

Sayılarla SARS-CoV-2 (COVID-19)

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, ve Ron Milo^{1*}

¹ Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel ² University of California, Berkeley, CA 94720, USA

³ California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴ Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

* İlgili yazar: ron.milo@weizmann.ac.il.

Yorumlarınızı bekliyoruz; bu makale güncel olarak şu adreste güncellenmektedir: <https://bit.ly/2WOeN64>

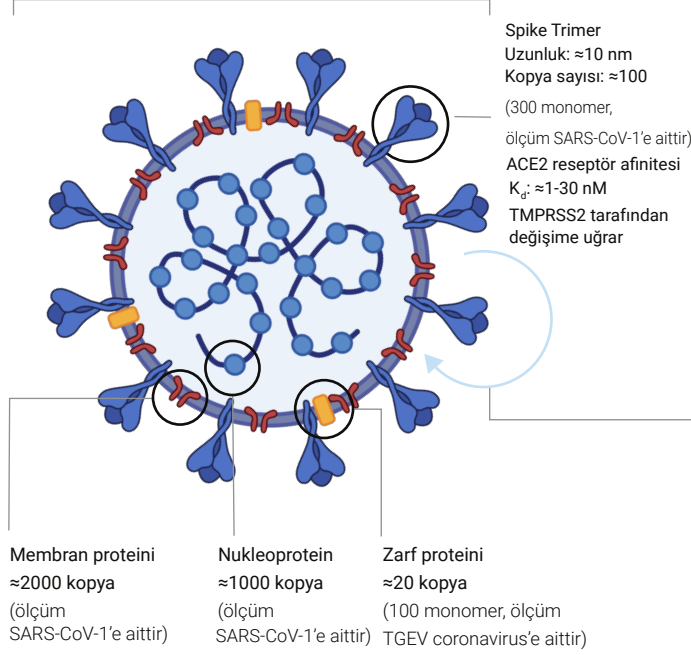
publicado en eLife, el 31 de marzo de 2020
<https://elifesciences.org/articles/57309>

Boyut ve İçerik

Cap: ≈ 100 nm

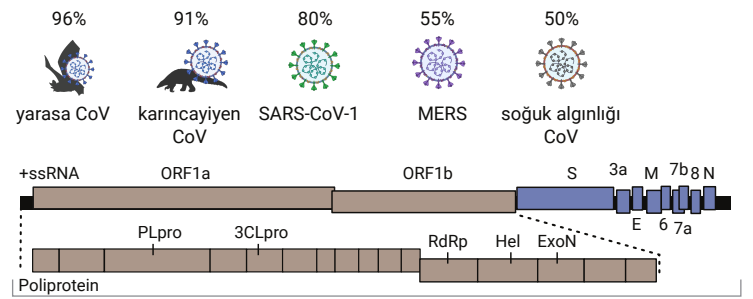
Hacim: $\sim 10^6 \text{ nm}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$

Kütle: $\sim 10^3 \text{ MDa} \approx 1 \text{ fg}$



Genom

SARS-CoV-2 ile nükleotid benzerliği



Genom uzunluğu: ≈ 30 kb; β -coronavirus ile 10-14 ORF (24-27 proteinler)

Evrimsel hızı: $\sim 10^{-3} \text{ nt}^{-1} \text{ yıl}^{-1}$ (ölçüm SARS-CoV-1'e ait)

Mutasyon hızı: $\sim 10^{-6} \text{ nt}^{-1} \text{ cycle}^{-1}$ (ölçüm MHV coronavirus'e aittir)

Çoğalma Süreleri

Doku Kültürü

Hücreye virion girişi: ~ 10 dk (ölçüm SARS-CoV-1'e aittir)

Eclipse dönem: ~ 10 saat (hücre içi virion üretilmesine kadar geçen süre)

Burst boyutu: $\sim 10^3$ virions (ölçüm MHV coronavirus'e aittir)

Konak Hücreler

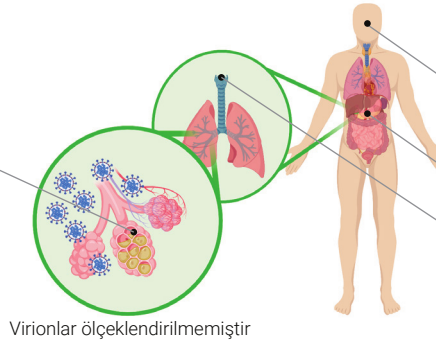
(taslak liste; kişi başı hücre sayısı)

Tip 1 ve tip 2 pnömosit ($\sim 10^{11}$ hücre)

Alveolar makrofaj ($\sim 10^{10}$ hücre)

Nazal kavitedeki muköz hücreler ($\sim 10^9$ hücre)

Konak hücre hacmi: $\sim 10^3 \mu\text{m}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$



Yoğunluk

Tanı sonrası gözlenmiş maksimum değerler

(Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)

Nazofarinks: 10^6-10^9 RNA/sürüntü

Boğaz: 10^4-10^8 RNA/sürüntü

Dışkı: 10^4-10^8 RNA/g

Balgam: 10^6-10^{11} RNA/mL

RNA sayıları, bulaşıcı virion sayısından belirgin şekilde fazla olabilir

Antikor yanıtı - Serokonversiyon

Antikorların kanda görülmeye başlama süresi: $\approx 10-20$ gün

Antikor yanıtının devamı:

$\approx 2-3$ yıl (ölçüm SARS-CoV-1 yanıtına aittir)

Çevresel Koşullara Dayanıklılık

Kişisel hijyen ile ilgisi net değildir

	Yarı-ömür	1000 kat azalması için geçen süre
Aerosol:	≈ 1 saat	$\approx 4-24$ saat
Yüzey:	$\approx 1-7$ saat	$\approx 4-96$ saat
Örn. plastik, karton ve metal	(van Doremalen et al. 2020)	

21-23°C sıcaklıkta ve %40-65 nem oranında bir ortamda, bulaşıcı virion sayıları baz alınarak hesaplanmıştır. Sayılar farklı yüzey ve ortam koşullarında değişiklik gösterebilir (Otter et al. 2016). Yüzeylerde viral RNA haftalar sonra bile saptanmıştır (Moriarty et al. 2020).

"Yaklaşık" ibaresini gösteren $\approx$ sembolü 2 faktör içinde doğruluğu ifade ederken,

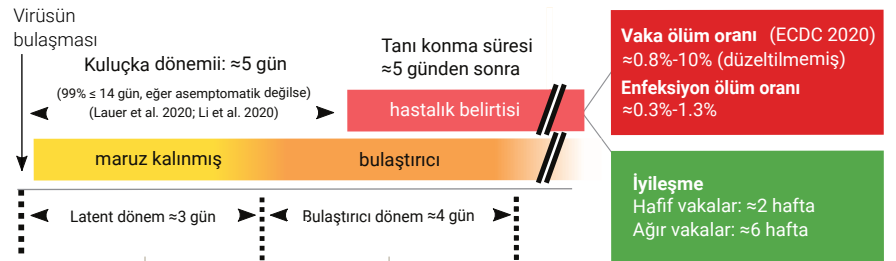
"büyüklük sırasını" (veya doğruluğu) gösteren $\sim$ sembolü 10 faktör içinde doğruluğu ifade eder. Bu iki sembol arasındaki farka dikkat gösterin.

Bir Hastadaki Enfeksiyon Progresyonunun "Karakteristik" Özellikleri

Temel Çoğalma Hızı, R_0 : tipik olarak 2-4

ancak zamanla ve yerine göre değişiklik gösterebilir (Li et al. 2020; Park et al. 2020)

(tek bir vakadan doğrudan oluşan yeni vaka sayısı)



Vaka ölüm oranı (ECDC 2020)
 $\approx 0.8-10\%$ (düzeltilmemiş)
Enfeksiyon ölüm oranı
 $\approx 0.3-1.3\%$

İyileşme
Hafif vakalar: ≈ 2 hafta
Ağır vakalar: ≈ 6 hafta

Bireyler arası değişiklik oldukça önemli ve net karakterize edilmemiş durumdadır. Yapılan çıkarımlar; Çin popülasyon medyanına uymaktadır ve bunun yarattığı değişiklikleri tanımlamamaktadır (Li et al. 2020; He et al. 2020).

Translated by: John Dagdelen, Elcin Unal, Almıla Kanat Yerli, Ahmet Kusoglu

Sayılarla SARS-CoV-2 (COVID-19)

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, ve Ron Milo¹

¹Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel²University of California, Berkeley, CA 94720, USA

³California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA

⁴Chan Zuckerberg Biohub, 499 Illinois Street, SF CA 94158, USA

Abstract

Mevcut SARS-CoV-2 pandemisi, ister tek bir insanda isterse kıtalar arasında bulaşıcı bir enfeksiyon şeklinde olsun, viral dinamiklerin genellikle sayılar hakkında bir hikaye olduğu gerçeğinin sert bir hatırlatıcısıdır. Bu yayındaki amacımız, mevcut küresel krizi yönlendiren bu virüsün anlamamıza yardımcı olan önemli rakamlardan derlenerek oluşturulmuş profesyonel bir grafik kaynağı sağlamaktır. Tartışma 2 geniş tema üzerindedir: 1) Virüsün kendi biyolojik özellikleri ve 2) Bir insanın enfeksiyonunun karakteristik özellikleri. Bir sayfalık bu özet, çoğunlukla hakemli yayınlara dayanan SARS-CoV-2 ile ilgili sayıları sunmaktadır. Özet şeklinde raporlanmış sayılar aşağıda ek açıklamalarla belirtilmiş referanslarla doğrulanmıştır. Okuyuculara bir çok belirsizliğin devam ettiğini, bu pandemi ve sebep olan virüs hakkındaki bilginin hızla gelişip değişebildiğini hatırlatmakta fayda vardır. Aşağıdaki paragraflarda bazı önemli sayılar ve sayısal mantık kullanarak edinebileceğimiz görüşleri örneklerle gösteren hesaplamaları sunuyoruz. Bu hesaplamalar doğruluk/tutarlılık kontrolleri için sezgimizi geliştirmeye hizmet etse de, ayrıntılı epidemiyolojik analizlerin yerini almamaktadır.

1. Enfekte olmuş bir insanın bir milyon insanın enfekte olmasına yol açması ne kadar sürede gerçekleşir?

Eğer herkes günlük yaşamına her zamanki gibi devam etseydi, bu pandeminin 1 insandan 1 milyon enfekte insana yayılması ne kadar sürerdi? Temel çoğalma hızı, R_0 , sosyal mesafe koruma gibi önlemlerin yokluğunda her bir enfeksiyonun direk olarak 2-4 enfeksiyona yol açtığını gösteriyor. Bir insan enfekte olduğunda, virüsü bulaştırmaya başlayana kadar latent dönem olarak bilinen bir zaman geçmesi gerekiyor. Şu ana kadar ortalama latent dönem için yapılan en iyi hesaplama ≈ 3 gündür ve bunu maksimum bulaştırıcılığa yakın ≈ 4 gün izler ([Li ve ark. 2020](#), [He ve ark. 2020](#)). Kesin süreler insanlar arasında değişkenlik gösterir ve bazıları daha uzun süre bulaştırıcı kalırlar. $R_0 \approx 4$ olarak kullandığımızda, vaka sayısının 4 katına çıkma süresini ≈ 7 ya da ikiye katlanma süresi ≈ 3 gün olacaktır. 1000 kat artış (yani 1 vakadan 10^3 vakaya gitmek) $2^{10} \approx 10^3$ olması nedeniyle 10 kez katlanmayı gerektiriyorsa; 3 gün $\times$ 10 katlanma ≈ 30 gün etmektedir, ya da 1 ay denebilir. Bu nedenle vaka sayısında ≈ 1000 kat artışı 1 ayda, 1 milyon kat artışı (10^6) 2 ayda, ve 1 milyar kat artışı (10^9) 3 ayda beklemekteyiz. Bu hesaplama çok basitleştirilmiş olsa bile, “süper-yayıcı”ların etkilerini, toplum düzeyinde bağışıklığı ve yetersiz olan testleri dahil etmemektedir; bu bize gösterir ki gerekli önlemler alınmadığında virüs şaşırtıcı bir hızda yayılabilir. Bu hesaplama, neden sosyal mesafe koruma tedbirinin virüsün yayılmasını sınırlandırmada çok kritik olduğunu bize göstermektedir. R_0 ’ın anlamı, latent dönem ve bulaştırıcı dönem hakkında daha kapsamlı bilgi ve çeşitli uyarılar için, “Tanımlar” bölümüne bakınız.

2. Sosyal mesafenin etkileri nelerdir?

Basit sayısal bir örnek ile sosyal mesafenin önemini şu şekilde açıklayabiliriz. Farzedin ki hastasınız ve gün içinde işe gidiş-geliş sırasında, iş sürecinde, alışveriş ve sosyal etkinlikler vasıtasıyla 50 insan ile karşılastınız. Sayıları yuvarlamak için varsayalım ki virüsü bir başkasına geçirme olasılığınız yüzde 2 (2%), yani karşılaştığınız her 50 kişiden bir kişiye virüsü bulaştırıyorsunuz. Eğer bulaşıcı olma süreniz 4 gün ise, bu süre içerisinde ortalama dört kişiyi enfekte edersiniz. Bu varsayım sosyal mesafenin yokluğunda SARS-CoV-2 için belirlenen R_0 değerlerinin yüksek ucunda olmaktadır. Bunun yerine, sosyal mesafeden dolayı günde 5 kişiyi (tercihen daha az) görüyorsanız, günde 0.1 kişiye –veya daha az bulaşıcı olana kadar 0.4 kişiye– virüsü bulaştırırsınız. Sosyal uzaklığın istenen etkisi, mevcut her bir enfeksiyonun birden az yeni enfeksiyon üretmesini sağlamaktır. Birden az olan efektif çoğalma sayısı ($R_e < 1$), enfeksiyon sayısının zamanla azalmasını sağlayacaktır. Bu şekilde $R_e < 1$ ’e hızlı bir şekilde ulaşmak kritik bir öneme sahiptir ve kamu sağlığı tedbirleri ile R_e ’yi sıfıra yaklaştırmaktan çok daha başarılıdır.

3. Karantina süresi neden iki haftadır?

Enfeksiyondan semptomlara kadar geçen süre kuluçka dönemi olarak adlandırılır. Medyan SARS-CoV-2 kuluçka süresinin yaklaşık 5 gün olduğu tahmin edilmektedir ([Lauer ve ark. 2020](#)). Bu rakam kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Semptom gösterenlerin yaklaşık % 99’u 14. günden önce hastalık belirtilerini gösterir ve bu da iki haftalık eve kapatılma sürecini açıklar. Dikkat edilmesi gereken nokta bu analizin hiçbir zaman semptom göstermeyen, ama enfekte olmuş olan (yani virüsü taşıyan) kişileri içermemesidir. Belirtisi olmayan insanlar genelde test edilmediğinden, bu tür vakaların kaç tane olduğu ya da belirtisi olmayan kişilerin ne kadar süre bulaşıcı kaldıkları hala net olarak bilinmemektedir.

4. N95 maskeleri SARS-CoV-2 virüsünün nasıl engeller?

N95 maskeleri, çapı en az 0.3 mikron (μm) olan tüm partiküllerin% 95’ inden fazlasını giderecek şekilde tasarlanmıştır ([NIOSH 42 CFR Part 84](#)). Aslında, N95 maskelerinin partikül filtrasyon verimliliğinin ölçümleri, $\sim 0.1 \mu m$ çapında partiküllerin ≈ 99.8 ’ini filtreleyebildiklerini göstermektedir ([Reynasamy ve ark. 2017](#)). SARS-CoV-2, $0.1 \mu m$ çapında zarflı bir virüstür, bu nedenle N95 maskeleri çoğu serbest viryonu filtreleyebilir. Esasında N95 tipindeki maskeler bundan daha da fazlasını yaparlar. Peki nasıl? Virüsler genellikle öksürme ve hapşırma ile üretilen solunum damlacıkları yoluyla bulaşır. Solunum damlacıkları genellikle iki çeşit boyutla sınıflandırılır: (1) hızlı bir şekilde yere düşen büyük damlacıklar ($> 5 \mu m$ çapında) ve böylece bu damlacıklar sadece kısa mesafelerde iletilir ve (2) küçük damlacıklar ($\leq 5 \mu m$ çapında). Küçük damlacıklar “damlacık çekirdeği” şeklinde buharlaşabilir, uzun süreler boyunca havada asılı kalabilir ve solunabilir. Kızamık

gibi bazı virüsler damlacık çekirdeği ile bulaşır ([Tellier ve ark. 2019](#)). Şu anda, damlacık çekirdeği ile SARS-CoV-2 iletimini gösteren kesin bir kanıt yoktur. Aksine, daha büyük damlacıkların SARS-CoV-2 iletiminin ana vektörü olduğuna inanılır ve genellikle ellerle dokunulan yüzeylerden virüsün gözler, burun ve ağız gibi mukoza zarlarına taşındığı belirtilmektedir ([CDC 2020](#)). Hapşırma ile üretilen büyük damlacıkların karakteristik çapı $\sim 100 \mu m$ ([Han J. R. Soc. Interface 2013](#)), öksürük ile üretilen damlacık çekirdeklerinin çapı $\sim 1 \mu m$ ’dir ([Yang ve ark. 2007](#)). Bu nedenle, N95 maskeleri muhtemelen birkaç viral bulaşma yöntemine karşı koruma sağlar.

5. SARS-CoV-2 virüsü nezle ve grip virüslerine ne kadar benzemektedir?

SARS-CoV-2, genomu yaklaşık 30 kb tek zincirli ribonükleik asit (RNA) olan bir çeşit β -koronavirüsüdür. Grip ise influenza virüsleri adı verilen tamamen farklı bir RNA virüsü ailesinden kaynaklanır. Grip virüsleri 8 farklı RNA zincirinde kodlanmış daha küçük genomlara (≈ 14 kb) sahiptir ve insan hücrelerini koronavirüslerden farklı bir şekilde enfekte ederler. “Nezle” (soğuk algınlığı olarak da bilinir) çok çeşitli virüslerden kaynaklanır, örneğin bazı tip koronavirüsleri ya da rinovirüsleri. Nezleye neden olan koronavirüsleri (örneğin OC43 ve 229E türleri) genom uzunluğu (%10 içinde) ve gen içeriğiyle SARS-CoV-2’ye oldukça benzerler, ancak sekansları ($\approx$ % 50 nükleotid benzerliği) ve enfeksiyon şiddetleri SARS-CoV-2’den çok daha farklıdır. Koronavirüslerinin ilginç bir yönü, bilinen diğer RNA virüslerine göre çok daha büyük genoma (≈ 30 kb) sahip olmalarıdır. Bu büyük genomlarından dolayı araştırmacılar koronavirüslerinin mutasyon oranını azaltmak ve genomu stabilize etmek için bir “düzeltme mekanizmasına” sahip olduklarını tahmin etmişlerdir. Gerçekten de, koronavirüsler ExoN adı verilen düzeltme mekanizması olan ekzonükleaz enzimine sahiptirler, ve bu yüzden mutasyon oranları influenzaya kıyasla çok daha düşüktür (yer başına düşen mutasyon oranını koronavirüste $\sim 10^{-6}$, influenzada 3×10^{-5} ’tir) ([Sanjuan ve ark. 2010](#)). Bu düşük mutasyon oranı, koronavirüslerin bağışıklık kazandırma çabalarımızdan kaçınma hızını tahmin eden gelecekteki çalışmalar için ilgi çekici olacaktır.

6. How much is known about the SARS-CoV-2 genome and proteome?

SARS-CoV-2, NCBI ek açıklamasına göre 26 protein üreten ve 10 geni bulunan tek zincirli pozitif-polariteli RNA genomuna sahiptir ([NC 045512](#)). Bu bulunan 10 gen 20’den fazla proteinini nasıl kodlar? Uzun bir gen olan orf1ab tek bir poliproteini kodlar, fakat bu poliprotein içinde bulunan proteazlar poliproteini 16 değişik çeşit proteine bölerler. Proteazlara ek olarak, poliproteinin içinde bir RNA polimeraz ve bu polimeraza ilişkin faktörler, düzeltme mekanizması olan bir ekzonükleaz ve diğer çeşit yardımcı (yapısal olmayan) proteinler bulunur. Bunların dışındaki genler çoğunlukla virüsün yapısal bileşenlerini kodlar: (i) insan veya hayvan hücresindeki reseptöre bağlanan Spike (S) protein, (ii) virüsün genomunu paketlenen Nükleoprotein (N), ve (iii) hücre zarına bağlanan iki tip protein– Zarf (E) ve Zar (M). Şimdiki çalışmalar her ne kadar viral yaşam döngüsünde yardımcı proteinlerin rolünü anlamaya odaklanmış olsa da, şu anda SARS-CoV-2 gen ürünlerinin sadece yarısı için biyokimyasal veya yapısal fonksiyonlar atfetmenin mümkün olduğunu tahmin ediyoruz.

7. Virüsün mutasyon oranından neler öğrenilebilir?

Virüs evrimini inceleyen araştırmacılar genellikle genomun değişim hızını tanımlayan iki çeşit ölçü kullanırlar: Birincisi, her yıl alan başına mutasyon birimi olarak verilen virüs şuşlarından bir yılda sabit hale gelen ortalama sübstitüsyon (değiştirme) sayısı olarak tanımlanan evrim oranıdır. İkincisi, çoğaltma döngüsü başına yer başına sübstitüsyon sayısı olarak tanımlanan mutasyon oranıdır. Bu iki değeri nasıl ilişkilendirebiliriz? Örnek olarak bir yıl sonunda virüsün genomunda bulunan tek bir yeri (nükleotidi) düşünelim. Daha önceden β -koronavirüste belirlenen mutasyon oranına göre, bu yerin her replikasyon döngüsünde $\sim 10^{-6}$ mutasyon biriktirdiği tahmin edilmektedir. Her replikasyon döngüsü yaklaşık 10 saat sürer ve bu nedenle bir yıl içinde toplam 10^3 döngü vardır. Mutasyon oranını replikasyon sayısı ile çarparsak ve evrimsel seçim ve sapmanın potansiyel etkilerini ihmal ederek, sekanslanan koronavirüs genomlarından çıkarılan evrim oranıyla tutarlı olarak, bir yılda yer (nükleotid) başına 10^{-3} mutasyona ulaşıyoruz. Tahminimiz ölçülen oranla tutarlı olduğundan, virüsün doğada sürekli replikasyon döngüsüne maruz kaldığını ve yıl boyunca biriken, sürekli yeni mutasyonlar ürettiğini düşünüyoruz. Mutasyon hızı hakkındaki bilgilerimizi kullanarak, bireysel enfeksiyonlar hakkında da tahminler yapabiliriz. Örneğin, mutasyon oranı $\sim 10^{-6}$ mutasyon / yer / döngü olduğundan ve bir

mL balgam 10⁷ viral RNA'yı içerebileceğinden, bu örneklerde genomdaki her yerin bir kereden fazla mutasyona uğradığı sonucunu çıkarıyoruz.

8. Virion yüzeylerde ne kadar süre kalır ve bulaşıcıdır?

SARS-CoV-2 RNA'sı, en son dokunulduktan birkaç hafta sonra çeşitli yüzeylerde tespit edilmiştir ([Moriarty ve ark. 2020](#)). Tanımlar kısmında viral RNA ve aktif virüs saptanması arasındaki farkı açıklığa kavuşturuyoruz. Bu tür sebeplere dayanan insan enfeksiyonu olasılığı henüz belirlenmemiştir, çünkü bu belirlemeyi yapmak için gereken deneyler oldukça zordur. Buna rağmen, dikkat ve koruyucu önlemler alınmalıdır. Tanı konulmamış bulaştırmacı bir kişinin, bulaşıcı olduğu süre içerisinde, onlarca kez değişik yüzeylere dokunduğunu tahmin ediyoruz. Bu yüzeylere daha sonra yüzlerce kişi dokunacaktır. Temel üreme sayısı R₀ ≈2-4 olduğu için, bu yüzeylere dokunan herkesin enfekte olmayacağını söyleyebiliriz. Yüzeylere dokunma ile enfeksiyon riskine ilişkin ayrıntılı bilgiler edinmemiz için acilen daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Sözlük

Klinik Ölçüler

Kuluçka dönemi: etkene maruz kalma ile hastalık belirtilerinin başlaması arasında geçen süre
Serokonversiyon: virüse maruz kalma ile tespit edilebilir antikor yanıtı arasında geçen süre

Epidemiyolojik Terimler

R₀: enfekte bir kişiden direkt olarak bulaşabilecek ortalama vaka sayısı
Latent dönem: etkene maruziyet ile hastalık belirtisi oluşmasına kadar geçen süre.
Bulaştırma dönemi: bir bireyin bulaştırmacı olduğu süre
Yarı-maksimum bulaşıcılık aralığı: viral bulaşıcılığın en yüksek noktasının yarısından daha yüksek olduğu zaman aralığı. Bu aralık bulaşıcı süreye benzer, ancak enfeksiyon olasılığının zaman içinde tekdüze olmadığı durumlarda da geçerlidir.

Virüs Türleri

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu 2. Şu anki COVID-19 salgınına sebep olan bir β-koronavirüs.
SARS-CoV-1: 2002'de Çin'de SARS salgınına sebep olan β-koronavirüs.
MERS: 2012'de Ürdün'de başlayan Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu salgınına sebep olan β-koronavirüs.
MHV: Murine herpes virus, üzerinde çok fazla laboratuvar araştırmasının yapıldığı bir model coronavirus.
TGEV: Bulaşıcı gastroenterit virüsü, domuzları enfekte eden bir model α-koronavirüs.
229E ve OC43: Bazı soğuk algınlığı hastalıklarının nedeni olan 2 çeşit koronavirüsü (sırasıyla α- ve β-)

Viral Yaşam Döngüsü

Eclipse dönemi: viral giriş ile hücre içinde yeni virionların görülmesi arasında geçen süre
Latent dönem (hücresel düzeyde): viral giriş ile hücre dışında virionların görülmesi arasında geçen süre. Aşağıda tanımlanan epidemiyolojik latent dönem ile karıştırılmamalıdır.
Burst boyutu: bir hücrenin enfeksiyonundan oluşan yeni virüs sayısı. SARS-CoV-2 gibi litik olmayan virüsler için daha uygun şekilde "hücre başına viral verim" olarak adlandırılır.
Virion: bir virüs parçası.
Poliprotein: proteolitik olarak bir dizi farklı proteine bölünen uzun bir protein. Bir proteini oluşturan amino asitlerin doğrusal bir zinciri olan bir polipeptitten farklıdır.

İnsan Biyolojisi

Alveolar Makrofaj: akciğerde bulunan, toz ve mikrop gibi yabancı maddeleri sindiren bağışıklık sistemi hücreleri ("profesyonel fagositler")
Pnömosit: akciğerin bağışıklık sistemine ait olmayan hücreleri.
ACE2: Anjiotensin dönüştürücü enzim 2, SARS-CoV-2'nin bağlandığı memelilerde bulunan hücre yüzey reseptörü.
TMPRSS2: Transmembran proteaz, serin 2, membran bağlı serin proteaz yüzey reseptörüdür. ACE2'ye bindikten sonra virüsün "spike trimmer"ını koparak, füzyon proteinini ortaya çıkarır ve bu sayede viral RNA'yı sitoplazmaya enjekte etmesini sağlayan membran füzyonuna yardımcı olur.
Nazofarinks: burunla ağız birleştiren, yumuşak damağın üstündeki ile burnun arkasındaki alan.

Notasyon

"Yaklaşık" ibaresini gösteren ≈ sembolü 2 faktör içinde doğruluğu ifade ederken, "büyüklük sırasını" (veya doğruluğu) gösteren ~ sembolü 10 faktör içinde doğruluğu ifade eder. Bu iki sembol arasındaki farka dikkat gösterin.

Tanımlar ve ölçüm yöntemleri hakkında daha fazla bilgi

R₀ , "latent dönem" ve "bulaştırma dönemi" ne anlama gelmektedir?

Temel çoğalma sayısı, R₀, bulaştırmacı bir insandan direk olarak oluşan yeni enfeksiyon sayısını tahmin eder. "0" alt simgesi, herkesin risk altında olduğu (kimsenin bağışık olmadığı) ve herhangi bir önlemin alınmadığı epideminin erken dönemlerini ifade etmektedir. Coğrafya ve kültür bizlerin günde kaç kişiyle görüştüğümüzü, kaç kişiye dokunduğumuzu, kaç kişiyle yemek paylaştığımızı etkilediği için R₀ için yapılan tahminler farklı yerler arasında değişkenlik gösterebilir. Dahası, R₀ bağışıklık ve

önlemlerin olmadığı bir ortama göre tanımladığı için genellikle etkin R (R_e) sayısını değerlendirebiliriz. Bir epideminin başlangıcında, herhangi bir önlem alınmadan önce R_e ≈ R₀ olmaktadır. Yeni enfekte olmuş bir insanın bulaştırmacı olması için günler geçmesi gerekmektedir. Bu "latent dönem"i tipik olarak, "bulaştırmacı dönem" olarak adlandırılır ve günler süren bulaştırmacılık takip eder. Tüm bu parametreler için bildirilen değerlerin, enfekte, semptomatik ve ölmekte olan hastaların sayısına uyan epidemiyolojik modellerden çıkarılan nüfus ortalamaları olduğunu anlamak önemlidir. Test sayısının yetersiz olmasından, oluşturulan modellerin mükemmel olmamasından ve verilerin farklı konumlar arasında değişmesinden dolayı, rapor edilen değerlerle ilişkili önemli bir belirsizlik vardır. Dahası, bu medyan ve ortalama değerler insandan insana değişkenliği kapsamamaktadır. Örneğin, orta derecede hasta bir insanda belirtilerin başlamasından > 1 hafta sonra viral RNA tespit edilebilmişken, ciddi derecede hasta bir insanda 2 haftadan sonra tespit edilmiştir ([ECDC 2020](#)). Saptanabilir RNA, aktif virüsle aynı olmasa da, bu kanıt bir pandemiyi tanımlamak için belirsiz, ortalama parametrelerin kullanılmasında dikkatli olunmasını gerektirir. Neden bu parametrelerin insanlar arasında ayrıntılı dağılımı yayınlanmıyor? Latent dönem ve bulaştırmacı dönemin bireysel düzeyde ölçümü oldukça zorlayıcıdır, çünkü enfeksiyonun kesin zamanını tanımlamak genellikle çok zordur.

Viral RNA ve bulaşıcı virüs ölçümleri arasındaki fark nedir?

Virüslerin tanısı ve sayısal olarak tespit edilmesi için birçok yöntem kullanılır. Yaygın bir yaklaşım, bir çevresel (örn. yüzey) veya klinik (örn. balgam) numunedeki viral RNA miktarını kantitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) yoluyla ölçmektir. Bu yöntem, bir örnekteki viral RNA'nın kopya sayısını ölçer. Viral RNA'nın varlığı her zaman bulaşıcı virionların varlığı anlamına gelmez. Virionlar defektif olabilir (örn. mutasyon ile) veya çevresel koşullar tarafından etkisizleştirilmiş olabilir. Bulaşıcı virüslerin konsantrasyonunu ölçmek için araştırmacılar tipik olarak "%50 doku kültürü enfektif dozu" (TCID₅₀) kullanır. TCID₅₀ ölçümü seyreltilmiş virüsün doku kültürünü enfekte etmesi ve kültürün yarısının enfekte olduğu seyreltinin not edilmesiyle yapılır. TCID₅₀ ölçümüyle raporlanan virüs sayısının RT-qPCR ölçümüyle elde edilen sayıdan çok daha az olma eğilimindedir ve bu, RNA ölçümlerine dayanan araştırmaların ([Moriarty ve ark. 2020](#)) TCID ölçümlerine dayananlara ([van Doremalen et al. 2020](#)) göre yüzeylerde daha uzun süre viral RNA saptanmasının sebebi olabilir. Viral yük hakkında araştırmaları incelerken bu ayrıntının aklıda tutulması gerekir; örneğin iyileştikten günler sonra hastaların gaita örneklerinde viral RNA saptanması gibi ([We ve ark. 2020](#)). Ancak, buna rağmen, çoğu virüs için çok küçük bir virion dozu bile enfeksiyona yol açabilir. Örneğin, nezle (soğuk algınlığı) için, ~0.1 TCID₅₀ bile maruz kalan insanların yarısını enfekte etmek için yeterlidir ([Couch ve ark. 1966](#)).

Vaka ölüm oranı ile enfeksiyon ölüm oranı arasındaki fark nedir?

Bir çok ülkeden gelen yeni enfeksiyonların ve ölümlerin global istatistikleri, pandeminin ciddiyeti ve ilerlemesi konusunda farklı bakış açıları sunmaktadır. Pandeminin ciddiyetini değerlendirmek, politik kararlar vermek için kritik bir öneme sahiptir ve bu nedenle niceliğini belirlemeye çok fazla emek verilmiştir. Bir hastalığın ciddiyetini ölçmek için en yaygın yöntem ölüm oranını hesaplamaktır. Ölümlerin toplam tanı almış vaka sayısına oranı ile hesaplanan vaka ölüm oranı (case fatality rate=CFR), en yaygın kullanılan ölçüttür. Farklı ülkelerden bildirilen vaka ölüm oranları ülkeden ülkeye %3 ile %10 arasında ciddi bir şekilde değişmektedir. Bazı faktörler, vaka ölüm oranını etkiler. İlk olarak yüksek ve düşük riskle ilgili demografik parametreler ve uygulamalar toplumlar arasında büyük farklılıklar gösterir. Örneğin, sigara içme yaygınlığı, popülasyonun ortalama yaşı, sağlık sisteminin kapasitesi gibi. Aslında, SARS-CoV-2 nedeniyle ölenlerin büyük çoğunluğunda kalp damar hastalığı ya da sigara kullanımı gibi önceden var olan bir sağlık durumu vardır ([China CDC 2020](#)). Ayrıca vaka ölüm oranını hesaplarlarken muhtemelen bazı yanılmalar söz konusu (bias). Örneğin, daha ciddi vakaları seçmeye eğilimli olmak (selection bias) vaka ölüm oranının olduğundan fazla bulunmasına yol açacaktır. Buna karşılık, genellikle belirtilerin başlaması ile ölüm arasında bir süre olması da vaka ölüm oranının pandeminin erken dönemlerinde hesaplanmasıyla vaka ölüm oranının olduğundan daha az bulunmasına yol açacaktır. Bu yanılmalar düzeltilse bile, hafif veya belirtisiz atlatılanlar test edilmediği için vaka ölüm oranı tam olarak gerçek resmi bizlere gösteremez. Böylece, vaka ölüm oranı, enfeksiyon ölüm oranı (infection fatality rate=IFR) denilen enfekte olmuş insan başına ölüm oranını olduğundan fazla göstermeye eğilimlidir. Enfekte olmuş toplam insan sayısını kestirmek, kişinin daha önce enfeksiyonu geçirdiğinin göstergesi olan viral antikorların random örneklerde bakılması ile başarılı. Bu yazıyı yazdığımız zaman itibarıyla bu testler yaygın olarak mevcut değildir ve bu nedenle araştırmacılar enfekte olmuş ülkelere dönen vatandaşlarını test ederek oluşturulmuş veri havuzunu ([Verity ve ark. 2020](#)) veya tespit edilmemiş vaka sayısını tahmin eden epidemiyolojik araştırmaları ([Li et al. 2020](#)) bu anlamda kullanmaya başvuruyorlar.

Virüsün burst boyutu ve çoğalma süresi ne demektir?

Viral yaşam döngüsünün iki önemli özelliği yeni bulaşıcı virüs nesli üretene kadar geçen zaman ve her enfekte hücreden üretilen yeni nesil virüs sayısıdır. Yeni virionların hücre başına verimi bakteriler enfekte eden (bakteriyofaj) ve hücre içerisinde çoğalmayı takiben hücreyi parçalayarak yeni nesil virüslerin saçılması (burst) şeklinde çoğalan litik virüslerde daha net tanımlanmıştır. Bu ölçüm genellikle "burst boyutu" olarak tanımlanır. SARS-CoV-2 çoğaldıktan sonra hücreyi parçalayarak değil sürekli tomurcuklanarak yeni virüslerini hücre dışına çıkarır ([Park ve arkl. 2020](#)). "Patlama" olmamasına rağmen, tek bir enfekte olmuş hücre tarafından üretilen ortalama virion sayısını tahmin edebiliriz. Bir replikasyon döngüsünün veya patlama boyutunun in vivo olarak tamamlanması için zamanın ölçülmesi çok zordur ve bu nedenle araştırmacılar genellikle bu değerleri doku kültüründe ölçmeye başvururlar. Bu miktarları tahmin etmenin çeşitli yolları vardır,

ancak yaygın ve basit olanı “tek adım” büyüme dinamiklerini kullanmaktır. Bu yöntemin temel ilkesi, yalnızca tek bir çoğaltma döngüsünün gerçekleşmesini sağlamaktır. Bu, tipik olarak, hücrelerin çok sayıda virion ile enfekte edilmesiyle elde edilir, böylece her hücre enfekte olur, böylece ikincil enfeksiyonlar için hiçbir fırsat kalmaz. Virüsün hücrelere girişinin hızlı olduğu varsayılırsa (SARS-CoV-2 için 10 dakika tahmin ediyoruz) yeni nesli üretmek için geçen süre virüsün hücrelere yerleştirilmesi ile hücre içerisinde yeni virüslerin oluşması arasındaki gecikmenin hesaplanması ile ölçülür, bu süreye aynı zamanda “eclipse dönemi” denilir. Bu eclipse dönemi, yeni nesil virionların hücreden salınmasına kadar geçen süreyi kapsamaz. Virüsün hücreye girişi ile ilk hücre dışı yeni virionların oluşması arasında geçen süre “latent dönem” olarak bilinir (epidemiyolojik bir terim olan latent dönem ile karıştırılmamalıdır, bkz Terimler Sözlüğü) ve tüm çoğalma döngüsünün süresini öngörür. Burst boyutu, virion üretimi tamamlanınca toplam üretilen virionların enfekte edilmiş hücre sayısına bölünmesi ile hesaplanabilir. Hem bir çoğalma döngüsünü tamamlama süresi hem de burst boyutu, bir hayvan konakçıda enfekte olmuş hücrenin tipi veya bağışıklık sisteminin etkisi gibi faktörler nedeniyle önemli ölçüde değişebilir, ancak bu rakamlar bize viral yayım döngüsünün hücresel düzeyde yaklaşık sayısal değerini sağlar.

Kaynaklar ve alıntılar

45 parametrenin yaklaşık 10'u için literatür değerlerinin diğer koronavirüslerden geldiğine dikkat ediniz. SARS-CoV-2 için ilgili ölçümleri henüz beklemekteyiz.

Boyut & İçerik

Çap: (Zhu ve ark. 2020) - “Negatif boyanmış 2019-nCoV partiküllerinin genellikle sferik ve biraz pleomorfizm ile boyandığı elektron mikrografı görüntüsü (Figure 3). Çap 60 nm ile 140 nm arasında değişmektedir..”

Hacim- virüsü sferik (küre) olarak kabul ederek çap kullanılarak hesaplanmıştır

Kütle: hacmi kullanarak ve özkütleyi ~ 1 g per mL alarak hesaplanmıştır

spikes trimer sayısı: (Neuman ve ark. 2011) - “Modelimiz her partikülde ~90 spike saptamıştır.”

spikes trimer uzunluğu: (Zhu ve ark. 2020) - “ Virüs partikülleri epey belirgin, yaklaşık 9-12 nm yüzey çıkıntlarına sahipti ve bu virionlara güneş tacı- “solar corona” görüntüsü veriyordu.

Reseptör bağlanma afinitesi(K_d): (Walls ve ark. 2020) - Walls ve arkadaşları k_{on} of ≈1.5×10⁵ M^{−1} s^{−1} ve M^{−1} s^{−1} and k_{off} of ≈1.6×10⁴ s^{−1} ile Biyolayer interferometri kullanarak, Tablo 1'deki bağlanma alanı için K_d of ≈1 nM olarak raporladı. (Wrapp ve ark. 2020) - Wrapp ve ark. k_{on} of ≈1.9×10⁵ M^{−1} s^{−1} ve k_{off} of ≈2.8×10³ s^{−1} ile yüzey plazmon rezonansı kullanarak spike trimer için ≈15 nM (Şekil 3) ve bağlanma alanı için ≈35 nM raporladı (Şekil 4). Çalışmalar arasındaki ana anlaşmazlık k_{off} üzerinde olduğu görülmektedir.

Zar (M: 222 aa): (Neuman ve ark. 2011) - “Her virüs için M spacing data kullanıldığında ortalama her SARS-CoV, MHV ve FCoV partikül başına (Şekil 6C) -1100 M2 molekül denk gelmektedir.

Zarf (F: 75 aa): (Godet ve ark. 1992) - “Tahmini molar orana dayanarak ve korona-virionların 100 (Roseto ve ark., 1982) ile 200 spike taşıdığı ve her birinin 3 S molekülden oluştuğu (Delmas and Laude, 1990) varsayılırsa; yaklaşık olarak 15-30 kopya ORF4 proteinin TGEV virionlarına katıldığı anlaşılabılır(Purdue Boyaması).”

Nukleoprotein (364 aa): (Neuman ve ark. 2011) - “Saflaştırılmış koronavirüste yaklaşık M ve N proteinlerinin oranı, virion başına 730-2200 N molekül verildiğinde, 3M:1N (Cavanagh 1983) (Escors ve ark. 2001b) ile 1M:1N (Hogue ve Brian 1986) (Li ve Inglis 1991) arasında değişmektedir.”

Genom

Tip: (ViralZone) +ssRNA “Monopartite, linear *ssRNA(+)* *genom*”

Genom uzunluğu: (Wu et al. 2020) - Şekil 2

Gen savısı: (Wu ve ark. 2020) - “SARS-CoV-2 genomu 10 açık okuma penceresi içermektedir (Şek. 2A).” ya da (Wu ve ark. 2020) - “2019-nCoV genomunun 27 proteini kodlayan 14 ORF(open reading frame-açık okuma penceresi) olduğu açıklandı”.

Protein savısı: (Wu ve ark. 2020) -“SARS PP1ab'in amino asit sekansı ile hizalanarak 3CLpro ve PLpro tarafından tanınan restriksiyon kesim bölgelerinin özelliklerini analiz ederek SARS-CoV-2 PP1ab'da 14 spesifik 3CLpro ve PLpro proteolitik bölgesi üzerine çıkarımlarda bulundu(Şek. 2B). PLpro N terminalinde 181–182, 818–819, ve 2763–2764'te üç bölgeyi, 3CLpro C terminalinde diğer 11 bölgeyi keser ve böylelikle 15 yapısal olmayan protein oluştururlar.

Fyrim hızı: (Kovama ve ark. 2020) - “SARS, MERS, ve OC43 için tahmin edilen mutasyon hızları 0.27 ile 2.38 substitutions x10-3 / site / year (10-16) aralığını kapsayan geniş bir aralık göstermektedir.”

Yakın zamanda yayınlanmamış bir **kanıt** bu oranın SARS-CoV-2'de aynı büyüklükte olduğunu göstermektedir.

Mutasyon hızı: (Sanjuan ve ark. 2010) - “Murine hepatit virüsü ... Bu nedenle, mutasyon hızının düzeltilmiş tahmini halı şu şekildedir:

μ

a
n
n
e

=
1.9
×

10

6

/
0.55
=
3.5
×

10

6

.”

Genom benzerliği: Pangolin hariç tüm türler için: (Wu ve ark. 2020) - “Filogenetik analiz ve çeşitli türlerden 23 koronavirüsün sekans dizilimi sonrasında, SARS-CoV-2 genom sekans ile en yüksek benzerliği gösteren, yarasa kaynaklı 3 koronavirüs (Bat-CoV RaTG13, bat-SL-CoVZXC12 ve bat-SL-CoVZC45 için sırasıyla 96%, 88% ve 88%) (Şek. 1A). Ayrıca, *Fig. 1B*'de gösterildiği gibi Bat-CoV RaTG13, SARS-CoV-2 ile en yakın bağlantıyı sergiledi. Bu filogenetik kanıtlar SARS-CoV-2'nin yarasa CoV'lerinden, özellikle RaTG13'ten türediğini öne sürüyor. İnsandan gelen tüm koronavirüsler arasında SARS-CoV (80%), SARS-CoV-2'ye en yüksek genom sekans benzerliği sergilemiştir. Ayrıca ‘MERS/isolate NL13845’, SARS-CoV-2 ile 50% benzerliğe sahiptir.” Pangolin için: (Zhang ve ark. 2020) - Şekil 3

Çoğalma Süreleri

Virionun hücreye girişi: (Schneider ve ark. 2012) - “Daha önceki deneyler virüsün 15 dk içerisinde hücre içine girdiğini açığa çıkardı” and (Ng ve ark. 2003) - “Bazı virüs partikülleri 10 dk içerisinde plazma membran yüzeyinin hemen altındaki vakuollerin(ok işareti) içine alındı (Şek. 2, ok işaretleri) .

... Enfeksiyon sonrası 15. dakikadaki inceleme 10. dakikadaki incelemeyle çok değişiklik göstermedi (Şek. 4a)”

Eclipse dönemi: (Schneider ve ark. 2012) - “SARS-CoV'un hücre içine girmesiyle enfeksiyöz neslin hücre dışına çıkması arasında geçen çoğalma döngüsü yaklaşık 7 saatten 8 saate kadar sürmektedir (veri gösterilememiştir).” and (Harcourt ve ark. 2020) - Şekil 4, virionların 12-36 saat sonra hücreden salındığını gösterir, ancak bu çok aşamalı bir çoğalma olduğu için çoğalma döngüsünün üst sınırını temsil eder.

Burst boyutu: (Hirano ve ark. 1976) - “Aktif virüsün hücre başına çoğalma verim miktarı 6~7× 10² plaque-forming unit’ olduğu tahmin edilmektedir.” Bu veri MHV'ye aittir, SARS-CoV-2 için bu değerleri doğrulamak amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Konak Hücreler

Tip: (Shieh ve ark. 2005) - “İmmünohistokimyasal ve *in situ* hibridizasyon çalışmaları, **SARS koronavirüsü** (SARS-CoV) enfeksiyonunu ağırlıklı olarak tip II pnömositlerde olmak üzere çeşitli solunum yolu epitelyal hücrelerinde ve akciğerdeki *alveolar makrofajlarda* göstermeyi başardı.” ve

(Walls ve ark. 2020) - “SARS-CoV-2, hedef hücreye girmek için ACE2'yi kullanmaktadır” ve (Rocky ve ark. 2020) - “SARS-CoV-2 ile enfekte makak cinsi maymunlarda, klinik belirtiler yokken burun ve boğazdan virüs elde edildi ve tip I ve tip II pnömositlerde diffüz alveolar hasar odaklarında ve burun boşluğunun müköz salgı bezlerinde tespit edildi... Üst solunum yolunda, ilgili herhangi bir histolojik lezyon olmaksızın 4 makak cinsi maymunun hepsinin burun boşluğu müköz salgı bezlerinin epitel hücrelerinde; fokal veya lokal olarak geniş SARS-CoV-2 antijen ekspresyonu vardı (fig. 2I).”

Tip I ve Tip II pnömosit ile alveolar makrofai hücre savısı: (Crapo ve ark. 1982) - Tablo 4 ve (Stone ve ark. 1992) - Tablo 5

Müköz salgı bezi epitel hücre savısı ve hacmi: (ICRP 1975) - burun boşluğu yüzey alanı, (Tos & Mogensen 1976) ve (Tos & Mogensen 1977) - müköz salgı bezi yoğunluğu, (Widdicombe 2019) - müköz salgı bezi hacmi, (Ordoñez ve ark. 2001) ve (Mercer ve ark. 1994) - müköz hücre hacmi. Müköz bez hacmini müköz hücre hacmine bölerek, bir müköz bezdeki toplam müköz hücre sayısına ulaşmaya çalıştık.Müköz salgı bezlerinin yüzeydeki yoğunluğu ile burun boşluğu yüzey alanını çarparak müköz salgı bezlerinin toplam sayısına ulaşmaya çalıştık, ve ardından toplam müköz salgı bezi sayısı ile bir müköz bezdeki müköz hücre sayısını çarpтік.

Tip II pnömosit hacmi: (Fehrenbach ve ark. 1995) - “ Morfometri, bir miktar önemli şişmeye bağlı bireyler arası değişiklik olmasına rağmen, hücrelerin tahmini ortalama hacmini 763 ± 64 μm² olarak ölçerek normal bir boyut aralığında olduğunu ortaya koydu.”

Alveolar makrofai hacmi: (Crapo ve ark. 1982) - “Alveolar makrofajların, ortalama 2,491 μm³ hacme sahip olarak, çalışanlar popülasyonlardaki en büyük hücre olduğu bulundu.”

Konsantrasyon

Nazofarinks, Boğaz, Diskı ve Balgam: (Woelfel ve ark. 2020) - Şekil 2. ve (Kim ve ark. 2020) - Şekil 1 ve (Pan ve ark. 2020) - Şekil. Her hastanın nazofarinks sürüntüsü, boğaz sürüntüsü, dışkısı veya balgamındaki maksimum viral yükü aldık.

Antikor Yanıtı - Serokonversiyon

Serokonversiyon zamanı (spesifik bir antikor kanda tespit edilebilir düzeye gelene kadar geçen süre): (Zhao ve ark. 2020) - “Serokonversiyon sırasıyla medyan zamanı 11, 12 ve 14 gün olmak üzere antikor, IgM ardından IgG olarak gerçekleşti. ve (To ve ark. 2020) - “Belirtiler başladıktan 14 gün veya daha uzun süre sonra serum örnekleri alınan 16 hastadanın seropozitiflik oranı anti-NP IgG için 94% for (n=15), anti-NP IgM için %88 (n=14), anti-RBD IgG için %100 (n=16), ve anti-RBD IgM için %94 idi (n=15)”

Virüse antikor yanıtının sürdürülmesi: (Wu ve ark. 2007) - “Şiddetli akut solunum yetmezliği (SARS) olan 176 hasta arasında, SARS'a spesifik olan antikorların varlığı ortalama 2 yıl devam etti, immünglobulin G - pozitiflik yüzdesi ve titresinde ciddi oranda düşüş 3. Yılda gerçekleşti.”

Çevresel Koşullara Dayanıklılık

Yüzeylerdeki yarı ömür: (van Doremalen ve ark. 2020) - For half-lives we use Supplementary Table 1. For time to decay from ~10⁴ to ~10 TCID₅₀/L^{−1} air or mL^{−1} medium, we use the first time titer reached detection limit in Figure 1A for surfaces. For aerosols, we use ten half-life values (1000-fold decrease from 10⁴ to 10, meaning 10 halvings of concentration) from Supplementary Table 1. More studies are urgently needed to clarify the implications of virion stability on the probability of infection from aerosols or surfaces.

Yüzeylerdeki RNA dayanıklılığı: (Moriarty ve ark. 2020) - “Diamond Princess gemisi tahliye edildikten sonra ancak dezenfeksiyon prosedürleri uygulanmadan önce, belirli veren ve belirli vermeyen enfekte yolcuların kabinlerinde 17 güne kadar bir çok yüzeyde SARS-CoV-2 RNA’sı tespit edildi.” (Takuya Yamagishi, Japonya Ulusal Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü, kişisel bir konuşmasından alıntı, 2020).”

Bir Hastadaki Enfeksiyon Progresyonunun “Karakteristik” Özellikleri

Temel Çoğalma sayısı, R₀: (Li ve ark. 2020) - “Etketif çoğalma sayısı, R_e–epideminin başlangıcında temel çoğalma sayısına eşdeğerdir (R0)— medyan tahmini değerimiz 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)” ve (Park ve ark. 2020) - “Havuzlanmış dağılımdan elde ettiğimiz tahmini R0 değeri medyanı 2.9 (95% CI: 2.1–4.5).”

Latent dönem (enfeksiyondan bulastıcılığa kadar geçen süre): (Li ve ark. 2020) - “Ek olarak, tahmini latent ve bulastırıcı dönemın medyan değeri yaklaşık olarak sırasıyla 3.69 ve 3.48'dir” ve Tablo 1 ve (He ve ark. 2020) - Bulastırıcılığın tepe noktasının yarısına ulaşmasına kadar geçen süreyi kullandık ve bu Şekil 1b'de gösterilen belirti başlangıcından 2 gün öncesine denk geliyor. Belirtiler 5 gün sonra ortaya çıktığında (bkz. Kuluçka dönemi), latent dönem 3 gün sürüyor demektir.

Kuluçka dönemi (enfeksiyondan belirtilere kadar geçen süre): (Lauer ve ark. 2020) - “Medyan kuluçka dönemi 5.1 gün (95% CI, 4.5 - 5.8 gün) olduğu hesaplanmıştır , ve belirti gösterenlerin %97.51, 11.5 gün (CI, 8.2 - 15.6 gün) içerisinde göstermiştir. Bu hesaplamalar gösteriyor ki, korumacı varsayımlar altında, aktif izlenen veya karantinadaki her 10.000 vakanın 101'i (99. Persentil, 482) belirtileri 14 gün sonrasında gösterecektir.” ve (Li ve ark. 2020) - “Ortalama kuluçka dönemi, dağılımın 95. Persentili 12.5 günde olmak üzere, 5.2 gündü (95% confidence interval [CI], 4.1 - 7.0)”. **Bulastırıcılık dönemi (bir kısmı latent dönem ile çakışabilir):** (Li ve ark. 2020) - “Ek olarak, tahmini latent ve bulastırıcı dönemın medyan değeri yaklaşık olarak sırasıyla 3.69 ve 3.48'dir.” ve Tablo 1 ve (He ve ark. 2020) - Şekil 1b'deki bulaşıcılık profilinden maksimum bulastıcılığın yarısı arasındaki aralığı ölçüyoruz.

Hastalık süresi: (WHO 2020) - “Mevcut ön verileri kullanarak, hafif vakalarda başlangıçtan klinik iyileşmeye kadar geçen ortalama süre yaklaşık 2 haftadır ve ciddi veya kritik hastalığı olan hastalar için 3-6 haftadır.”

Tanıva kadar geçen süre: (Xu ve ark. 2020) - Belirti başlangıcı ve tanının doğrulanma tarihi olan vakalarla ilgili verileri kullandık ve bu iki tarih arasındaki geçen zamanın medyan değerini kullandık. **Vaka Ölüim Oranı:** (ECDC vakaların coğrafik yayılımı 29/03/2020) - 50'den fazla ölüm vakasına sahip tüm ülkelerin verilerini kullanarak ve her ülke için düzeltilmemiş ham vaka ölüm oranını hesaplıyoruz. Aralık gözlemlenen en düşük ve en yüksek oranı temsil eder.

Enfeksiyon Ölüim Oranı: (Verity ve ark. 2020) - “Çin için 0.66%lık (0.39%,1.33%) genel bir enfeksiyon ölüm oranı elde ettik.” ve (Ferguson ve ark. 2020) - “Verity ve ark., 2020'den alınan enfeksiyon ölüm oranı tahminlerin teküde olmayan bir atak hızını hesaba katacak şekilde ayarlanması ile 0.9% oranı (95% credible interval 0.4%-1.4%) elde edilmiştir.”

Acknowledgements

Bu metin hakkında yararlı geribildirimleri için Uri Alon, Niv Antonovsky, David Baltimore, Rachel Banks, Arren Bar Even, Naama Barkai, Molly Bassette, Menalu Berithoon, Biana Bernshtein, Pamela Bjorkman, Cecilia Blikstad, Julia Borden, Bill Burkholder, Griffin Chure, Lillian Cohn, Bernadeta Dadonaite, Emmie De wit, Ron Diskin, Ana Duarte, Tal Einav, Avigdor Eldar, Elizabeth Fischer, William Gelbart, Alon Gildoni, Britt Glausinger, Shmuel Gleizer, Dani Gluck, Soichi Hirokawa, Greg Huber, Christina Hueschen, Amit Huppert, Shalev Itzkovitz, Martin Jonikas, Leeat Keren, Gilmor Keshet, Marc Kirschner, Roy Kishony, Amy Kistler, Liad Levi, Sergei Maslov, Adi Millman, Amir Milo, Elad Noor, Gal Ofir, Alan Perelson, Steve Quake, Itai Raveh, Andrew Rennekamp, Tom Roeschinger, Daniel Rokhsar, Alex Rubinsteyn, Gabriel Salmon, Maya Schuldiner, Eran Segal, Ron Sender, Alex Sigal, Maya Shamir, Arik

Shams, Mike Springer, Adi Stern, Noam Stern-Ginossar, Lubert Stryer, Dan Tawfik, Boris Veytsman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv, and Alexander Zlokapa'ya çok teşekkür ediyoruz. Şekil Biorender kullanılarak hazırlanmıştır.

Translation organized by:

- John Dagdelen (Department of Materials Science & Engineering, Lawrence Berkeley National Laboratory)

Translated by:

- Elcin Unal (Department of Molecular & Cell Biology, University of California, Berkeley)

- Almila Kanat Yerli

- Ahmet Kusoglu (Energy Storage & Distributed Resources Division, Lawrence Berkeley National Laboratory)