filogenetik ilişkilerin yeni insan patojen rezervuarlarının belirlenmesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Öngörülebilir gelecek için, yeni insan virüslerinin, özellikle diğer memelilerden ve kuşlardan ortaya çıkmaya devam etmesi neredeyse kaçınılmazdır. Bu nedenle, geçmişte olduğu gibi gelecekte de yeni zoonotik viral patojenlerin, vahşi hayvanların ticareti veya bazı hayvan türlerinin evcilleştirilmesi gibi durumlarla artan insan-hayvan temasları sonucu ortaya çıkabilir (Murphy, 1998; Morse, 2012).

Artan küresel seyahat ve entegrasyon, şehirleşme, arazi kullanımındaki değişiklikler ve doğal çevrenin daha fazla kullanılması pandemi olasılığının son yüzyılda arttığını göstermektedir. Ayrıca bir patojenin bir popülasyonda yayılma riski, patojene özgü faktörlerden (genetik adaptasyon ve bulaşma şekli dahil) ve insan popülasyonu ile ilgili faktörlerden (popülasyonun yoğunluğu ve duyarlılığı gibi) etkilenebilir. Özellikle aşırı kalabalık ve gayri resmi yerleşimleri barındıran kent merkezlerindeki nüfus yoğunluğu, hastalıkların bulaşmasını ve patojenlerin yayılmasını hızlandırabilir. Toplumsal eşitsizlik, yoksulluk ve çevresel sorunlar enfeksiyona karşı bireysel duyarlılığı önemli ölçüde artırabilir ve yetersiz beslenme bir bireyin bağışıklık sistemini zayıflatabilir. Ayrıca, temiz su eksikliği ve yetersiz sanitasyon gibi çevresel faktörler bulaşma oranlarını ve buna bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi artırabilir.

Uluslararası toplumlar, pandemilerin etkilerini azaltma yolunda ilerleme kaydetmiştir. Bu gelişmelere rağmen, küresel pandemi hazırlıklarında önemli boşluklar ve zorluklar bulunmaktadır. Özellikle 2014 yılında Batı Afrika Ebola salgını sırasında; hastalığın zamanında tespiti, temasların azaltılması ve izlenmesi, karantina ve izolasyon prosedürleri, küresel koordinasyon ve müdahale mobilizasyonu dahil olmak üzere sağlık sektörü dışındaki hazırlıklarla ilgili önemli boşlukların olduğu tespit edilmiştir. Bu boşluklar özellikle ekonomik güçlük içerisinde olan ülkelerde daha belirgindir (Jones vd., 2008).

Pandemi durumlarında risk iletişimi ve yönetimi çok büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle, insanların pandemiye neden olan patojenin kaynağı, nasıl bulaştığı ve korunma yöntemleriyle ilgili yeterli bilgiye sahip olması hastalığın yayılmasını önemli ölçüde azaltabilir. Risk iletişimi, güvenilir bilimsel kurum veya kurumlar tarafından toplumun bütün bireylerine eş zamanlı ulaşabilecek şekilde açık, basit, anlaşılır ve zamanında yapılmalıdır. Pandemiler sırasında halk sağlığı görevlilerinin toplum içerisinde yayılan yanlış bilgilendirmeleri, korku, panik ve kaygılara neden olabilecek söylentileri belirlemesi ve bu durumların önlenmesi için çalışmalar yapması gerekir. Söylentiler, hastalık kontrolünü engelleyebilir, yüksek düzeyde yolsuzluk veya şiddetli çatışma ve sosyal

bölünmelere neden olabilir. Pandemiler sırasında başarısız risk yönetimi hastalığın yayılma hızını ve şiddetini artırır (Evans vd., 2015).

Pandemileri etkileyen en önemli faktörlerden birisi de koruyucu önlemlerin zamanında alınmasıdır. Enfekte ve enfekte olmamış popülasyonlar arasındaki etkileşimleri azaltmaya yönelik yöntemler arasında hasta izolasyonu, karantina, sosyal mesafe uygulamaları, okulların kapatılması, kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve seyahat kısıtlamaları yer almaktadır. 1918 yılı influenza pandemisi sırasında karantina ve sosyal izolasyon (kitle toplantılarının yasaklanması gibi), özellikle pandeminin erken aşamalarında uygulandığında, hastalığın yayılması ve ölüm oranlarının azalmasında etkisini göstermiştir. SARS ve Ebola salgınları sırasında sağlık kurumları ve hastanelerin, semptomatik hastaları izole ederek, hastalar ile temaslarını azaltarak, hastanelerde enfeksiyon kontrol uygulamalarını geliştirerek hastalığın yayılmasını baskılayabilmislerdir. 2003 yılı SARS salgını sırasında, Hong Kong ve Çin'deki hastanelerde, maske, eldiven, önlük ve el yıkama gibi hijyen pratiklerini doğru uygulayan sağlık çalışanlarında bulaşma olmadığı rapor edilmiştir (Hollingsworth vd., 2006; Falcone vd., 2015; Evans vd., 2015).

Bir pandemi sırasında, sağlık kurumları hasta bakımı ve tedavisi yoluyla hastalık şiddetini azaltmak için çalışırlar, bu da hastaneye yatışlar ve ölümler gibi ciddi sonuçların olasılığını azaltmaya yardımcı olmaktadır. Tedaviler spesifik olmayan, destekleyici bakımdan hastalığa özgü ilaçlara kadar değişebilir. Bir salgın veya pandemi sırasında destekleyici bakım sağlamak, hastalık semptomlarını hafifleterek mortalite oranlarını azaltılabilir. Destekleyici bakım için gerekli olabilecek tıbbi malzemeler arasında hastane yatakları, dezenfektanlar, yoğun bakım kaynakları (vantilatörler gibi) ve kişisel koruyucu ekipmanlar yer alır. 2020 yılı COVID-19 pandemisine karşı zamanında koruyucu önlemler alınmayan ve tıbbi malzeme stokları yeterli olmayan birçok gelişmiş ülkelerde (İtalya, İngiltere, İspanya, Fransa ve ABD gibi) salgın, özellikle nüfus yoğunluğu olan şehirlerde, çok hızlı yayılmış ve yüksek oranlarda ölümlere neden olmuştur (Falcone vd., 2015).

Temel sağlık hizmetlerinin ve eğitimli sağlık iş gücünün yeterli olması pandemi durumlarında morbidite ve mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Örneğin COVID-19 salgınının Türkiye'de başarı ile baskılanmasının altında yatan en önemli faktörlerden birisi de nitelikli ve yeterli sağlık personeline ve yüksek teknoloji hastanelere sahip olmasıdır.

Aşılar, antibiyotikler ve antiviral ilaçlar, semptomatik hastaların bulaşıcılığını ve enfekte olmamış bireylerin duyarlılığını azaltarak pandemilerin baskılanmasında kritik rol oynayabilir. Antiviral ilaçlar, her ne kadar etkinliklerinin kapsamı belirsiz olsa da bulaşları azaltabilir. Pandemiye, influenza için tıbbi müdahaleler arasında bakteriyel koenfeksiyonları tedavi etmek için antiviral ilaçlar ve antibiyotikler beraberinde kullanılmaktadırlar. Antiviraller özellikle semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde verildiğinde mortaliteyi azaltabilir.

Aşılar

Viral pandemilerin önlenmesinde en ucuz ve etkili yöntem aşı uygulamalarıdır. Aşılar patojenlere karşı önleyici ilk savunma hattıdır. Aşılama, bir bireyin bağışıklık sistemini uyarmak için hastalık yapan ajanın az miktarda inaktive edilmiş, zayıflatılmış halinin veya bu ajana ait antijenik (altbirim) bir molekülün insanlara veya hayvanlara verilmesidir. Zayıflatılmış virüs aşıları az da olsa konakçı üzerinde viral enfeksiyonlara veya alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda virüslerin kapsid proteinlerini (alt birim) içeren aşılar geliştirilmiştir. Aşıların uygulanması ile insanların bağışıklık sistemi, patojenle spesifik olarak mücadele etmek için beyaz kan hücrelerini (B ve T hücreleri) üreterek yanıt verir ve edinilmiş (adaptif) bağışıklık sisteminin gelişmesini sağlar. Viral pandemilere neden olan patojen virüs türleri/suşları önceden tanılanmış olmadıkları için aşılarımızın da önceden geliştirilmesi mümkün olmamaktadır. Genellikle pandemiler başladıktan sonra patojen virüsler tanılanır, kültür ortamlarında çoğaltıldıktan sonra aşılar geliştirilebilir. Bu nedenle etkili bir aşı geliştirilinceye kadar kaybedilen zaman içerisinde pandemilerin yıkıcı etkisi devam edebilir. Geliştirilen aşılar virüs türüne spesifik olduğu için bütün virüslere karşı etkili değildirler. Aşılar kararlı virüsler üzerinde çok etkilidir, ancak zaten enfekte olmuş bir hastanın tedavisinde sınırlı kullanımlıdır. Ayrıca influenza, koronavirüs ve HIV gibi hızla mutasyona uğrayan virüslere karşı başarılı bir şekilde kullanılması zordur (Nobilon Uluslararası, 2006). Bir popülasyonda aşılama, viral enfeksiyon ve hastalıkta önemli azalmalarla toplumsal bağışıklığa ve büyük ölçüde iyileştirilmiş nüfus sağlığına neden olur. Bununla birlikte, aşıların etkinliği, salgın olan bölgelerin dağıtım ve teslimat kapasitesine ve nüfusun aşı kabul etme isteğine bağlıdır. Genç popülasyonları hedefleyen aşılama stratejileri özellikle faydalı olabilir, çünkü pandemi sırasında genç popülasyonlar arasında bazı virüs hastalıklarının (influenza gibi) bulaşabilirliği daha yüksektir. Bununla beraber bağışıklık sistemleri daha güçlü olduğundan semptom göstermeksizin hastalığı atlatabilmektedir. Semptom göstermemeleri nedeni ile izolasyona daha az maruz kalmaları bu bireylerin potansiyel hastalık yayıcıları olmaları ile de sonuçlanabilmektedir.

Antiviral İlaçlar

Antiviral ilaçlar virüs enfeksiyonlarına karşı kullanılan farmakolojik ajanlardır. Viral enfeksiyonun kontrol altına alınması ya da yok edilmesi amacıyla kullanılırlar. Viral pandemi sırasında hastalığın tedavisinde iki önemli alternatif vardır. Bunlardan birincisi inaktif aşıların hazırlanması ve kullanılması diğeri ise proflakside kullanılan antiviral ilaçlardır. Şu anda mevcut olan antiviral ilaçların çoğunun HIV, herpes virüsleri, hepatit B ve C virüsleri, influenza A ve B virüsleri üzerinde etkinlikleri gösterilmiştir. Diğer virüs aileleri üzerinde de etkili olan antivirallerin geliştirilmesi için araştırmalar devam etmektedir. Güvenli ve etkili antiviral ilaçlar tasarlamak zordur çünkü virüsler obligat patojenlerdir. Bu nedenle patojen virüslerin konakçı hücreyi enfekte etmesini engelleyen ve/veya hücre içerisinde replikasyonunu durmayı hedefleyen antivirallerin, konakçı organizmanın hücrelerine zarar vermemesi gerekmektedir. Ayrıca virüslerin replikasyon mekanizmalarındaki farklılıklarından dolayı geniş spektrumlu bir antiviral ilaç tasarlamak/geliştirmek oldukça zordur. Şim-

diye kadar geliştirilmiş olan antiviral ilaçlar geleneksel yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Araştırmacılar hücre kültürlerinde çoğalttıkları memeli hücrelerini hedef viral patojenler ile enfekte ettikten sonra, kültürlerle viral aktiviteyi inhibe edebileceğini düşündükleri kimyasallar eklemişler, ardından kültürlerdeki virüs seviyesini azaltan kimyasalları, antiviral aday olarak seçerek prelinik ve klinik çalışmalarda kullanmışlardır. Ancak son yıllarda Moleküler Biyoloji ve Genetik Mühendislik alanındaki gelişmelerle araştırmacılar virüslerin tam genetik dizilimlerini çözmeye ve virüslerin replikasyon döngülerini önlemek için tam olarak neye ihtiyaç duyulduğunu öğrenmeye başladılar. Bu tür “akıllı ilaç tasarımı” stratejileri üzerinde çalışan araştırmacılar, yaşam döngülerinin her aşamasında virüsleri hedefleyebilecek antiviral ilaçlar geliştirilmesine katkı sağladılar. Modern antiviral ilaç tasarımının ardındaki temel yaklaşım bir virüs ailesindeki farklı tür/suşlardaki ortak proteinlerin belirlenmesi ve hedeflenmesidir (Carrasco, L. R., vd 2011). Prensipte olarak, virüs replikasyon döngüsünün bir aşamasını inhibe ederek virüslerin çoğalmasını engelleyen bütün ilaçlar antiviral olarak işlev görebilir. Antiviral ajanların olası etki mekanizmaları;

1. *Hücre dışı virüs partiküllerinin inaktive edilmesi,*
2. *Virüsün konakçı hücre reseptörüne bağlanması ve hücreye içine girişinin engellenmesi,*
3. *Viral genom replikasyonunun durdurulması,*
4. *Konakçı hücre içerisinde spesifik viral protein (ler) in sentezinin inhibe edilmesi,*
5. *Yeni bulaşıcı virionların toplanmasını veya salınmasını önlenmesi olarak sıralanabilir.*

VAP

Virüsle ilişkili proteini (VAP) taklit eden ve hücre reseptörlere bağlanan ajanların geliştirilmesi ve kullanılmasıdır. Bu, VAP anti-idiotipik antikordur, reseptörün doğal ligandlarını ve anti-reseptör antikordlarını içerebilir. Viral enfeksiyonun çok erken bir aşaması, virüsün konakçı hücre reseptörlerine bağlanmasını ve hücre içine girişini engeller. Örneğin HIV, bağışıklık sisteminin “yardımcı T” hücrelerini üzerindeki “CD4” ve “CCR5” yüzey reseptörleri ile tanıyabilir, bağlanır ve enfeksiyon yaparlar. Bu nedenle araştırmacıların HIV’nin CD4 ve CCR5 reseptörlerine bağlanmasına müdahale etmeye yönelik hazırladıkları, Enfuvirtide adı verilen bir biyomimetik peptit FDA onayı almış ve bir süredir kullanılmaktadır. Potansiyel olarak, etkili bir giriş engelleyici ajanın kullanılmasının yararlarından biri de, virüsün sadece enfekte olmuş bir kişide yayılmasını değil, aynı zamanda enfekte olmuş bir kişiden enfekte olmayan bir kişiye yayılmasını da önleyebilmesidir.

Ters Transkriptaz İnhibitörleri/ Revers Transkriptaz İnhibitörleri

RNA veya DNA’nın yapı taşlarına benzeyen nükleotid veya nükleozid analogları antiviral ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu analogların 3’OH olmadığı için viral RNA veya DNA’yı sentezleyen enzimleri bloke eder. Nükleoz(t)id analogları (NA) kronik Hepatiti B tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NA; L-nükleozidler [lamivudin (LAM), telbivudin (LdT)], deoksiguanozin analogu

[entekavir (ETV)] ve asiklik fosfonatlar [adefovir (ADV) ve tenofovir (TDF)] olmak üzere üç ayrı gruptan oluşan bu analoglar ülkemizde dahil birçok ülkede kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş ilk başarılı antivirallerden birisi de asiklovir, bir nükleozid analogu olup herpesvirüs enfeksiyonlarına karşı etkilidir. Ayrıca zidovudin (AZT) ise HIV tedavisi için geliştirilmiş bir nükleozid analogudur. Bununla birlikte, sadece RNA virüsleri (HIV ve İnsan T Lenfotropik Virüs gibi) ters transkriptaz kullanır ve bu enzime karşı geliştirilmiş ilaçlar ise DNA virüslerine etkili değildirler. Ek olarak, ters transkriptazın yapısı virüse bağlı olarak çok farklı olabilir, bu yüzden HIV'e karşı çalışan bir antiviral de Ebola için çalışmayabilir.

Antisens

Bilindiği üzere bir virüs genomu bir konakçı hücrede işlevsel hale geldiğinde, viral proteinlerin sentezini yönlendiren mRNA molekülleri üretir. mRNA'nın üretimi, transkripsiyon faktörleri olarak bilinen proteinler tarafından başlatılır. Transkripsiyon faktörlerinin viral DNA'ya bağlanmasını engellemek için çeşitli antiviraller tasarlanmak ve kullanmak mümkündür.

Son yıllarda antisens moleküllerinin kullanımına dayanan yeni antiviral ilaçlar geliştirilmektedir. Bunlar, viral genomlarına tamamlayıcı olarak bağlanabilen kısa DNA veya RNA segmentlerinden yapılmış ve viral genomun transkripsiyonunu engelleyen ilaçlardır. Sitomegalovirüsün neden olduğu, AIDS hastalarında fırsatçı göz enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan fomivirsen adlı bir fosforotioat antisens ilacı tanıtılmış ve birçok antisens antiviraller geliştirilme sürecindedir.

Ribozim

Viral genom üzerinde seçilen hedef bölgeleri (viral RNA veya DNA'yı) keserek genomun parçalanmasına neden olan RNA moleküllerinden oluşan bu tür sentetik ribozimler de antiviral ilaç olarak kullanılabilir. Özellikle Hepatit C ve HIV'e karşı ribozim antiviral çalışmaları yapılmaktadır.

Proteaz İnhibitörleri

Proteaz inhibitörleri (PI), HIV / AIDS ve hepatit C tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiretroviral ilaçlardır. Bazı virüsler, konakçı hücre içerisinde sentezledikleri bir proteaz enzimi ile transkripsiyon sonrası viral protein zincirlerini parçalara ayırarak, aktif virüs partiküllerinin oluşmasında ve enfekte olmamış hücrelere yayılmasında rol oynar. Proteaz inhibitörü antiviraller, viral proteaz enzimini inhibe etme özelliğine sahip ilaçlardır. Proteaz inhibitörlerinin örnekleri arasında ritonavir, sakinavir, indinavir, telaprevir ve boceprevir bulunmaktadır.

İmmunoterapy Uygulamaları

İnterferonlar

Bazı antiviraller ise patojen virüs suşlarını hedefleme yerine bağışıklık sistemini indükleyerek viral patojenlerin baskılanması amacıyla kullanılırlar. Bu

ilaç sınıfının en iyi bilinenlerinden biri, enfekte olmuş hücrelerde viral replikasyonları engelleyen interferonlardır. İnterferonlar (IFN'ler), birkaç virüsün varlığına yanıt olarak konakçı hücreler tarafından üretilen ve salınan bir grup sinyal proteindir (glikoproteinlerdir). Bir başka ifadeyle IFN'ler, viral enfeksiyon sırasında hücreler tarafından sentezlenen sitokinlerdir. Patojenleri yok etmeye yardımcı olan bağışıklık sisteminin koruyucu savunmasını tetiklemek ve hücreler arasındaki iletişim için kullanılan moleküllerdir. İnterferonların, hücreleri virüs enfeksiyonlarından koruyarak viral replikasyona “müdahale etme” yetenekleri vardır. IFN'lerin başka çeşitli işlevleri de vardır: doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerini aktive ederler; büyük histo-uyumluluk kompleksi (MHC) antijenlerinin ekspresyonunu artırarak antijen sunumunu düzenleyerek konak savunmalarını artırırlar. Ateş, kas ağrısı ve “grip benzeri semptomlar” gibi bazı enfeksiyon belirtileri de IFN ve diğer sitokinlerin üretiminden kaynaklanır. İnsanlar dahil hayvanlarda yirmiden fazla farklı IFN geni ve proteini tanımlanmıştır. Tipik olarak üç sınıfa ayrılır: Tip I IFN, Tip II IFN ve Tip III IFN. Her üç sınıfa ait IFN'ler viral enfeksiyonlarla mücadele ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi için önemlidir. IFN- α , hepatit B ve C enfeksiyonlarını tedavi etmek için sıklıkla diğer antiviral ilaçlarla (ribavirin ve telaprevir gibi proteaz inhibitörleri) kombinasyon halinde kullanılır. İnterferon ile tedavi edilenlerin bazıları sürekli bir virolojik cevaba sahiptir ve hepatit virüsünü ortadan kaldırabilir.

Konvansiyonel Plazma Tedavisi

Viral enfeksiyondan kurtulan ve patojen virüse karşı humoral bağışıklık geliştiren bir hastadan tam kan veya plazma toplanarak elde edilen iyileştirici kan ürünleri yüksek oranda patojene spesifik antikor içerir. İyileştirici kan ürünlerinin transfüzyonu hastalarda pasif bağışıklık sistemi oluşturarak patojeni nötralize edebilir ve hatta kan dolaşımından tamamen elemine edebilir. Salgın hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde yüzyıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Son 20 yılda, iyileştirici plazma tedavisi, SARS, MERS ve 2009 yılı H1N1 salgınlarında kullanılmış ve tatmin edici sonuçlar alınmıştır. Virolojik ve klinik özellikleri SARS ve MERS ile benzer olan COVID-19 hastalarının tedavisinde iyileşmede plazma transfüzyonunun başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir.

Diğer bir immunoterapi yöntemi ise viral patojenlere spesifik bağlanarak bağışıklık sistemini tetikleyen monoklonal antikorların üretilmesi ve kullanılmasıdır. Bebeklerde solunum sinsityal virüsü ile mücadeleye yardımcı olmak için bir monoklonal ilaç ticarileştirilmiştir.

Sonuç Yerine:

Viral Pandemilerin Sağlık, Ekonomik, Sosyal ve Siyasi Etkileri

Pandemilerin doğrudan sağlık üzerindeki etkileri felaket olabilir. Pandemiler, nüfusun daha genç ve daha ekonomik olarak aktif segmentlerini orantısız olarak etkileyebilir. İnfluenza pandemileri sırasında (mevsimsel grip salgınlarının aksine), morbidite ve mortalite yaşı dağılımları genç popülasyonlarda daha

fazla görülmüştür. Ayrıca, birçok bulaşıcı hastalığın bir pandemi durumunda daha yaygın hale gelebilecek kronik etkileri olabilir. Örneğin, Zika ile ilişkili mikrosefali, sağlık ve refah üzerinde yaşam boyu etkilere sahiptir. Pandemilerin dolaylı sağlık etkileri morbidite ve mortaliteyi daha da artırabilir. Dolaylı sağlık etkilerinin itici güçleri arasında, rutin bakım sağlamak için kaynakların yönlendirilmesi/tükenmesi, seyahat, korku veya diğer faktörlerin yetersizliği rutin bakıma erişimin azalmasına neden olabilir. 2014 Batı Afrika Ebola salgını sırasında sıtma, HIV/AIDS ve tüberküloz için rutin bakım eksikliği, Gine, Liberya ve Sierra Leone’de tahmini 10.600 ek ölüme neden olmuştur. Bu ülkelerde rutin çocukluk aşılama oranlarında yüzde 30’luk bir azalmaya yol açmıştır. Bir pandemi sırasında sağlık personeli arasında ölümler görülmekte ve korkuya bağlı devamsızlık nedeniyle sağlık çalışanlarının mevcudiyeti azalmaktadır. Sağlık çalışanları ölmese bile, bakım sağlama becerileri azalabilir (Waggoner vd., 2016).

Salgın hastalıklar akut, kısa vadeli mali şoklara ve ekonomik büyümede daha uzun vadeli hasara neden olabilmektedir. Salgınları sınırlamak için erken dönem halk sağlığı çabaları (temasların izlenmesi, karantinaların uygulanması ve bulaşıcı vakaların izole edilmesi) önemli insan kaynakları ve personel maliyetleri gerektirir. Bir salgın büyüdükçe, ek bulaşıcı vakaları yönetmek için yeni tesislerin inşa edilmesi gerekebilir; bu, sarf malzemelerine yönelik artan talep nedeniyle (tıbbi malzeme, kişisel koruyucu ekipman ve ilaçlar) sağlık sistemi harcamalarını büyük ölçüde artırabilir. Azalan vergi gelirleri, özellikle vergi sistemleri zayıf olan ülkelerde, artan harcamaların neden olduğu mali stresleri oluşturabilir. Bununla birlikte, pandemilerin doğrudan mali etkileri, ekonomik faaliyet ve büyümedeki dolaylı hasara göre daha az olabilir. Olumsuz ekonomik büyüme şokları, doğrudan hastalık ve ölümlerin neden olduğu işgücü azalmaları ve dolaylı olarak korkuya bağlı davranış değişikliklerinden kaynaklanmaktadır. Korku, birçok davranış değişikliği ile kendini gösterir. Pandemi sırasında ülkeler istihdam yerlerini kapatır, ulaşımı kesintiye uğratar, bazı hükümetleri kara sınırlarını kapatmaya ve etkilenen ülkelere vatandaşların girişini kısıtlamaya motive edebilir. Planlanan ticari uçuşları iptal edip nakliyeciyi azaltarak ticareti ve seyahati engellemeye motive eder ve kargo hizmetlerinin durmasına neden olabilir. Bu etkiler, pandeminin doğrudan morbidite ve mortalite etkilerinin üstünde işgücüne katılımı azaltır ve yerel ve bölgesel ticareti daraltır. Şiddetli bir salgın sırasında, ekonominin tüm sektörleri (tarım, imalat, hizmetler), potansiyel olarak kısıtlılara, temel ürünler için hızlı fiyat artışlarına ve hane halkı, özel firmalar ve hükümetler için ekonomik streslere yol açabilir. 1918 yılı grip salgını gibi pandemiler önemli ve kalıcı ekonomik hasarlara neden olabilmektedir (Pike vd., 2010; Yu vd., 2014; U.N.D.P, 2014).

Bilimsel veriler salgın hastalıkların önemli sosyal ve siyasi sonuçlarının olabileceğini, devletler ve vatandaşlar arasında çatışmalara neden olabileceğini, devlet kapasitesinin zayıflaması, nüfusun yerinden edilmesi, sosyal gerginliğin ve ayrımcılığın tetiklenmesine neden olabileceğini göstermektedir. Nitekim 1630-1770 yılları arasında çiçek hastalığının Amerika’daki yerli halklara bulaştırılması sonucu ortaya çıkan salgınlar, yerli halk nüfusunda yüksek oranda

ölümlere ve Avrupalı işgalcilere karşı savunmasız kalmalarına neden olmuştur. Batı Afrika Ebola salgını sırasında, güvenlik güçleri tarafından karantina ve so-kağa çıkma yasağı uygulanması gibi hastalık bulaşmasını hafifletmek için atılan adımlar, kamu kesimleri ve muhalefetteki siyasi liderler tarafından şüphe ile izlendi. Bu durum doğrudan güvenlik güçleri ile isyancılar arasında şiddetli çatışmalara yol açmıştı. Ebola salgını, Gine, Liberya ve Sierra Leone'deki siyasi gerginliklerin de büyük ölçüde artmasına neden olmuştur (Thomas vd., 2015).

Yukarıda geniş kapsamda analiz edildiği üzere bulaşıcı hastalıkların geniş çaplı sosyal etkileri vardır. Bu tür salgınların neden olduğu korku ve panik bazen ani nüfus hareketlerine sebep olabilmektedir. Bu durumdaki göçmenler sağlık problemleri, yetersiz beslenme ve diğer stres faktörlerinden kaynaklanan sağlık riskleri ile karşılaşabilirler. Daha da önemlisi göçler başka bölgelere salgını yayma riski taşır. Ayrıca bulaşıcı hastalık salgınları etnik azınlıklar gibi savunmasız sosyal grupların hastalık ve sonuçları için damgalanmasına ve suçlanmasına sebep olabilmektedir. Kara Ölüm sırasında, salgın ile ilişkilendirilerek Avrupa'daki Yahudi cemaatlere karşı sosyal ve etnik ayrımcılık yapılmıştır. 2019 yılı sonlarında COVID-19 Çin'de salgın oluşturduğunda Avrupa'nın çeşitli şehirlerinde yaşayan Çinlilere karşı sosyal tepkilerin ve baskıların olduğu görülmüştür (Diamond, 2009). Ayrıca COVID-19 küresel salgınının küresel seyri, teşhis ve tedavi protokolleri, virüslerin halk sağlığı açısından önemi ile salgının ekonomik, ticari ve sosyal etkileri konularında kapsamlı bilgilere TÜBA COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu'ndan ulaşılabilir (Şeker vd., 2020).

Kaynakça

- Arabi, Y. M., Balkhy, H. H., Hayden, F. G., Bouchama, A., Luke, T., Baillie, J. K., ... & Fowler, R. A. (2017). Middle East Respiratory Syndrome. *The New England journal of medicine*, 376(6), 584–594. DOI: 10.1056/NEJMs1408795
- Bootsma, M. C., & Ferguson, N. M. (2007). The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(18), 7588–7593. DOI: 10.1073/pnas.0611071104
- Carrasco, L. R., Lee, V. J., Chen, M. I., Matchar, D. B., Thompson, J. P., & Cook, A. R. (2011). Strategies for antiviral stockpiling for future influenza pandemics: a global epidemic-economic perspective. *Journal of the Royal Society, Interface*, 8(62), 1307–1313. DOI:10.1098/rsif.2010.0715
- Cartwright, F. F., & Michael, B. D. (2000). *Disease and History*, 2nd edn revised. Stroud: Sutton.
- Chaitanya K. V. (2019). Structure and Organization of Virus Genomes. *Genome and Genomics: From Archaea to Eukaryotes*, 1–30.
- Diamond, J. (2009). *Guns, Germs, and Steel: The Fates of Human Societies*. New York: WW Norton & Company.
- Dünya Sağlık Örgütü, Korona Virüs Hastalığı (COVID-19), Ülke ve Teknik Rehberlik. (2020). Erişim: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (ET: 15.06.2020)
- Evans, D. K., Goldstein, M., & Popova, A. (2015). Health-care worker mortality and the legacy of the Ebola epidemic. *The Lancet Global Health*, 3(8), e439–e440.
- Falcone, R. E., & Detty, A. (2015). The Next Pandemic: Hospital Management. *Emergency Medicine Reports*, 36(26).

- Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi. (2020). Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19). Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html> (ET: 15.06.2020)
- Hollingsworth, T. D., Ferguson, N. M., & Anderson, R. M. (2006). Will travel restrictions control the international spread of pandemic influenza?. *Nature medicine*, 12(5), 497-499. DOI: 10.1038/nm0506-497
- Hulo, C., De Castro, E., Masson, P., Bougueleret, L., Bairoch, A., Xenarios, I., & Le Mercier, P. (2011). ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic acids research*, 39(suppl_1), D576-D582.
- Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L., & Daszak, P. (2008). Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451(7181), 990-993. DOI: 10.1038/nature06536
- Morse, S. S., Mazet, J. A., Woolhouse, M., Parrish, C. R., Carroll, D., Karesh, W. B., Zambra-na-Torrelío, C., Lipkin, W. I., & Daszak, P. (2012). Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet (London, England)*, 380(9857), 1956-1965. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61684-5
- Murphy F. A. (1998). Emerging zoonoses. *Emerging infectious diseases*, 4(3), 429-435. DOI: 10.3201/eid0403.980324
- Nobilon Uluslararası. Temel Faaliyetler- Grip Aşılıarı, Sık Sorulan Sorular. (2006). Erişim: http://www.nobilonvaccines.com/htm/coreactivities_influenza.htm (ET: 15.06.2020)
- Parpia, A. S., Ndeffo-Mbah, M. L., Wenzel, N. S., & Galvani, A. P. (2016). Effects of Response to 2014-2015 Ebola Outbreak on Deaths from Malaria, HIV/AIDS, and Tuberculosis, West Africa. *Emerging infectious diseases*, 22(3), 433-441. DOI: 10.3201/eid2203.150977
- Philip A. M., & Sehdev P. S. (2002). The origin of quarantine. *Clinical infectious diseases. An official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 35(9), 1071-1072. DOI: 10.1086/344062
- Pike, B. L., Saylor, K. E., Fair, J. N., Lebreton, M., Tamoufe, U., Djoko, C. F., Rimoin, A. W., & Wolfe, N. D. (2010). The origin and prevention of pandemics. *Clinical infectious diseases. An official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(12), 1636-1640. DOI: 10.1086/652860
- Sağlık Bakanlığı. (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması. (2020). Erişim: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (ET: 15.06.2020)
- Seto, W. H., Tsang, D., Yung, R. W., Ching, T. Y., Ng, T. K., Ho, M., Ho, L. M., Peiris, J. S., & Advisors of Expert SARS group of Hospital Authority (2003). Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet (London, England)*, 361(9368), 1519-1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13168-6
- Şeker, M., Özer, A., Tosun, Z., Korkut, C. & Doğrul, M. (2020). *COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu*. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 34. Erişim: <http://www.tuba.gov.tr/files/images/2020/kovidraporu/T%C3%9CBA%20Covid-19%20Raporu%206.%20G%C3%BCncelleme.pdf> (ET: 15.06.2020).
- Team, W. E. R., Aylward, B., Barboza, P., Bawo, L., Bertherat, E., Bilivogui, P., ... & Chitala, K. (2014). Santhana Gopala Krishnan R, Senga M, Shuaib F, Van Kerkhove MD, Vaz R, Wijekoon Kannangarage N, Yoti Z. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *The New England journal of medicine*, 371(16), 1481-1495. DOI: 10.1056/NEJMoa1411100
- Thomas, M. R., Smith, G., Ferreira, F. H., Evans, D., Maliszewska, M., Cruz, M., ... & Over, M. (2015). *The economic impact of Ebola on sub-Saharan Africa: updated estimates for 2015* (No. 93721, pp. 1-18). The World Bank.
- U. N. D. P. (2014). *TAistlseessing the socio-economic impacts of Ebola Virus Disease in Guinea, Liberia and Sierra Leone The Road to Recovery* (No. 2063-2018-592).

- U.N.D.P. (2017). *A Socio-Economic Impact Assessment of the Zika Virus in Latin America and the Caribbean: With a Focus on Brazil, Colombia, and Suriname. Synthesis report*, UNDP, New York.
- Waggoner, J. J., & Pinsky, B. A. (2016). Zika virus: diagnostics for an emerging pandemic threat. *Journal of clinical microbiology*, 54(4), 860-867
- WHO (World Health Organization). (2010). What Is a Pandemic? Erişim: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/ (ET: 15.06.2020)
- Woolhouse, M. E., & Gowtage-Sequeria, S. (2005). Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerging infectious diseases*, 11(12), 1842-1847. DOI: 10.3201/eid1112.050997
- Wiwanitkit, V. (2008). Bird Flu: The New Emerging Infectious Disease. Chapter 6: *Genetic mutation of influenza virus a possible pathogenesis of new bird viroj flu infection*. Nova Publishers.
- Yu, H., Wu, J. T., Cowling, B. J., Liao, Q., Fang, V. J., Zhou, S., ..., & Leung, G. M. (2014). Effect of closure of live poultry markets on poultry-to-person transmission of avian influenza A H7N9 virus: an ecological study. *Lancet (London, England)*, 383(9916), 541-548. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61904-2
- Zell R. (2004). Global climate change and the emergence/re-emergence of infectious diseases. *International journal of medical microbiology*, 293(Suppl 37), 16-26. DOI: 10.1016/s1433-1128(04)80005-6