

1918 Grip Pandemisi Kıssasından COVID-19 Pandemisine Hisseler

Lessons from the 1918 Influenza Pandemic for the COVID-19 Pandemic

Öz

Yirminci yüzyıl başından bu yana dünyada respiratuvar virüslerden kaynaklanan beş pandemi gerçekleşmiştir. Bunlardan ilk dördü grip (İnfluenza A) virüslerinden kaynaklanmışken halihazırda sürmekte olan COVID-19 pandemisi bir koronavirüs suşundan ileri gelmiştir. 1918 tarihli “İspanyol gribi” pandemisi dünya genelinde yaklaşık 500 milyon kişiyi kapsamış ve 40–100 milyon ölümlerle sonuçlanmış olup, bugün respiratuvar viral pandemiler için olabilecek “en kötü senaryo” kabul edilmektedir. Halihazırdaki COVID-19 pandemisi de Aralık 2019’dan bugüne (Nisan 2020), >1,2 milyon vaka ve >60 bin ölümlerle sürmektedir. Bu pandemi, virüsün türü (yeni ve pandemik bir SARSr-CoV suşu) ve konağın yaşı (>50–60 yaş) temelinde daha yüksek mortaliteli, yeni bir “koronavirüs hastalığı” gözlenmekte olup tıp (başta epidemiyoloji ve halk sağlığı) tarihinde yeni bir sayfa açılmıştır. Yanı sıra, 1918’de olduğu gibi yüz yıl sonra bugün de halen efektif bir anti(korona)viral tedavi bulunmamakta ve bu çaresizliğin klinik, sosyolojik, psikolojik ve makroekonomik sonuçları dünyada ve ilk resmi vakanın 11 Mart’ta kaydedildiği Türkiye’de şimdiden derinden hissedilmektedir. Ayrıca, yine 1918 pandemisinin mortalitenin giderek arttığı üç dalga halinde seyretmiş olduğu gibi, COVID-19 pandemisinde de gelecek haftalarda daha sarsıcı bir epizodun başlaması endişe edilen ihtimaller arasındadır. Bu yazıda katastrofik 1918 pandemisi esnasında yaşananlardan hareketle önümüzdeki COVID-19 sürecinde yaşanabilecek olanlara dair bir mukayese yapmak ve sonuçlar çıkarmak, önümüzdeki risklerin (başta virülansı ve dolayısıyla mortaliteyi artırabilecek bir viral mutasyon) ciddiyetini vurgulamak ve böylece T.C. Sağlık Bakanlığı başta olmak üzere pek çok ulusal ve küresel sağlık otoritesi tarafından çeşitli medya kanalları aracılığıyla yinelenmekte olan sosyal izolasyon çağrısını desteklemek amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; grip pandemisi; İspanyol gribi; koronavirüs; pandemi; 1918 pandemisi

Abstract

Since the early 20th century, the world has seen five pandemics caused by respiratory viruses. While the first four of these were caused by flu (Influenza A) viruses, the ongoing COVID-19 pandemic is due to a coronavirus strain. Now considered a “worst-case scenario” for respiratory viral pandemics, the “Spanish flu” of 1918 afflicted about 500 million people and resulted in 40–100 million deaths worldwide. Since December 2019 to date (April 2020), the current COVID-19 has been confirmed in >1.2 million cases and >60 thousand deaths around the globe. A new “coronavirus disease,” with a higher mortality based on the type of the virus (a novel, pandemic SARSr-CoV strain) and host age (>50–60 years), has been identified during this global health crisis, opening a new period in the history of medicine, particularly epidemiology and public health. Furthermore, today, one hundred years after 1918, there is still no effective anti(korona)viral treatment, with its clinical, sociological, psychological, and macroeconomic impacts being already felt around the world and in Turkey, where the first official case was reported on 11 March. Also, there is the worrisome possibility that the COVID-19 pandemic may develop into an even more serious problem in the following weeks, similarly to the 1918 pandemic that occurred in three waves marked by increasingly higher mortality. In this study, we aimed to infer from the experience of the catastrophic 1918 pandemic for the rest of the ongoing COVID-19 calamity, highlight the imminent risks (most notably, viral mutation that could result in higher virulence and mortality), and thus support the calls for social isolation, repeated through various mass media by many global and national health authorities, particularly the Turkish Ministry of Health.

Keywords: coronavirus; COVID-19; influenza pandemic; pandemic; Spanish flu; 1918 pandemic

M. Kemal Temel¹, Hakan Ertin¹

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 08.04.2020

Kabul/Accepted: 09.04.2020

DOI: 10.21673/adoluklin.716868

Yazışma yazarı/Corresponding author

M. Kemal Temel

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Prof. Dr. Aziz Sançar Amfisi Binası, Kat 1, 34093 İstanbul, Türkiye
E-posta: mkemaltemel@gmail.com

ORCID

M. Kemal Temel: 0000-0003-2533-8641
Hakan Ertin: 0000-0002-8193-5865

GİRİŞ

“Epidemi ya da pandemilerin nerede patlak ve rebileceği konusunda makul tahminlerde bulunmak mümkündür: örneğin çok kalabalık bir insan ve hayvan nüfusunun iç içe yaşadığı Güneydoğu Çin, ya da daha geniş bir bölge olarak Güneydoğu Asya[.] 1957 Asya ve 1968 Hong Kong pandemilerinin Güneydoğu Asya’da başlamış olması da bu tahmini desteklemektedir.” Bu satırlar 2015 yılında yayımlanmış olan “Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 ‘İspanyol’ Gribi” adlı kitaptandır (1). Güneydoğu Çin (Wuhan) kökenli COVID-19 pandemisinin ortasında olduğumuz bugün (Nisan 2020), bu tahminler gerçekleşmiş bulunmaktadır. Tek beklenmedik detay, beklenen pandeminin grip (İnfluenza A) virüslerinden değil, koronavirüslerden bir viral suştan (SARS-CoV-2) kaynaklanmış olmasıdır.

Son birkaç dekattır virologlarca özellikle Güneydoğu Asya tehlikeli bir viral rezervuar olarak görülmekte olup grip sürveyansında bu bölgeye ağırlık verilmiştir. Zira bölgedeki on milyonlarca evcil ve yabani hayvan (memeli ve kuş) türü grip virüsleri dahil çeşitli respiratuvar virüs suşları taşımakta (doğal rezervuar hayvanat), 1 milyarı aşkın insan, aşırı kalabalık metropollerde bu hayvanlarla iç içe yaşamakta, dahası, diğer Avrasya halklarından farklı olarak, bunları çıplak elle tutmakta ve kesmekte, gıda olarak tüketmektedir. Grip epidemiyolojisi ve sürveyansı özelinde, söz konusu insan-hayvan yakınlığı sonucu iki İnfluenza A suşunun aynı konakta bir araya gelebileceği ve bu karşılaşma sırasında virüslerarası genetik karışım (İng. *genetic reassortment*) sonucunda insanların immün olmadığı ve böylece pandemi yaratabilecek yeni bir suşun doğabileceği düşünülmüştür. Pandemilerin ortaya çıkışında hem grip virüsleri hem de koronavirüsler için olası bir diğer senaryo ise, türlerarası (hayvandan insana) doğrudan geçiş ve doğru mutasyonlar sonucunda zoonotik virüslerin insana adapte olması, son olarak da insandan insana geçiş yeteneği kazanmasıdır. An itibarıyla eldeki bulgulara göre, halihazırdaki

COVID-19 pandemisinde bu senaryo gerçekleşmiştir;¹ başlıca doğal rezervuarı yarasalar olan bir koronavirüs suşu (SARS-CoV-2) insana geçmiş, dünya genelinde insanlar arasında yayılmaktadır. Ucuz işgücü ile “dünyanın fabrikası” konumundaki Çin’in küresel ticaret ve ihracat hareketleri, yanı sıra yolcu sayısının son on yılda ikiye katlandığı turistik havayolu taşımacılığı (2), enfekte insanların ve kontamine emtianın dünyanın her yanına hızlıca ulaşmasını ve o bölgelerde yeni yayılımlar başlatmasını kolaylaştırmıştır.

Tarihte de, 1500’lerden XVII. yüzyıl sonuna kadar, düzensiz aralıklarla ve farklı şiddette (morbidity ve mortality) viral respiratuvar salgınların yaşanmış olduğu bilinmektedir (3). Ancak bu dönemde virüs bilgisi ve viroloji bilimi bir yana henüz mikrop teorisi dahi serdedilmemiş olduğundan (ve ayrıca bugünkü gibi ulusal istatistikî kayıtlar da tutulmadığından), bu salgınlara dair net epidemiyolojik bilgiler söz konusu değildir (4). 1700’den sonrasına ait veriler daha aydınlatıcı olup respiratuvar virüslerden İnfluenza A suşlarının bu tarihten itibaren (kışları yol açtıkları olağan bölgesel salgınların yanı sıra) her yüzyılda birkaç kez sarsıcı pandemilere neden olduğu bilinmektedir (5). Tanımsal ölçütlere ve genel mutabakata göre XVIII. yüzyılda 1729 ve 1780 pandemileri olmak üzere iki, XIX. yüzyılda 1830 ve 1889 pandemileri olmak üzere iki, yirminci yüzyılda ise –on milyonlarca ölümden sorumlu 1918 A(H1N1) “İspanyol gribi” pandemisi ile birer milyon ölüme yol açmış olan 1957 A(H2N2) Asya gribi ve 1968 A(H3N2) Hong Kong gribi pandemileri olmak üzere– üç pandemi gerçekleşmiştir (6–8). Gribin –ve daha genel olarak viral respiratuvar enfeksiyonların– epidemiyolojisi, esasen yirminci yüzyıldaki bu nispeten iyi dokümanite edilmiş olan üç pandemi ile anlaşılmıştır. Ayrıca yirminci yüzyıl virolojinin de doğup geliştiği asırdır. 1933’te İnfluenza A, 1940’ta İnfluenza B, ve 1950’de İnfluenza C virüsü keşfedilmiştir (5). Grip virüslerinin ardından 1950 ve 60’larda respiratuvar hastalık patojenleri

1 Gerek grip (örneğin 1918, 1957, 1968 ve 2009 pandemileri) gerekse koronavirüs (2002 SARS ve 2012 MERS salgınları ve güncel COVID-19 pandemisi) epidemiyolojisinde birçok kez gerçekleşmiş olan bu zoonotik senaryo, aslında 1981’den bu yana neredeyse kırk yıldır sürmekte olan ve fakat respiratuvar olmayan bir diğer pandemide, HIV/AIDS pandemisinde de gerçekleşmiştir. Genel mutabakata göre HIV, primatlardan insanlara geçmiş ve adapte olmuştur.

üzerine yürütülen yoğun araştırmalar sonucunda; adenovirüs, parainfluenza virüsü, rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), enterovirüs ve *koronavirüs* keşfedilmiştir. Bunlardan koronavirüs, normal (interpandemik) yıllarda da yetişkinlerdeki üst solunum yolu enfeksiyonlarının %7–18’inden sorumludur (9).

Bilindiği üzere, “grip” yalnızca grip virüslerinden (İnfluenza A, B ve C) ileri gelen hastalık olup, zikredilen diğer virüslerin (adenovirüs, parainfluenza virüsü, rinovirüs, RSV, enterovirüs ve koronavirüs) neden olduğu respiratuvar hastalık halleri ise “nezle,” “soğuk algınlığı,” ya da “grip-benzeri hastalık” gibi adlarla anılagelmiştir. Yeni koronavirüs SARS-CoV-2’nin yol açtığı hastalık hali ise İngilizce (ve Türkçe) literatürde COVID-19 akronimi ile anılmaktadır (tam adıyla *coronavirus disease 2019—2019 koronavirüs hastalığı*). Etkenleri arasında koronavirüslerin de bulunduğu grip-benzeri hastalıklar normalde gripten daha hafif seyirli olmakla birlikte (9), herhangi bir viral respiratuvar enfeksiyonda klinik tablo, enfeksiyondan sorumlu virüsün türüne, ayrıca konağın yaşına, fizyolojik durumuna ve immünolojik geçmişine göre değişiklik gösterebilmektedir (10). Halihazırdaki pandemide, bu faktörlerden virüsün türü (zoonotik yeni bir suş) ve konağın yaşı (>50–60 yaş) temelinde daha yüksek mortaliteli, yeni bir “koronavirüs hastalığı” gözlenmekte olup tıp (başta epidemiyoloji ve halk sağlığı) tarihinde yeni bir sayfa açılmıştır. Muhtemelen bu pandeminin ardından artık koronavirüsler de epidemik değil pandemik risk teşkil eder patojenler olarak grip virüsleri kadar ciddiye alınacak, pandeminin daha en başında ayrışan Avrupa “Birliği” sağlık organizasyonuna ve Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) başarısızlığına nazaran, bu gibi küresel salgınlarda süratle ve koordinasyon içinde faaliyet gösterebilecek bir global sağlık sisteminin teşekkülü tartışılacaktır. İlaç şirketleri anti(korona)viral terapötik ve profilaktik ajanlar geliştirmeye daha fazla bütçe ayıracak, erken 1800’ler gibi 2020’ler de genel hijyen ve sanitasyon bilincinin yeniden arttığı bir dönem olarak anılacaktır.

Bu yazıda tarihte bir başka küresel salgın sırasında, yani olası respiratuvar viral pandemiler için “en kötü durum senaryosu” kabul edilen katastrofik 1918 “İspanyol gribi” pandemisi esnasında yaşananlardan hareketle önümüzdeki COVID-19 sürecinde yaşanabilecek olanlara dair bir mukayese yapmak ve sonuçlar çıkarmak, önümüzdeki risklerin (başta virülansı ve dolayısıyla mortaliteyi artırabilecek bir viral mutasyon) ciddiyetini vurgulamak ve böylece T.C. Sağlık Bakanlığı başta olmak üzere pek çok ulusal ve küresel sağlık otoritesi tarafından çeşitli medya kanalları aracılığıyla yinelenmekte olan sosyal izolasyon çağrısını desteklemek amaçlanmıştır.

1918 “İSPANYOL GRİBİ” PANDEMİSİ

Genel Tablo

1918 “İspanyol gribi” pandemisi bir yıldan kısa sürede, dört yıl süren Birinci Dünya Savaşı’ndan katbekat fazla can kaybına, dünya genelinde tahminen 40–100 milyon ölüme yol açmıştır (11–13).² Örneğin Amerikan savaş zayıyatının neredeyse %80’i savaştan değil gripten kaynaklanmıştır (11). Aynı yüzyılın öteki (1957 ve 1968) grip pandemileri için sırasıyla %0,02–0,03 ve %0,01–0,02 olan küresel mortalite, 1918 pandemisi için %2,5 civarındadır; diğer deyişle 1918 pandemisi dünya genelinde haleflerinden 100 kat daha ölümcül seyretmiştir (11,14). Aşırı yüksek mortalitesinin yanı sıra, 1918 pandemisini kendinden önceki ve sonraki grip pandemilerinden ayıran bir karakteristik özelliği, küçük çocuklar ve yaşlılardan çok sağlıklı genç yetişkinleri öldürmesi olmuştur. Grip o güne kadar (ve o günden sonra bugüne dek de) daha çok yaşça iki uçtakileri, çocuk ve yaşlıları, ve de kronik sağlık sorunları olan kişileri tehdit eden bir hastalık olduğundan, 1918’de önceden sağlıklı genç grupta çok yaygınca görülmüş olan ağır klinik tablo ve fatal (bronko)pnömoni olağandışıdır (11,15).

1918 salgını, bir salgının “pandemi” sayılabilmesi için tanımlanmış olan epidemiyolojik ve virolojik iki kritere göre de bir pandemidir: (i) epidemiyolojik olarak, çok yüksek bir morbidite ve mortaliteye ulaşarak dünya genelinde yayılmıştır (öyle ki ancak

2 Meşhur Orta Çağ Avrupa veba salgını (“Kara Ölüm,” 1346–51) dahi ~25 milyon ölümlerle sonuçlanmıştır.

Atlantik Okyanusu'nda gemilerin uğramadığı St. Helena gibi dünyanın geri kalanından izole adalar yayılımın dışında kalabilmiştir); (ii) virolojik olarak, pandemiden sorumlu virüs öteki grip virüslerinden farklı, yeni bir İnfluenza A alt tipi olmuştur. Virüs gelişen küresel ulaşım ağı, buharlı taşımacılık ve I. Dünya Savaşı nedeniyle transatlantik asker hareketleri sayesinde insanoğlunun o dönem henüz pek alışık olmadığı bir epidemik süratle, örneğin 19. yüzyıldaki kolera ve veba salgınlarından çok daha hızlı bir biçimde, birkaç ay içinde tüm kıtalar genelinde yayılmıştır (16–18).

Küresel genel seyri göz önüne alındığında “İspanyol gribi” pandemisi dünya genelinde üç dalga halinde seyretmiştir: 1918 Mart–Ağustos dönemindeki olağan gribi andıran, hafif semptomatolojili ilk dalga, 1918 Eylül–Aralık dönemindeki çok yüksek mortaliteli ikinci dalga ve 1919 Ocak–Mayıs dönemindeki artçı, üçüncü dalga (5,19).

1918 pandemisi Avrupada başlamamıştır. Hastalığın “İspanyol gribi” olarak adlandırılmasının nedeni salgının İspanyada başlaması değil, İspanya I. Dünya Savaşı'nda tarafsız kaldığından, hastalığa ve hızlı yayılımına dair haberlerin diğer ülkelerde sansüre uğrarken İspanyol medyasında geniş yer bulabilmiş olmasıdır (11). Böylece diğer ülkelerdeki insanlar tarafından “İspanyadaki grip salgını” gibi sözlerle anılacak ve sonrasında adı “İspanyol gribi” kalacak olan hastalıktan ilk önce Madrid halkı haberdar olmuştur. Dünya basınında 1918 pandemisine dair ulusal düzeyde ilk haber, İspanyol ABC gazetesinde 22 Mayıs 1918 tarihinde çıkmıştır. Söz konusu haberde, Mayıs başından beri “grip benzeri” tuhaf bir hastalığın saray da dahil olmak üzere Madrid'de yayılmakta olduğu bildirilmiştir (20,21).

Köken ve Yayılım

Yüz sene önce neredeyse hiçbir virolojik bilgi ve tekniğin olmadığı karanlık bir dönemde gerçekleşmiş olduğundan, 1918 grip pandemisinde ilk hastaların hangi coğrafyadan olduğu spekülatif bir konu olagelmıştır. Fakat günümüzde, pandeminin Asya ya da Rusya'da başladığına dair görüşler kanıt yetersizliğinden ötürü gözden düşmüş ve belgelerin işaret ettiği ABD, 1918 gribinin ortaya çıktığı yer olarak genel kabul görmüştür. *Belgelenen ilk* vakalar 11

Mart 1918'den itibaren ABD'deki (Kansas) askerî üslerde gerçekleşmiştir (22–24). Ardından özellikle Doğu ABD'de respiratuvar hastalık vakalarında hızlı bir artış kaydedilmiştir. Ne var ki, belirtildiği üzere ABD, varsayımlar arasından en delillerle desteklenebilir ve böylece en öne çıkan varsayımdır; ilk resmi vakalar Kansas'ta görülmüş olsa da, örneğin, virüs ABD'ye Çin'den gelen göçmen işçiler tarafından taşınmış olabilir (25,26). Dolayısıyla, 1918 pandemisinin sorumlu virüsün tam nerede ve ne zaman ortaya çıktığını kesin olarak söylemek mümkün değildir ve hiçbir zaman da mümkün olmayabilir (22).

Bugün pandemiden sorumlu virüsün, virülansı olağandışı yüksek bir İnfluenza A(H1N1) suşu olduğu anlaşılmıştır (25,27). Ancak virüsün coğrafi kökeni gibi hayvani kökeni de hala kesin değildir ve tartışılmalıdır: Kimi kez türlerarası bariyeri aşarak kuşlardan direkt domuz ve insanlara geçen kuş kökenli bir virüs olduğu, kimi kez ise farklı virüsler arasında genetik karışım sonucunda ortaya çıktığı öne sürülmüştür (28). Seksenlerde virüsü bulmanın ve yeniden üretmenin buna değmeyecek kadar tehlikeli olduğu düşünülmüşse de, DNA ve RNA'yı anlamayı olanaklı kılan teknolojik gelişmelerin ardından, korkulardansa virüsü inceleme isteği daha ağır basmıştır (29). Alaska'nın donmuş topraklarında gömülü bulunan ve böylece dokuları korunmuş olan kurbanlar gibi, 1918 pandemisi kurbanlarından alınan örneklerden virüse ait genetik materyal izole edilmiştir. Bu materyal incelenerek, 1997–2005 yıllarında virüsün genetik dizilimi çözümlenmiştir (15,28). Elde edilen sonuçlar virüsün kuş kökenli olduğunu ve pandeminin gerçekleşmesinden bir süre önce insana geçtiğini düşündürmüş, virüsün genetik karışımdan değil, kuş kökenli bir virüsün insana doğrudan adaptasyonundan doğduğu öne sürülmüştür (30,31). 2009 yılında ise bilakis, bir kuş virüsünün insana doğrudan adaptasyonu yerine, kuş virüsleri ile önceden insan ve domuzlarda sirkülasyon halindeki diğer virüsler arasındaki genetik karışım sonucu ortaya çıktığı iddia edilmiştir. Nitekim 1957 ve 1968 pandemilerinden sorumlu virüslerin kuş ve mevcut insan virüsleri arasındaki genetik karışımdan doğduğu bilinmektedir (32). Ancak kuş kökenli virüslerin insan ve domuzları enfekte etmek üzere geçirdiği mutasyonlara

dair kısmen bilgi sahibi olunsa da, bu mutasyonları yönlendiren evrimsel ve çevresel faktörler tamamen çözülememiştir. Bu nedenle 1918 virüsünün ortaya çıktığı konağın kuş mu, domuz mu, yoksa henüz belirlenmemiş başka bir hayvan mı olduğuna dair kesin bir sonuca varılamamıştır. Yakın geçmişte ise, 1918 A(H1N1) virüsü ile DSÖ tarafından 21. yüzyılın ilk grip pandemisi ilan edilen, 200.000'i aşkın laboratuvar onaylı vakanın bildirildiği 2009 pandeminden sorumlu domuz kökenli A(H1N1) suşu arasında genetik benzerlikler gözlemlenmiştir (33–35). Güncel 2009 “domuz gribi” pandemisine nazaran, İnfluenza A(H1N1) suşları insanlar için hala büyük tehlike arz etmektedir.

1918 pandemisinin başlangıcı, baharda (Mart) ABD’de başlayıp yaza dek süren ilk dalga, pek az dikkat çekmiştir (36). Bunun en önemli nedeni bu dönemde hastalığın hafif seyretmiş ve dolayısıyla düşük mortaliteye yol açmış olmasıdır (15,18). Hafif semptomatolojisinin ve düşük ölüm oranının yanı sıra, gribin bildirimi zorunlu bir hastalık olmaması, ilk dalgaya dair verileri oldukça sınırlamıştır. Sağlık kurumlarında kayıtlara geçen yalnızca ölümle sonuçlanan vakalar olmuş, bunların çoğunda da ölüm nedeni pnömoni olarak belirtilmiştir. O dönemde (penisilin ve sülfonamidlerin ortaya çıkışından önce) kış ve bahar aylarında pnömoniden ölmek kuşku çekmeyecek kadar doğal olduğundan, ve ayrıca 1918’in ilk aylarında gündem gripten ziyade Wilson prensipleri, sürmekte olan I. Dünya Savaşı, Rusya’nın savaştan çekilmesi gibi diğer gelişmelerle meşgul bulunduğundan, 1918 pandemisinin bu ilk dalgası pek ciddiye alınmamış ve gelmekte olan esas epizot, sonbahardaki aşırı virülen ikinci dalga, öngörülemez ve tedbirle karşılanamamıştır (36,37).

Birinci Dünya Savaşı (1918) sırasında Atlas Okyanusu’nda askerî nakliye gemileri üzerinden gerçekleşen yoğun insan trafiği, pandeminin dünyada çok hızlı bir biçimde yayılmasını sağlamıştır (15). Virüs askerler aracılığıyla bir anakaradan bir diğerine, kıtalarda ülkeden ülkeye ve ülkelerde kamptan kampa ve bu noktalardan da sivil halka ulaşarak kentten kente taşınmıştır. Özellikle Müttefikler’in (İtilaf Devletleri’nin) Avrupa, Amerika ve Afrika kıtalarındaki başlıca asker tahliye ve nakliye noktaları olan Brest (Fransa) ve Boston (ABD) ve Freetown

(Sierra Leone) limanlarının, çok şiddetli ikinci dalganın bu üç kıtaya giriş ve yayılışında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (11,25). Bunlardan Kuzeybatı Fransa’daki Brest, Atlantik üzerinden gelen 1 milyona yakın Amerikan askerinin Avrupa anakarasına ayak bastığı ana limandı (18,38). Birinci dalganın aksine çok yüksek mortaliteli olan, katastrofik 1918 pandemisinin nüvesini teşkil eden ikinci dalgaya dair ilk *resmi* vakalar, 22 Ağustos 1918 tarihinde Brest’te kaydedilmiştir: “Pandeminin ikinci dalgasına ait ilk vakalar, askerlerin Avrupa’ya giriş noktası olan Brest’ten bildirildi...” (38–40). İkinci dalga burada askerlerin konakladığı geçici kamplarda yayıldıktan sonra haftalar içinde Fransa genelinde, sonra Fransa’nın Lüksemburg ve Almanya gibi komşularında ve nihayet Avrupa genelinde yayılmıştır. Avrupa ülkelerini doğuya doğru taramaya devam ederek karadan Asya’ya ulaşmıştır (15,38). Aynı esnada Brest’ten Boston limanına asker nakleden gemiler, yüksek virülanslı hale gelmiş olan virüsü geri Amerika kıtasına taşımıştır (18,25). Ağustos ayının son haftasında, Boston’daki donanma personeli arasında görülen grip vakaları medyada yer almış ve 26 denizcinin öldüğü bildirilmiştir. Sonrasında salgın öyle hızlı yayılmıştır ki iki hafta içinde 2.000 kişi gribe yakalanmış, 23 Eylül itibarıyla 20.000 asker enfekte olmuş, Ekim itibarıyla 12.000 asker ölmüştür (38,41,42). Haziran–Ağustos dönemini gripsiz geçirmiş olan ABD’de virüs, bu dönemde doğu yakasında peş peşe Boston, New York, Philadelphia, Baltimore gibi metropollerini sarmış, ardından kara ve demir yolları üzerinden hızla iç kesimler boyunca ilerleyerek ülkenin batı kıyısına ulaşmıştır (18). Henüz Aralık itibarıyla ABD genelinde 20 milyon insan –o dönemki ABD nüfusunun neredeyse beşte biri– enfekte olmuş, bunlardan 450.000’i ölmüştür (38). 1918, yirminci yüzyıl boyunca ABD nüfusunun azaldığı tek yıl olmuştur (43).

Kuzey Amerika kıtasındaki yayılım ABD’den aynı zamanda kuzeye çıkarak Kanada’yı ve güneye inerek Meksika’yı kapsamına alırken, aynı araçlar (askerî nakliyat) sayesinde Freetown limanından Afrika’ya giren ikinci dalga, bu kıtada da benzer biçimde her yönde, kentten kente yayılmıştır. Böylece, savaşın kimi ülkeler için sona erdiği, kimileri için son haftalarına girdiği bir dönemde, sivil halk için cepheler-

deki uzak düşmanın yerini her an solunan havadaki virüs almıştır. *Pandemi süresince 1918 yılı dünya nüfusunun neredeyse üçte biri –yaklaşık 500 milyon kişi– bu aşırı virülan virüsle enfekte olmuştur* (14,44). Yüksek morbidite sonucunda şehirlerde hem sağlık, eğitim, iletişim, toplu taşıma gibi kamusal hizmet sistemlerinde, hem de özel ticari kuruluşlarda ve endüstride ciddi bir personel açığı baş göstermiştir. 26 Aralık 1919 tarihli Vakit gazetesinde İstanbul için bildirildiği gibi, adeta “daireler, şirketler, mağazalar adamsız kalmıştır” (45). Örneğin ABD’de polis, postacı, temizlik işçisi ve itfaiyeci gibi meslek gruplarında, çalışanların en az dörtte biri hastalanarak iş göremez hale gelmiştir. Hastaneler (Nisan 2020 itibarıyla COVID-19 pandemisinde de olduğu üzere) kapasitelerinin çok üzerinde bir hasta sayısı başa çıkmak zorunda kalırken, savaş nedeniyle kamplarda görev alarak sayısı zaten azalmış bulunan sağlık personeli açığı daha da artmış, yayın organlarından özellikle gönüllü hemşire ve hastabakıcılar için çağrılarda bulunulmuştur. İşgücü açığı birçok iş kolunda daha etkisini derinden hissettirmiştir (46,47).

Patogenez, Mortalite, Mutasyon ve Virülan

1918 sonbaharında başlayan ikinci dalga, hem ilk dalga gibi çok bulaşıcı hem de çok daha ölümcül seyretmiştir. *Yirmi–40 yaş grubu* başta olmak üzere, her yaş grubundan daha fazla sayıda insanda – vakaların %10–15’inde– pnömokok, streptokok ve stafilokok gibi patojenlerden kaynaklanan sekonder bakteriyel pnömoni gelişmiştir (25,48). 15–34 yaş grubu için grip ve pnömoniden ölüm oranı bir önceki yıla göre 20 kat fazla olmuştur. Daha küçük bir yüzdede, masif akut pulmoner hemoraji ve pulmoner ödemle hızla ölüme götüren, şiddetli bir viral pnömoni gelişmiştir (25,49). Antibiyotikler, antiviraller ve mekanik ventilasyon henüz kliniğe girmemiş olduğundan, pnömoniyeye bağlı solunum yetmezliğinin üstesinden gelinebilmiştir (49,50).

Yüksek ölüm oranlarının yanı sıra, ikinci (ve kısmen de üçüncü) dalga sırasında ağır vakalarda “grip”ten beklenmeyecek kadar şiddetli, grip için emsalsiz semptom ve komplikasyonlar kaydedilmiştir (29,51). Hafif vakalarda semptomlar (ağrılar, ateş, öksürük) 3–5 gün içinde zirve yapmış, 8–10 gün içinde gerilemiştir (29,52). Ağır vakalarda ise,

çok şiddetli baş–beden ağrıları ve yüksek ateş görülmüş, viral/sekonder bakteriyel (bronko)pnömoni nedenli akciğer iflasi sonucunda hipoksi ve siyanoz gelişmiş, buna kanlı öksürük ve burun, ağız, kulak gibi açıklıklardan olmak üzere başka hemorajiler eşlik etmiştir. 1918 “İspanyol gribi”nde görülen ve hastaya mavi–mor renk veren bu karakteristik siyanoz hali, bu rengi tanımlamak için çoğu kez çiçekleri benzer renkteki bir bitkinin ismiyle birlikte, “hel-yotrop siyanoz” biçiminde ifade edilmiştir (53–55). Ölüm genellikle, bugün en ağır COVID-19 vakaları için bildirildiği gibi, akciğerlerin sıvıyla dolmasından, hastaların kendi vücut sıvılarında boğulmasıyla gerçekleşmiştir.

1918 pandemisinde ölüm oranları, çocuk ve yaşlılarda yükselen olağan grip mortalite grafiklerinden farklı, sıradışı bir grafik çizmiştir: Çok küçük çocuklarda yüksek olan mortalite, yaşla birlikte önce azalarak sonra tekrar artmış, otuz yaş dolaylarında zirve yapmış, ardından yaşla birlikte tekrar düşüş ve yükselişe geçmiştir. Bir diğer deyişle, 1918 pandemisinin mortalite grafiği, U şeklindeki tipik grip mortalitesi grafiği yerine, W şeklinde bir görünüm arz etmiştir. Böylece, 1918’de grip/pnömoni nedenli ölümlerin yaklaşık yarısı 20–40 yaş grubunda gerçekleşmiştir (56). Bunun nedenini anlamaya yönelik genetik araştırmalar 1918 virüsünün hızlı viral replikasyona, yanı sıra bağışıklık sistemi atak bu yaş grubunda hastalık halini daha da ağırlaştıracak kadar şiddetli bir immün ve enflamatuvar cevaba (hipersitokinemi gibi immünopatolojik bir reaksiyonla akciğerlerin sıvıyla dolmasına) yol açabilecek bir gen dizilimi olduğunu göstermiştir (29,57,58). Kıyaslanacak olursa, yine 1918 pandemisinde 65 yaş altındakiler ölümlerin %99’unu, 1957 ve 1968 pandemilerinde ise sırasıyla, yalnızca %36 ve %48’lik kısmını teşkil etmiştir. Gençlerin en çok etkilenen grup olarak öne çıktığı bu mortalite karakteristiği 1918 pandemisini tarihte “eşsiz” bir grip pandemisi kılarken, üretken ve çalışan bireyleri öldürmesi salgının demografik ve ekonomik etkilerini ağırlaştırmıştır. (29,59).

1918 pandemisinde toplam küresel mortaliteye dair hassas tahminler öne sürmek güçtür. Pandemi henüz sürmekteyken (1918 Aralık sonu itibarıyla) dünya geneli için 6 milyon civarında tahmin edilen

ölü sayısı, 1920'lerde 22 milyon civarında hesaplanmış, 1990'larda ortalama 32 milyon olarak güncellenmiş, 2000'lere ait çalışmalarda ise 40–100 milyon aralığında tahmin edilmiştir (60,61). Bu sayı, yaklaşık 500 milyon kişinin enfekte olduğu göz önüne alındığında (12,14,29,44), %8–%20 aralığında bir vaka ölüm oranı anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, ülke-spesifik olarak incelendiğinde mortalite ve vaka ölüm oranı gelişmiş ülkeler için çok daha düşük, az gelişmiş ülkeler için ise çok daha yüksektir. Örneğin pandemi sırasında yaklaşık 25 milyon kişinin hastalandığı ABD için, grip-pnömoni nedenli mortalite %0,6, vaka ölüm oranı %2,5 civarındadır.

“İspanyol gribi”nin mortalitesi, total zayıfta en yakın rakipleri olan çiçek ya da vebanın mortalitesiyle kıyaslanabilir; ancak toplam süre göz önünde bulundurulmalıdır. Çiçek, tarihe karışana dek yalnızca 20. yüzyılda yüz milyonlarca can almışsa da, bunu onlarca yılda yapmıştır; aynı tarihte veba için de geçerlidir (62). Bir pandemi suretindeki İspanyol gribi ise, 40 ila 100 milyon ölüme bir yıl gibi kısa bir sürede, özellikle ölümcül ikinci ve üçüncü dalgalar esas alınacak olursa aylar içinde ulaşmıştır. Buradan hareketle mikroorganizmaların kendileri yerine eserleri kıyaslanacak olursa, diğer deyişle, bu patojenlerin virülansları³ yerine yarattıkları pandemilerin (öldürdükleri insan sayısı / sürdürdükleri ay sayısı) oranları karşılaştırıldığında, 1918 pandemisi *de facto* kayıtlı tarihteki en ölümcül pandemi olacaktır.

1918 KISSASINDAN 2019 PANDEMİSİNE HİSSELER

Çin, egzotik hayvanlarla yakın temas ve zoonotik viral enfeksiyon

COVID-19 pandemisi dahil tarihte insan respiratuvar dokularını tutan virüslerin yol açtığı pandemiler incelendiğinde, bunların çoğu için geçerli iki ortak özellik görülmektedir: (i) Çin'de (Güneydoğu Asya'da) başlamış ve dünyaya bu bölgeden yayılmış olmaları, (ii) etkenlerinin aslında hayvan kökenli virüsler olması. Her ikisi de Çin'de başlamış olan 1957

Asya gribi ve 1968 Hong Kong gribi pandemilerinde etkenin sırasıyla kuş kökenli grip virüslerinden genetik materyal içeren İnfluenza A(H2N2) ve İnfluenza A(H3N2) suşları olduğu bilinmektedir. Ayrıca, çok daha yakın bir tarihte, 2002–2004 döneminde, yine Çin'de başlamış ve bu kez bir grip virüsü değil zoonotik bir koronavirüs suşundan (SARS-CoV-1) kaynaklanmış olan SARS salgını yaşanmıştır. Böylece 1950'lerden bu yana kaydedilmiş dört respiratuvar pandemi ve majör epidemi içinde yalnızca 2009 A(H1N1) “domuz gribi” pandemisi Çin'de başlamıştır. Ne var ki o pandemide de etken –adında geçtiği üzere– zoonotik bir virüs olmuştur.

Yabani su kuşlarının tüm grip virüsleri için doğal rezervuar teşkil ettiği bilinmektedir. Bugün “kuş gribi,” dünya genelindeki kuşlarda bulunan grip virüslerinin yol açtığı enfeksiyonu tanımlamaktadır. İnfluenza A virüslerinden H5 ve H7 alt tiplerinin yüksek patojeniteli olabildiği bilinmekte olup A(H5N1) alt tipinin tavuk, ördek ve hindi gibi evcil kuşlarda şiddetli hastalığa ve ölüme neden olduğu görülmüştür. 1997'ye kadar kuş gribinin insanlara bulaşma olasılığının çok düşük olduğu düşünülmüşse de, bu tarihten itibaren bazı kuş kökenli suşlarla enfekte olan insanlara dair vakalar dokümanite edilmiştir. Bu vakaların çoğu enfekte kümes hayvanıyla ya da enfekte kuşların kanı–dışkısı ile kontamine yüzeylerle temastan kaynaklanmıştır ki (31,63), halihazırdaki pandemiden sorumlu SARS-CoV-2'nin de damlacık enfeksiyonuyla olduğu kadar kontamine yüzeylerle temastan (kontamine ellerle ağız, burun ve göze temas) ileri geldiği belirtilmektedir.

İnsanların patojenitesi yüksek kuş gribi virüsü A(H5N1) ile enfekte olduğu 1997 salgını Hong Kong'ta ortaya çıkmış, enfekte olan tavukları %70–100 oranında öldürmüştür. Aynı yılın sonuna kadar 18 kişide enfeksiyon kaydedilmiştir (64–66). 2003 ve 2004 yıllarında Asya'daki kümes hayvanlarında A(H5N1) salgınları görülmüş, Vietnam ve Tayland'da en az 23 kişi bu virüsle enfeksiyona bağlı komplikasyonlardan ölmüştür. 2003'te Hollanda'daki tavuk çiftliklerinde patojenitesi yüksek bir A(H7N7) salgını gerçekleşmiş, 89 kişi enfekte ol-

3 Virülans üzerinden bir karşılaştırma yapılacak olursa, insanlarda enfeksiyona yol açtığı bilinen virüsler arasında en ölümcül virüs >%98 ölüm oranı ile kuduz virüsü olacaktır.

muş, bunlardan biri pnömoniden ölmüştür. 2004'te Kanada'daki kümes hayvanlarında A(H7N3) salgını baş göstermiş ve bir kişide buna bağlı A(H7N3) enfeksiyonu kaydedilmiş, aynı yıl New York'ta bir hastada A(H7N2) enfeksiyonu tespit edilmiştir. Türkiye'de ilk A(H5N1) vakaları ülkenin batısındaki ticari tavuk çiftliklerinde görülmüş, Aralık 2005'te doğudaki bölgelerden insanlara ait vakalar bildirilmiştir. Bu vakalar, hasta ya da ölü kümes hayvanlarıyla yakın temasta bulunan 15 yaş altı çocuklara aittir (64). Filogenetik araştırmalar, aşırı virülen 1918 virüsünün de memelilere adapte olmuş grip virüsleri arasında en "kuş virüsü karakterli" virüs olduğunu göstermiştir (67).

Tüm bu vakalar, doğru viral mutasyonların ve (ya) virüslerarası genetik karışımların gerçekleşmesi halinde, hayvanlarla temastan kapılan virüslerin insanlar arasında epidemik ya da pandemik çapta enfeksiyona yol açabileceğine işaret etmektedir. Nitekim bu ihtimal küresel sağlık otoriteleri tarafından grip özelinde çoktandır dikkate alınmıştır. DSÖ 1999 yılında olası grip pandemilerine karşı yayımlanmış olduğu pandemi hazırlık planını, 1997, 2003 ve 2004 yıllarında insanlarda enfeksiyona yol açan kuş kökenli A(H5N1) alt tipi gibi uzun süredir mevcut ve pandemi potansiyeline sahip virüsler ve ayrıca 2004'te Kanadada kümes hayvanlarında salgınlara yol açan A(H7N3) gibi birden ortaya çıkabilecek virüsler gibi yeni realiteleri göz önüne alarak, 2005 yılında revize etmiştir (68,69).

Grip virüslerine dair bu hikaye, bugün koronavirüsler için aynen tekerrür etmektedir. SARS-CoV-2'nin doğrudan yarasalardaki koronavirüslerden olduğu ya da pangolin gibi aracı konaklarda evrildikten sonra insana geçtiği, bu geçiş ve müteakip (halihazırdaki) pandemiye ise bu hayvanların gıda vs. olarak kullanımının yol açtığı öne sürülmüştür. Çin'in Wuhan kentindeki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı, Aralık 2019'daki ilk vakaların çoğunun bu pazarla bağlantılı insanlar oluşuna nazaran, COVID-19 pandemisinin başladığı yer olarak gösterilmiştir. Kapatılmasından önce bu pazarda deniz ürünlerinin yanı sıra şu hayvanların/etlerin satıldığı bildirilmiştir: misk kedisi, pangolin, semender, porsuk, su samuru, tavus kuşu, koala, kurt, köpek, eşek, fare, yılan, domuz, kirpi (70-72). COVID-19 pandemisi için öne

Görsel 1. Çin'de hayvan pazarları (k. 72).



A) Wuhan'daki kapatılmış bulunan Huanan Deniz Ürünleri Pazarı (Ocak 2020). B) Dandong'ta bir diğer benzer pazarın güneş görmeyen, ıslak, sıkışık iç mekanı (Ağustos 2017). C) Şanghay'da bir pazarda bir kafese sığdırılmış birçok tavuğun üzerinde ördekler. Ördeklerden biri tavukların üstüne akmış görünen dışkısı içinde yatıyor.

sürülen bu muhtemel sıfır noktası (Huanan Pazarı) ve zoonotik bulaş şekli (yarasadan insana), şayet doğru ise, yukarıda değinilen geçmiş pandemik tecrübelerle nazaran şaşırtıcı olmazdı. Başta yarasa gibi memeliler olmak üzere tüketilen diğer egzotik hayvanların SARSr-CoV türü koronavirüs suşlarının doğal rezervuarı olması nedeniyle, Çinlilerin bu son derece gayrüseçici menülerinin tehlike arz ettiği literatürde

Görsel 2. Endonezya'da bir hayvan pazarı (Şubat 2020) (k. 103).



A) SARS-CoV-2 dahil birçok virüsün doğal rezervuarı kabul edilen yarasalar, gıda olarak tüketim için satıcı tarafından çıplak elle tezgaha diziliyor. B) Muhtemelen üzerinde hayvan kesilen, emdiği kanla kararmış bir kütük, yanındaki satırla birlikte, türlü hayvan leşinin ve kanının iç içe geçtiği tezgahın üstünde duruyor. Açıklanan yılanın başındaki kişi hem ortama hem cep telefonuna dokunuyor. Yılanın hemen yanında postlu, iri bir tür kemirgene benzeyen bir diğer hayvanın ölüsü uzanıyor. Seyircilerden biri bu ortamda kullandığı eliyle bir bardağı ağızlığından tutuyor.

çok daha evvelce öngörülmüştür. Amerikan Mikrobiyoloji Derneği'nin yayın organı olan *Clinical Microbiology Reviews*'ta 2007 yılında yayımlanmış olan bir makalede (73), spesifik olarak Çin yemek tercih ve pratiklerinin her an patlayabilecek (bir pandeminin patlak vermesine yol açabilecek) bir "saatli bomba" teşkil ettiği, isabetle belirtilmiştir. 2020 itibarıyla o bomba patlamış görünmektedir.

COVID-19 pandemisi sürecinde, ilk vakalardan (Aralık 2019) bu yana (5 Nisan 2020) dört ay içinde, dünya genelinde >1,2 milyon kişi enfekte olmuş ve >60 bin kişi yaşamını yitirmiştir (74). Respiratuvar pandemiler için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilen 1918 grip pandemisinde ise 1 yıldan kısa sürede yaklaşık 500 milyon insan enfekte olmuş ve 100 milyona yakın insan hayatını kaybetmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 pandemisi sürmektedir ve SARS-CoV-2'nin de gelecek haftalarda daha çok (ya da az) enfeksiyöz/virulan hale gelme ihti-

mali hala mevcuttur. Nitekim 1918 pandemisi de ilk aylarında (ilk dalga sırasında) çok daha yumuşak bir semptomatoloji sergilemiştir. Ayrıca yüzyıl öncesine kıyasla; global transport ve ticaret hacminin ve haritasının bugün çok daha gelişkin olduğu, dünya nüfusunun 1,8 milyardan 7,8 milyara çıkmış bulunduğu, ve bu nüfusun artık yarıdan fazlasının şehirlerde, sıkışık megakentlerde yaşamakta olduğu vd. modern realiteler de göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde dünya, son dekatlarda küresel salgınlarının (grip, SARS, MERS, COVID) giderek sıklaşmasından da anlaşılabilceği üzere, respiratuvar virüsler için mükemmel bir ortamdır.

Sosyal İzolasyon ve Viral Mutasyon

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından çeşitli kanallarla yinelenen sosyal izolasyon ("Hayat eve sığar" vd.) çağrısı, oldukça yerinde bir çağrıdır. Nitekim izolasyon, yeterince erken ve ciddiyetle uygulandığında emsalsiz 1918 pandemisinde dahi işe yaramıştır. Örneğin dış dünyadan izole olmayı başaran Amerikan Samoası pandemiyi hiç vakasız atlattırken, bu uygulamaya gitmeyen birkaç kilometre uzağındaki Batı Samoada nüfusun %22-23'ü gripten ölmüştür (75). Yine halihazırdaki COVID-19 pandemisinde de, sokağa çıkma kısıtlamalarının son derece sert cezai yaptırımlarla uygulanmış olduğu Çin'de yayılım durmuş görünmekteyken, pandeminin uzun süre önemsenmediği, insanların futbol maçları gibi aktiviteler için bir araya gelmeye devam etmiş olduğu İtalya ve İspanya'da vaka sayısı orijin ülke olan Çin'deki vaka sayısını (on binlerce kişiyle) geçmiştir. Başlangıçta Başkan Trump'ın pandemiyi yıllık olağan grip salgınları ile bir tutmuş ve hiçbir izolasyon çağrısında bulunmamış olduğu ABD'de ise vakası sayısı halihazırda İtalya, İspanya ve Çin vaka sayılarının toplamını aşmış bulunmaktadır.

Fakat (sosyal) izolasyon viral yayılımının olmamasını/durmasını sağlayabileceği gibi yavaşlamasını da sağlayabilir ki bu da oldukça değerlidir. Yayılımın yavaşlaması, hastanelerin ve yoğun bakım ünitelerinin hastalarla birden dolmamasını ve kaynak tüketiminde tıbbi tedarikçilerin üstesinden geleme-yeceği kadar sarp bir artış olmamasını sağlayacağından, ulusal sağlık sistemleri üzerindeki ekstra yükü kırarak, hafifletecektir. Fakat, enteresan ve dikkate

değer bir diğer husus, yayılımı yavaşlatmanın, yani kişilerin olabildiğince geç hastalanmasını sağlamanın getirebileceği virolojik ve patolojik avantajlar olabilir: Virüsler genetik karışım ve mutasyon gibi mekanizmalarla değişime her zaman açık, hatta tabii patojenlerdir. Örneğin grip virüslerinin geliştirilen tüm grip aşılara rağmen her kış olağan salgınlara yol açmayı başarabilmesinin altında, geçirdikleri bu daimi değişim yatmaktadır (76–79). Öyle ki, yine örneğin İnfluenza A(H3N2) alt tipi 1968’de insanlar arasında sirkülasyona girdiğinden bu yana, grip aşılarının A(H3N2) bileşeni, virüsün geçirdiği evrim göre aşının etkisini koruyabilmek için neredeyse otuz kez güncellenmiştir (80). Fakat geçirdiği mutasyonlar her zaman virüsün lehine, ya da en azından insanların aleyhine olmayabilmektedir. 1918 pandemisinde, salgından kaçabildiğince kaçmak da başlı başına faydalı olmuş görünmektedir. 1918’e ait epidemiyolojik verilere göre bir kişi kötü prognozlu ikinci dalga sırasında ne kadar geç hasta olursa, hastalığın daha hafif seyretme olasılığı ve dolayısıyla kişinin sağkalım şansı o kadar artmıştır. Üstelik bu bulgu, ikinci dalganın ne kadar geç vurduğuna göre hem bölgeler arasında, hem de aynı bölgedeki bireyler arasında geçerlidir. Öyle ki salgının daha geç ulaştığı şehirler ilk ulaştıklarına göre, aynı şehirde daha geç hastalanan bireyler ilk hastalananlara göre daha az zarar görmüştür. Bir şehirde salgın başladıktan 4 gün sonra hastalanan birinin akut respiratuvar distres sendromu ile sonuçlanan viral pnömoni geliştirme ihtimali, 4 hafta sonra hastalananlardan fazla olmuştur. ABD’de salgının daha geç vurduğu batı yakasındaki şehirler doğu yakasındakilere göre daha düşük mortalite sergilemiş, karantina gibi önlemlerle ikinci dalgadan 1919’a kadar kaçabilen Avustralya ise gelişmiş ülkeler arasında en düşük ölüm oranına sahip ülke olmuştur. 1918 pandemisine dair en kapsamlı ve sağlam kaynaklardan birini teşkil eden gerek sivil gerek askerî ABD istatistikleri, söz konusu trendi açıkça yansıtmaktadır: En büyük yirmi Amerikan kışlası incelendiğinde, pandemiden en erken etkilenen beş kışlada hasta askerlerin yaklaşık %20’sinde pnömoni gelişmiştir ve bunların %37,3’ü ölmüştür. En geç –yani ortalama 3 hafta sonra– etkilenen beş kışlada ise, grip hastalarının yalnızca %7,1’inde pnömoni gelişmiş

ve pnömoni geliştirenlerin yalnızca %17,8’i ölmüştür. Her bir kışladaki askerler arasında da aynı motif gözlemlenmiştir; her kışlada gribin ilk kurbanları daha sonra hastalanan askerlere göre daha yüksek ölüm oranları sergilemiştir (75).

Bu olguyu açıklamak için öne sürülen tezlerden biri, sağlık çalışanları bir hastalığı öğrendikçe o hastalara verilen tıbbi desteğin geliştiğidir. Ancak epidemik hastalıklarda aksine, bir bölgede bir salgın alevlendikçe sağlık sisteminin verimi düşecektir; hastaneler dolacağından, doktor ve hemşirelerin iş yükü artacağından ve kendileri de hastalanacağından, sonraki kurbanlara ilk vakalara göre gittikçe daha az tıbbi ilgi ve destek sağlanabilecektir. (Nitekim bildirilenlere göre, COVID-19 salgını bölgede ilerledikçe hazırlıksız yakalanmış olan İtalya’da da böyle olmuştur.) Bir ikinci tez, salgınlardan öncelikle kolay incinir grupların etkilendiğidir ki bu da kolayca çürütülebilir. Bu tezin geçerli olabilmesi için 1918’de batı yakasındaki Amerikalıların doğu yakasındakilere, Amerikalı ve Avrupalıların Avustralyalılardan daha “kolay incinir” olduğunu kabul etmek gerekecektir. Virüsün doğasıyla ilgili, daha makul bir üçüncü tez ise, virüsün pandeminin zirvesinde de mutasyon geçirmeye devam ettiği, böylece ikinci dalga sırasında insandan insana geçerken giderek daha az virülan bir hal aldığıdır (75). Bu sav, pandeminin mezkûr üç dalgalı seyriyle de bağdaşmaktadır: halim bir ilk dalga, ardından virüsün evrilerek aşırı virülan hale gelmiş olduğu yıkıcı ikinci dalga, ve nihayet (kimi bölgelerde) virülansça yine daha mutedil, artçı nitelikte bir üçüncü dalga.

SARS-CoV-2 mutasyonlarının ne yönde olacağı öngörülemez olmakla birlikte, 1918 pandemisinde ikinci dalganın sonlarına doğru kaydedilen bu süreç gibi, virülansının azalması ve klinik açıdan daha hafif bir “COVID-19” tablosuna yol açar hale gelmesi de ihtimaller arasındadır. Dolayısıyla hem bu gibi virolojik faktörler bakımından, hem de ulusal sağlık sisteminin çok hızlı bir yayılım karşısında birden aşırı yüklenerek çökmemesi açısından, sosyal izolasyona uyulması son derece önemlidir. Tarihte türlü salgınlarda tecrübe edildiği üzere, bireysel olarak uygulanacak kişisel hijyen ile kolektif olarak uygulanacak sosyal izolasyon, COVID-19 pandemisinde de *en önemli* iki preventif tedbirdir.

Gayrisihhi Koşullar ve Viral Mutasyon/ Transmisyon

Hiyjen ve izolasyonun tersi, yani çok sayıda insanın (ve de hayvanın) gayrisihhi koşullarda burun buruna bulunmasının neticesi ise 1918 pandemisi kadar katastrofik olabilecek salgınlardır. Nitekim 1918'de kayıtlı tarihteki en virülan İnfluenza A suşu nasıl ortaya çıkmıştır? Birinci Dünya Savaşı'nın savaş ABD'nin de katıldığı bu son senesinde, milyonlarca asker çok kalabalık, asgari sıhhi standartların çok altında, ve de domuz, tavuk, ördek gibi birçok canlı erzakla (viral rezervuar hayvanat) iç içe kamp, cephe ve gemilerde bir araya gelmek durumunda kalmıştır (15). Bu kümelenme, 1918 virüsünün aşırı virülan hale gelişiyle sonuçlanacak bir mutasyonu –ya da gerek hayvanlarla gerek insanlarla uzun süreli yakın temas sonucunda bir genetik karışım sürecini– tetiklemiş ve kolaylaştırmış olabilir. Nitekim, belirtildiği üzere, bu ekolojik çıkarımları destekler biçimde çağdaş (filo)genetik araştırmalar da 1918 virüsünün kuvvetle muhtemel zoonotik (kuş kökenli) olduğuna işaret etmiştir. 1918'de söz konusu askerler Avrupa, Amerika, Asya, Afrika ve Avustralya'dan, kısacası dünyanın dört bir yanından (her tür mikrobiyotadan) gelmiş ve buralarda toplanmıştır. Kalitesiz yaşam koşulları; yığılma ve aşırı kalabalık; savaşın getirdiği fiziksel–ruhsal zorlanmalar, stres; solunum sistemini tahrip eden, tarihte ilk kez kullanılan kimyasal savaş gazları; yazın nemli ve sıcak hava; kötü ve yetersiz beslenme; söz konusu hayvanlarla sürekli, doğrudan temas gibi faktörler, virüsün mümkün ve kendi lehine olan her türlü değişimi geçirebilmesi için ideal bir ortam hazırlamıştır (25,81,82). Ki yine belirtildiği üzere, kronolojik olarak da aşırı virülan yeni suş ile enfekte ilk insanlar (ikinci dalganın ilk resmi vakaları), iki milyona yakın askerin dar bir mıntıkada çadır ve geçici tahta barakalarda konuşlandırılmış olduğu Kuzey Fransadan (Brest) bildirilmiştir.

Wuhan kentindeki türlü hayvanın satıldığı, satılmayı bekleyen canlı hayvanlar ile kesilen, derisi yüzülen vd. cesetlerin iç içe bulunduğu, havasız, rutubetli ve kalabalık Huanan Deniz Ürünleri Pazarı da (72,83), benzer koşulların geçerli olduğu diğer Güneydoğu Asya hayvan pazarları gibi, 1918'de Brest ve civarındaki askerî yerleşkelerden farklı,

hatta daha tehlikeli yerler gibi görünmektedir (bkz. Görsel 1, 2). Grip virüsleri özelinde söylenecek olursa; normalde kuş, domuz ya da diğer tür hayvanları enfekte eden İnfluenza A suşlarının –başta bu gibi ortamlarda– insan bedenine girmesiyle aynı konağı paylaşır hale gelen hayvan ve insan grip virüsleri arasında genetik karışım gerçekleşebildiği bilinmektedir (76,78). Farklı İnfluenza A alt tipleri arasındaki bu genetik materyal alışverişi, yeni melez suşların doğmasıyla sonuçlanmaktadır. İnsanların immün olmadığı yeni bir patojen olarak birden ortaya çıkan bu (zoonotik) virüsler, epidemilerin ötesinde (mezkûr 1957, 1968 ve 2009 pandemileri gibi) pandemilere neden olabilmektedir (77,79). Huanan Pazarı'nın COVID-19 pandemisinin sıfır noktası olduğu henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte, bu gibi yeme-içme, pazar vd. gelenekleri ile Çin, tarihte bu çalışmada anılanların dışında daha birçok respiratuvar salgın ile ilişkilendirilmiş, menşek olarak gösterilmiştir. Grip pandemileri bir yana, henüz 15 yıl kadar önce 2002–2004 döneminde yaşanmış olan SARS salgınından sorumlu koronavirüs SARS-CoV-1 de doğada yarasa, misk kedisi gibi hayvanlarda bulunmakta olup Çin pazarlarında satılan hayvanlarda izole edilmiştir (84). SARS salgını da dünyaya bu bölgeden yayılmış olup, SARS-CoV-1 de halihazırdaki pandemiden sorumlu SARS-CoV-2 gibi bir SARSr-CoV suşudur. Dolayısıyla epidemi ve pandemiler tarihinin gösterdiği sonuç, Çin'in ya "saatli bomba" olarak tasvir edilmiş olan bu gelenek ve pratiklerinden vazgeçmesi ya da bunların olası epidemiyolojik bedellerini baştan bertaraf edebilecek kadar güçlü sanitasyon ve sürveyans (anında tespit ve müdahale) sistemleri geliştirmesi gerektiğidir. Nisan 2020 itibarıyla, Çin'in sınırlarını aşmasını engelleyememiş olduğu COVID-19 salgınının bedelini Türkiye'deki, Avrupadaki, Amerika'daki insanlar, yaşlılar, sağlık sistemleri ödemektedir. Şenzen kentinde kedi ve köpek eti satışının yasaklandığı yönündeki güncel haberler (85), Çin'in bu konuda sorumluluk üstlenmeye başladığına dair olumlu, fakat henüz çok küçük gelişmelerdir.

Hayvan temas ve tüketimine odaklı, mantıklı teorilerin aksine, COVID-19'un isabetsiz bir biçimde mevsimle ilişkilendirildiği de olmuştur. Donald Trump ve çeşitli branşlardan tabipler de dahil olmak

üzere, kimi kişilerce medyada dile getirilmiş olan görüşlerden biri de COVID-19 pandemisinin –sıfır–2020 yazının gelmesiyle gerileyeceğidir. Bu tahmin olağan yıllık respiratuvar virüs (grip) salgınlarının kışın görülmesinden ve yazın gerilemesinden ileri gelmekte olsa gerektir. Ne var ki olağan grip salgınları için dahi bu durum sadece coğrafi orta kuşakta böyledir; örneğin mevsimsel sıcaklık değişiminin olmadığı (daim yaz) tropikal kuşakta grip virüsleri insanlar arasında yıl boyunca sirkülasyondadır (86,87). Yine belirtildiği üzere, bilinen en ölümcül küresel grip salgını (1918 pandemisinin ikinci dalgası) bir Ağustos ayında başlamıştır. Koronavirüs kaynaklı COVID-19 pandemisi özelinde ise, halihazırda güney yarımkürede yazdan yeni yeni güne geçildiği, buna karşın bu yarımküredeki ülkelerde de (ör. Avustralya, Arjantin, Şili) binlerce vaka kaydedilmekte olduğu unutulmamalıdır. Bununla birlikte kuzey yarımkürede 2020 yazı, alınan tedbirlerin netice vermeye başlaması ve böylece pandeminin gerilemeye başlaması umulan bir dönemdir.

Diğer Notlar

1918 virüsü ise yaz mevsiminde mutasyon geçirerek olağan gripten fatal pnömonilere yol açan bir patojen haline gelmiştir. Klinik çalışmalarda SARS-CoV-2 için de pandeminin başında gözlemlenen (“S tipi”) daha yüksek transmisyon ve replikasyon oranlarına sahip olabilecek daha agresif bir alt tipe (“L tipi”) evrildiği, fakat bu yeni alt tipin görülme sıklığının Ocak 2020’den itibaren azaldığı yönünde bildirimlerde bulunulmuştur (88). Gelecek haftalarda virüsün nasıl, ne yönde evrilmeye devam edeceği bilinmemektedir. Bununla birlikte, virüsün yeni konaklara erişimini engellemek pandeminin sürememesi demektir. Pandeminin süresini kısaltmak da viral mutasyon zincirini kısaltacağından ve böylece virülansı artırıcı türden mutasyon ihtimalini de azaltacağından sosyal izolasyonun önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Hayvanlardaki virüsler, insan bağışıklık sisteminin çok az tanıdığı ya da hiç tanımadığı çok çeşitli proteinler içermektedir (89). Bugün ve gelecekte, zoonotik virüslerin aşırı virülant ve enfeksiyöz olmayacağına dair hiçbir güvence yoktur. Dolayısıyla respiratuvar pandemiler gelişmiş ülkelerdeki ilgili

kurumlar ve DSÖ tarafından insanlığa ciddi zararlar verme potansiyeline sahip, müteyakkız olunması gereken fenomenler olarak görülmektedir. Bu teyakkuz temelinde küresel sürveyansı koordine etmek DSÖ’nün interpandemik dönemdeki görevleri arasındadır (90). Grip virüslerine karşı, pandemik potansiyele sahip virüsleri tespit ve takip etmek için DSÖ bünyesinde Küresel İnfluenza Sürveyansı ve Müdahale Sistemi oluşturulmuştur. Bu sistem birçok ülkedeki uzman laboratuvarlardan, DSÖ İşbirliği Merkezleri’nden, ayrıca DSÖ tarafından Ulusal İnfluenza Merkezi olarak tanınan kurumlardan meydana gelmektedir (89,91). Yakın geçmişe kadar bu kurumsal ağın Türkiye şubesi, hastanelerde grip tanısı almış hastalara ait numuneleri inceleyerek ülkede sirkülasyonda olan grip virüslerini tespit ve izole etmek gibi faaliyetleriyle Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı olmuştur. Halihazırdaki pandemi, bu gibi küresel sürveyans sistemlerinin koronavirüsler gibi öteki respiratuvar virüsleri de kapsamı gerektiğini göstermiştir. DSÖ gibi sağlık otoritelerinin tarihte grip virüsleri kaynaklı olası pandemilere karşı gösterdiği teyakkuz ve hazırlığı, öteki virüslerden kaynaklanabilecek salgınlara karşı da sergilemesi gerektiği anlaşılmıştır.

COVID-19’dan bir önceki respiratuvar pandemi olan 2009 A(H1N1) pandemisi sırasında, DSÖ’ye 27 Nisan 2009 itibarıyla 4 ülkeden 73 vaka, 10 Mayıs 2009 itibarıyla 29 ülkeden 4.379 vaka, 27 Mayıs 2009 itibarıyla 48 ülkeden 13.398 vaka bildirilmiştir (92–94). Haziran 2009’dan Ağustos 2010’a kadar *resmi olarak 14 ay süren* pandemi süresince dünya genelinde 200 milyon civarında insanın enfekte olduğu tahmin edilmiştir (95,96). Bu hız ve sınır tanımaz yayılım nedeniyle, bir pandemi başladıktan sonra organize olmak için geç kalınmış olacaktır; respiratuvar pandemilerle başa çıkmak için efektif planlar, stratejiler ve teşkilatlar, pandemi gelmeden önce oluşturulmuş olmalıdır.

İdari hazırlıklara değinilecek olursa, bir pandemi sırasında mücadele prosedürlerinin yurt çapında (merkezden en alt ve uzak birime kadar) aksaklıklar, karışıklıklar ve gecikmeler olmaksızın hayata geçirilebilmesi gereklidir. Bunun için ise, bu prosedürlerin önceden tanımlanmış ve tüm birimler arasındaki görev dağılımının belirlenmiş olması, ulusal (merkezi

hükümet) ve yerel birimler (belediyeler, şehir hastaneleri vd.) arasında iletişimin iyi işlemesi önemlidir (97,98). Pandemi halinde esas mücadele yerel birimlerde gerçekleşecektir, şu anda SARS-CoV-2 ile en canlı çarpışmanın her kentin kendi hastanelerinde, yoğun bakım ünitelerinde gerçekleşmekte olduğu gibi. Bir pandemi sırasında bir ülkenin ulusal sağlık teşkilatındaki rötör, iletişimsizlik ve organizasyonsuzluğun ne gibi sonuçlar doğurabileceği, COVID-19 pandemisinde İtalya örneğinde görülmüştür.

Tıbbi hazırlıklar bakımından ise, sürveyans çalışmaları yapmanın yanı sıra, aşı, ilaç ve tıbbi araç-gereç üretebilecek, böylece dışa bağımlılığı ve bu materyallerin ithalat yoluyla temininde yaşanabilecek bürokratik zaman kayıplarını ortadan kaldıracak yerli tıbbi teknoloji geliştirilmelidir. Nisan ayı itibarıyla COVID-19 pandemisinde maske, tanı kiti ve solunum cihazı gibi ekipmanın yerli ve hızlı üretiminin faydaları görülmektedir (99–101). Bununla birlikte aşı üretimi tıbbi teknolojinin ötesinde virolojik ve prosedürel birtakım karmaşıklıkları daha olan süreçlerdir. Geçmişte 2009 A(H1N1) pandemisinde de virüsün tanımlanması ile ilk aşılardan üretimi arasında geçen süre 5 ay olmuştur (102). Ki bu da yine, respiratuvar pandemilerde aşı gibi efektif bir çözüm geliştirilene dek pek çok kişinin yaşamının ülkelerin idari ve tıbbi hazırlık düzeyine bağlı olduğu anlamına gelmektedir.

Gerek tarihteki 1918 grip felaketinin gerekse halihazırdaki COVID-19 pandemisinin açıkça verdiği mesaj, en küçük patojenler arasında yer alan virüslerin, yol açabildikleri sonuçlara nazaran, asla küçümsenmemesi gerektiğidir.

KAYNAKLAR

1. Temel MK. Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 “İspanyol” Gribi. İstanbul: BETİM; 2015:163.
2. Hegarty S. Koronavirüs, SARS, MERS ve Ebola gibi salgın hastalıkların sayısı neden artıyor? BBC News Türkçe (29 Ocak 2020). Erişim: www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-51296505 (erişildi: 20 Mart 2020).
3. Webster RG. Influenza viruses (orthomyxoviridae): general features. In: Granoff A, Webster RG (ed.), Encyclopedia of Virology, 2. ed. San Diego: Academic Press; 1999:845.

4. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*. 2003;21(16):1762–8.
5. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*. 2002;20(25–26):3068–87.
6. Yeung JWK. A hypothesis: sunspot cycles may detect pandemic Influenza A in 1700–2000 AD. *Med Hypotheses*. 2006;67(5):1016–22.
7. Viboud C, Tam T, Fleming D, Handel A, Miller MA, Simonsen L. Transmissibility and mortality impact of epidemic and pandemic influenza, with emphasis on the unusually deadly 1951 epidemic. *Vaccine*. 2006;24(44–46):6701–7.
8. Bynum B. Stories of an influenza pandemic. *Lancet*. 2009;373(9667):885–6.
9. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–9.
10. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–25.
11. Oldstone DBA. Viruses, Plagues, and History: Past, Present and Future. Oxford: Oxford University Press; 2010:306–11.
12. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(5):303–12.
13. Oxford JS, Lambkin R, Elliot A, Daniels R, Sefton A, Gill D. Scientific lessons from the first influenza pandemic of the 20th century. *Vaccine*. 2006;24(44–46):6742–6.
14. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):15–22.
15. Hays JN. The Burdens of Disease: Epidemics and Human Response in Western History, 2 ed. New Brunswick, NJ/ABD: Rutgers University Press; 2009:274–8.
16. Schoenbaum SC. The impact of pandemic influenza, with special reference to 1918. *Int Congr Ser*. 2001;1219:43–51.
17. Potter CW, Jennings R. A definition for influenza pandemics based on historical records. *J Infection*. 2011;63(4):252–9.
18. Phillips H, Killingray D (ed.). The Spanish Influenza Pandemic of 1918–19: New Perspectives. Abingdon-on-Thames, BK: Routledge; 2003:4–9,30.
19. Shanks GD, Brundage JF. Pathogenic responses among young adults during the 1918 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):201–7.
20. Epidemia benigna. La enfermería en Madrid. ABC (22 Mayıs 1918).

21. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "Spanish flu" in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):668–73.
22. Johnson N. Britain and the 1918–19 Influenza Pandemic: A Dark Epilogue. Abingdon-on-Thames, BK: Routledge; 2006:37–9,45,189.
23. Smallman-Raynor MR, Cliff AD. War Epidemics: An Historical Geography of Infectious Diseases in Military Conflict and Civil Strife, 1850–2000. Oxford: Oxford University Press; 2004:402.
24. Guénel J. La grippe « espagnole » en France en 1918–1919. *Histoire des sciences médicales*. 2004;38(2):165–75.
25. Sellwood C. Brief history and epidemiological features of pandemic influenza. In: Van-Tam J, Sellwood C (ed.), *Introduction to Pandemic Influenza*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010:45–8.
26. Berche P. Les mystères de la grippe espagnole. In: *Faut-il Encore Avoir Peur de la Grippe?: Histoire des Pandémies*. Paris: Odile Jacob; 2012:73–5.
27. Wit E, Fouchier RAM. Emerging influenza. *J Clin Virol*. 2008;41(1):1–6.
28. Anhlan D, Grundmann N, Makalowski W, Ludwig S, Scholtissek C. Origin of the 1918 pandemic H1N1 Influenza A virus as studied by codon usage patterns and phylogenetic analysis. *RNA*. 2011;17(1):64–73.
29. Van-Harteveldt FR. Influenza pandemic, 1918–1919. In: Byrne JP (ed.), *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues, c. 1*. Westport, CT/ABD: Greenwood Press; 2008:313–6.
30. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005;437(7060):889–93.
31. Werf S. Past influenza epidemics and implications for contemporary influenza research. In: Giles-Vernick T, Craddock S (ed.), *Influenza and Public Health: Learning from Past Epidemics*. Abingdon-on-Thames, BK: Routledge; 2010:147.
32. Smith GJD, Bahl J, Vijaykrishna D, Zhang J, Poon LL, Chen H, ve ark. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(28):11709–12.
33. Medina RA, Manicassamy B, Stertz S, Seibert CW, Hai R, Belshe RB, ve ark. Pandemic 2009 H1N1 vaccine protects against 1918 Spanish influenza virus. *Nat Commun*. 2010;1:28.
34. Honigsbaum M. Living with Enza: The Forgotten Story of Britain and the Great Flu Pandemic of 1918. Londra: Palgrave Macmillan; 2009:5,70.
35. Franco-Paredes C, Hernandez-Ramos I, Rio CD, Alexander KT, Tapia-Conyer R, Santos-Preciado JI. H1N1 influenza pandemics: comparing the events of 2009 in Mexico with those of 1976 and 1918–1919. *Arch Med Res*. 2009;40(8):669–72.
36. Crosby AW. America's Forgotten Pandemic: The Influenza of 1918, 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2003:17,18,28,95–105.
37. Hays JN. Epidemics and Pandemics: Their Impacts on Human History. Santa Barbara, CA/ABD: ABC-CLIO; 2005:388.
38. Olson LM. The Spanish flu of 1918. In: Ryan JR (ed.), *Pandemic Influenza: Emergency Planning and Community Preparedness*. Boca Raton, FL/ABD: CRC Press; 2009:26–9,44.
39. Zylberman P. Comme en 1918! La grippe « espagnole » et nous. *Médecine/Sciences*. 2006;22(8–9):767–70.
40. Rasmussen A. Dans l'urgence et le secret. Conflits et consensus autour de la grippe espagnole, 1918–1919. *Mil neuf cent: Revue d'histoire intellectuelle*. 2007/1(25):171–90.
41. Contagious influenza breaks out in Boston. *The Cincinnati Commercial Tribune* (11 Eylül 1918).
42. Grip in the navy. *The Baltimore American* (11 Eylül 1918).
43. ABD Nüfus Sayım Dairesi. Erişim: www.census.gov/population/estimates/nation/popclockest.txt (erişildi: 5 Nisan 2020).
44. Acuna-Soto R, Viboud C, Chowell G. Influenza and pneumonia mortality in 66 large cities in the United States in years surrounding the 1918 pandemic. *PLOS One*. 2011;6(8):e23467.
45. Temel MK. The 1918 "Spanish Flu" Pandemic in the Ottoman Capital, Istanbul. *Can Bull Med Hist*. 2020;37(1):195–231 (DOI: 10.3138/cbmh.356-052019).
46. Schoch-Spana M. "Hospital's full-up": the 1918 influenza pandemic. *Public Health Rep*. 2001;116(ek 2):32–3.
47. US appeal for nurses. *The Boston Post* (9 Ekim 1918).
48. Morens DM, Taubenberger JK. 1918 influenza, a puzzle with missing pieces. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):332–5.
49. Watanabe T, Kawaoka Y. Pathogenesis of the 1918 pandemic influenza virus. *PLOS Pathog*. 2011;7(1):e1001218.
50. Chien Y, Klugman KP. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. *New Engl J Med*. 2009;361(26):2582–3.
51. Bristow NK. "It's as bad as anything can be": patients, identity, and the influenza pandemic. *Public Health Rep*. 2010;125(ek 3):134–44.

52. Spanish influenza. The Milwaukee Sentinel (20 Eylül 1918).
53. Barry JM. The Great Influenza: The Epic Story of the Deadliest Plague in History. New York: Penguin Books; 2004:234–7.
54. Abrahams A. “Heliotrope cyanosis.” *Brit Med J*. 1929;2(3577):166.
55. Walters JH. Influenza 1918: the contemporary perspective. *Bull N Y Acad Med*. 1978;54(9):855–64.
56. Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic. *Public Health Rep*. 2010;125(ek 3):16–26.
57. Loo YM, Gale M. Fatal immunity and the 1918 virus. *Nature*. 2007;445(7125):267–8.
58. Govorkova EA, Marathe BM, Prevost A, Rehg JE, Webster RG. Assessment of the efficacy of the neuraminidase inhibitor oseltamivir against 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ferrets. *Antivir Res*. 2011;91(2):81–8.
59. Kraut AM. Immigration, ethnicity, and the pandemic. *Public Health Rep*. 2010;125(ek 3):123–33.
60. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *B Hist Med*. 2002;76(1):105–15.
61. 6.000.000 die of influenza. The Boston Post (20 Aralık 1918).
62. Koplow D. Smallpox: The Fight to Eradicate a Global Scourge. Berkeley, CA/ABD: University of California Press; 2003:1.
63. Goldrick BA, Goetz AM. Pandemic influenza: what infection control professionals should know. *Am J Infect Control*. 2007;35(1):7–13.
64. Yee KS, Carpenter TE, Cardona CJ. Epidemiology of H5N1 avian influenza. *Comp Immunol Microb*. 2009;32(4):325–40.
65. Belshe RB. Influenza as a zoonosis: how likely is a pandemic? *Lancet*. 1998;351(9101):460–1.
66. Oxford JS. The so-called great Spanish influenza pandemic of 1918 may have originated in France in 1916. *Philos T Roy Soc B*. 2001;356(1416):1857–9.
67. Taubenberger JK. The origin and virulence of the 1918 “Spanish” influenza virus. *P Am Philos Soc*. 2006;150(1):86–112.
68. Dünya Sağlık Örgütü. WHO Influenza Pandemic Plan: The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 1999 (WHO/CDS/CSR/EDC/99.1).
69. Dünya Sağlık Örgütü. WHO Global Influenza Preparedness Plan: The role of WHO and Recommendations for National Measures before and during Pandemics. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2005 (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5).
70. Weston P. Make ban on Chinese wildlife markets permanent, says environment expert. The Guardian (30 Ocak 2020). Erişim: www.theguardian.com/environment/2020/jan/30/make-coronavirus-ban-on-chinese-wildlife-markets-permanent-says-environment-expert-aoe (erişildi: 20 Mart 2020).
71. Perper R. China banned live animal sales in Wuhan, after a food market selling wolves and civet cats was linked to a deadly virus. Business Insider (22 Ocak 2020). Erişim: www.businessinsider.com/wuhan-virus-china-bans-food-markets-selling-live-animals-wolves-2020-1 (erişildi: 20 Mart 2020).
72. Woodward A. Both the new coronavirus and SARS outbreaks likely started in Chinese wet markets. Photos show what the markets look like. Business Insider (26 Şubat 2020). Erişim: www.businessinsider.com/wuhan-coronavirus-chinese-wet-market-photos-2020-1 (erişildi: 20 Mart 2020).
73. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4): 660–94.
74. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Erişim: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (erişildi: 5 Nisan 2020).
75. Knobler SL, Mack A, Mahmoud A, Lemon SM (ed.). The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? Workshop Summary. Washington, DC/ABD: The National Academies Press; 2005:62–4.
76. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. *Infect Dis Clin N Am*. 1998;12(1):27–38.
77. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine*. 2007;25(39–40):6852–62.
78. Lambert LC, Fauci AS. Current concepts: influenza vaccines for the future. *New Engl J Med*. 2010;363(21):2036–44.
79. Skeik N, Jabr FI. Influenza viruses and the evolution of avian influenza virus H5N1. *Int J Infect Dis*. 2008;12(3):233–8.
80. Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, ve ark. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26(ek 4):D31–D34.
81. Erkoreka A. Origins of the Spanish influenza pandemic (1918–1920) and its relation to the First World War. *J Mol Genet Med*. 2009;3(2):190–4.

82. Lahaie O. L'épidémie de grippe dite « espagnole » et sa perception par l'armée française (1918-1919). *Revue historique des armées*. 2011;262:102-9.
83. Buckley C, Myers SL. As new coronavirus spread, China's old habits delayed fight. *The New York Times* (1 Şubat 2020). Erişim: www.nytimes.com/2020/02/01/world/asia/china-coronavirus.html (erişildi: 25 Mart 2020).
84. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi HW, Wong BHL, ve ark. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(39):14040-5.
85. Koronavirüs salgını – Çin'in Şenzen şehri kedi ve köpek eti satışını yasakladı. *BBC News Türkçe* (2 Nisan 2020). Erişim: www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-52135452 (erişildi: 4 Nisan 2020).
86. Monto AS. Epidemiology of influenza. *Vaccine*. 2008;26(ek 4):D45-D48.
87. Boni MF. Vaccination and antigenic drift in influenza. *Vaccine*. 2008;26(ek 3):C8-C14.
88. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, ve ark. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* (3 Mart 2020). DOI/Erişim: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036> (erişildi: 12 Mart 2020).
89. Robertson JS, Inglis SC. Prospects for controlling future pandemics of influenza. *Virus Res*. 2011;162(1-2):39-46.
90. Snacken R. Pandemic planning. *Vaccine*. 2002;20(ek 2):S88-S90.
91. Dünya Sağlık Örgütü. Global influenza surveillance and response system (GISRS). Erişim: www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en (erişildi: 5 Nisan 2020).
92. Hawkes M, Schuh S, Ipp M, Bitnun A, Richardson SE, Parkin PC, ve ark. Natural history of pandemic H1N1 2009 influenza infection in healthy pediatric outpatients. *Acad Pediatr*. 2011;11(1):66-74.
93. Govorkova EA, Marathe BM, Prevost A, Rehg JE, Webster RG. Assessment of the efficacy of the neuraminidase inhibitor oseltamivir against 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ferrets. *Antivir Res*. 2011;91(2):81-8.
94. Dünya Sağlık Örgütü. Timeline of influenza A(H1N1) cases – laboratory confirmed cases and deaths as reported to WHO. Erişim: www.who.int/csr/disease/swineflu/history_map/InfluenzaAH1N1_maps.html (erişildi: 5 Nisan 2020).
95. Martirosyan L, Paget WJ, Jorgensen P, Brown CS, Meerhoff TJ, Pereyaslov D, ve ark. The community impact of the 2009 influenza pandemic in the WHO European Region: a comparison with historical seasonal data from 28 countries. *BMC Infect Dis*. 2012;12:36-46.
96. Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A(H1N1) influenza virus pandemic: a review. *Vaccine*. 2010;28(31):4895-902.
97. Cox NJ, Tamblin SE, Tam T. Influenza pandemic planning. *Vaccine*. 2003;21(16):1801-3.
98. T.C. Sağlık Bakanlığı. Pandemik İnfluenza Ulusal Faaliyet Planı. Ankara; 2006.
99. T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı. Cumhurbaşkanı Erdoğan: "Türkiye bu küresel salgına ve onunla başlayan büyük krize en hazırlıklı ülkelerden biridir." İletişim Başkanlığı (3 Nisan 2020). Erişim: www.iletisim.gov.tr/turkce/haberler/detay/cumhurbaşkanı-erdogan-turkiye-bu-kuresel-salgina-ve-onunla-baslayan-buyuk-krize-en-hazirlikli-ulkelerden-biridir (erişildi: 3 Nisan 2020).
100. Hatisaru S. Yerli solunum cihazı imdada yetişiyor. *Milliyet* (1 Nisan 2020). Erişim: www.milliyet.com.tr/yazarlar/songul-hatisaru/yerli-solunum-cihazı-imdada-yetisiyor-6178537 (erişildi: 3 Nisan 2020).
101. Yerli tani kiti ile 15 dakikada koronavirüs testi. *TRT Haber* (20 Mart 2020). Erişim: www.trthaber.com/haber/turkiye/yerli-tani-kiti-ile-15-dakikada-koronavirus-testi-468742.html (erişildi: 3 Nisan 2020).
102. Partridge J, Kieny MP. Global production of seasonal and pandemic (H1N1) influenza vaccines in 2009-2010 and comparison with previous estimates and global action plan targets. *Vaccine*. 2010;28(30):4709-12.
103. Bats and snakes: Indonesia's extreme meat market booms despite virus warning. *Breaking Asia* (12 Şubat 2020). Erişim: www.breakingasia.com/news/bats-and-snakes-indonesias-extreme-meat-market-booms-despite-virus-warning (erişildi: 24 Mart 2020).