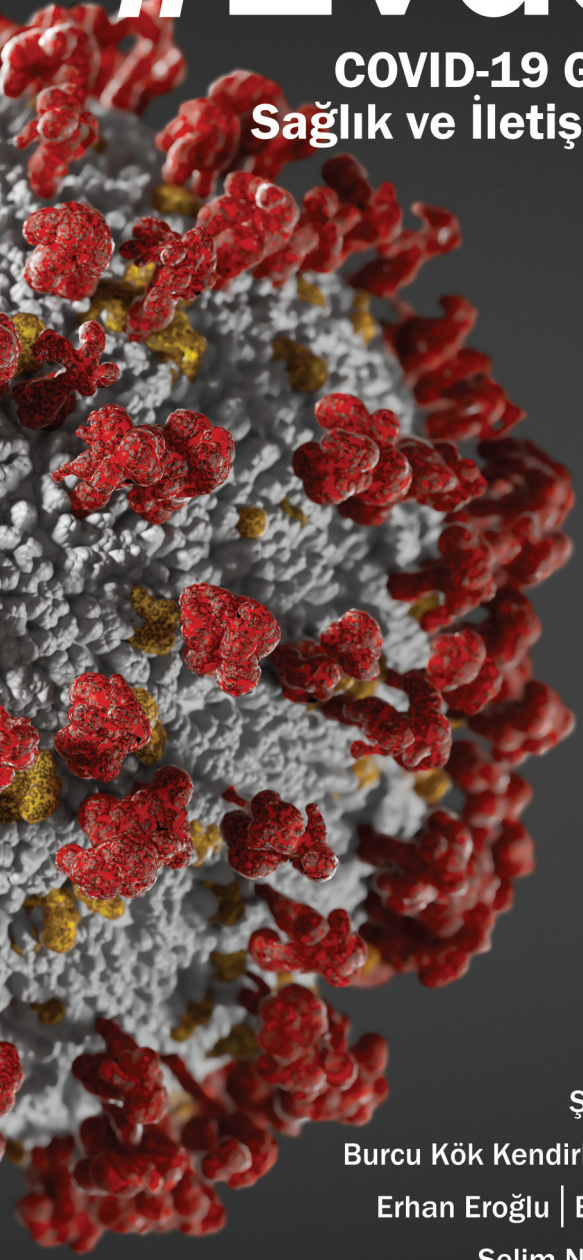
#EvdeKal

COVID-19 Günlerinde Sağlık ve İletişim Stratejileri



Şahin Karasar

Burcu Kök Kendirlioğlu | David Terence Thomas

Erhan Eroğlu | Ezgi Eyüboğlu | Gürdal Ülger

Selim Nalbant | Zafer Öztek

Editör: Meltem Çiçek

maltepe üniversitesi kitapları

#EVDEKAL

Copyright © Kapital Medya Hizmetleri A.Ş. İstanbul 2020

Bu kitabın tüm hakları Kapital Medya Hizmetleri A.Ş.'ye aittir.
Kaynak gösterilmeksizin kısmen veya tamamen alıntı yapılamaz,
hiçbir yöntemle kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Bu kitabın editör ve yazar telifleri, Maltepe Üniversitesi'ne bağışlanmıştır.

maltepe üniversitesi kitapları

GENEL YAYIN YÖNETMENİ: Şahin Karasar
YAYIN NO: 16

YAYINCI: Kapital Medya Hizmetleri A.Ş.
YAYINA HAZIRLAYAN: Zeynep Hale Akman
GÖRSEL YÖNETMEN: Levent Kal
KAPAK TASARIM: Ömer Bayraktaroğlu
BASIM: Haziran 2020
SATIŞ VE DAĞITIM SORUMLUSU: Salih Şahin

YÖNETİM YERİ: Nispetiye Caddesi
Akmerkez E Blok Kat: 6 Etiler/İSTANBUL
Tel: (212) 282 26 40
Faks: (212) 282 26 32
e-posta: kitap@kapital.com.tr

ISBN: 978-605-2314-36-4
Yayıncı Sertifika No: 16190

BASIM ve CİLT: İMAK Ofset Basım Yayın Tic. ve San. Limited Şti. • Akçaburgaz Mah.
137 Sok. No: 12 Akçaburgaz - Esenyurt / İstanbul • Sertifika No: 45523

#EvdeKal

COVID-19 GÜNLERİNDE SAĞLIK VE İLETİŞİM STRATEJİLERİ

ŞAHİN KARASAR

BURCU KÖK KENDİRLİOĞLU | DAVID TERENCE THOMAS

ERHAN EROĞLU | EZGİ EYÜBOĞLU | GÜRDAL ÜLGER

SELİM NALBANT | ZAFER ÖZTEK

Editör: Meltem Çiçek

maltepe üniversitesi kitapları

Bu kitap,
COVID-19 salgınında yaşamını
yitirenlere
ve
büyük bir özveriyle canları pahasına
kutsal görevlerini yerine getiren
sağlık çalışanlarına ithaf edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

Önsöz *9*

Zamanı Mühürlemek, COVID-19'a Genel Bakış
Dr. Öğr. Üyesi Meltem Çiçek *13*

HEKİM GÖZÜNDEN COVID-19 PANDEMİSİ

Bağışıklık Sistemi ve COVID-19 İlişkisi - *Prof. Dr. Selim Nalbant* *35*

COVID-19 Pandemisi ve Öğrettikleri - *Prof. Dr. Zafer Öztek* *53*

Teletıp ve Sanal Tıp: COVID-19'un Sağlık İletişimine Getirdikleri
Doç. Dr. David T. Thomas *91*

COVID-19 ve Pandemi Psikolojisi
Dr. Öğr. Üyesi Burcu Kök Kendirlioğlu *113*

COVID-19 PANDEMİSİNDE İLETİŞİM STRATEJİLERİ

Biz Bize Yeteriz, Pandemi Döneminde Sektörel Bir Değerlendirme
Prof. Dr. Şahin Karasar *167*

Pandemi Krizinde Liderlik ve İletişim Stratejileri
Prof. Dr. Erhan Eroğlu *183*

"#İyileşeceğiz", Reklamlarda Pandeminin Dili
Doç.Dr. Gürdal Ülger *215*

COVID-19 Salgını Bizimle Nasıl Konuşuyor? Sağlık İletişimi Ekseninde Değerlendirmeler - *Dr. Öğr. Üyesi Ezgi Eyüboğlu* *249*

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ve COVID–19 İLİŞKİSİ

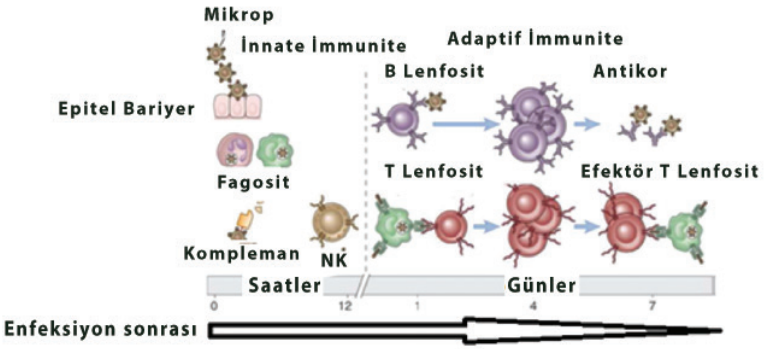
Prof. Dr. Selim NALBANT

İmmün Sistemin Temel İlkeleri:

Konağa yabancı yapılara (bakteri, virüs, kanser hücresi, yabancı cisim, organ nakli materyali, vs) karsı direnci sağlayan hücrelerin, dokuların ve moleküllerin oluşturduğu bütüne "***İmmün Sistem***"; bu hücrelerin ve moleküllerin oluşturdukları koordineli reaksiyonlara "***İmmün Yanıt***" denir. Bu reaksiyon; yabancı olarak tanınan yapının başta protein bileşenlerine ve küçük kimyasallara karsı yapılandırılır. Ancak, bazı durumlarda bu çok elzem gibi görünen yapı doku hasarı ve hastalığa da neden de olabilir (1).

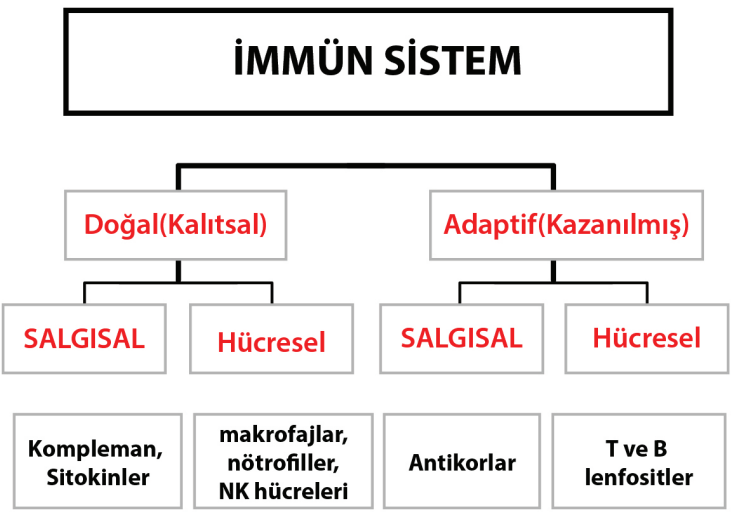
İmmün Sisteme ait yapıların bir kısmı "***kalıtımsal (innate)***" ve aynı türün bütün bireylerinde hemen hemen aynı iken (cilt,

kompleman sistemi vs); bir kısmı zaman içinde "***çevresel faktörlerin etkisi ile kazanılır (adaptif)***" (1).



Şekil-1: İmmun sistemin genel olarak yabancı bir antijene temel cevabı.

(Elsevier Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology-6e: www.sludentconsult.com)



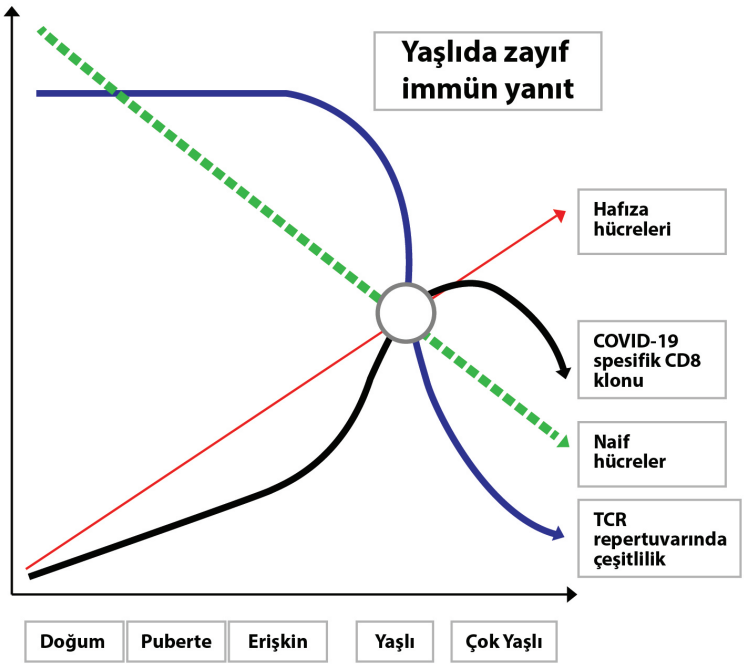
Şekil-2: İmmün sistemin parçaları

İmmün Sistem Virüs İlişkisi:

Bu temel yapı içerisinde özellikle viral enfeksiyonlar adaptif yapıyı değiştirerek ya da immun sistemin kendinden olan ile olmayanı (self / non-self) ayıramaz (immun tolerans) hale gelmesine yol açarak immun sistemin konakçıya zarar verir hale gelmesine sebep olabilir. Eğer yapının genelini etkileyecek genetik yapıda da bir takım mutasyonlar da varsa bu zarar daha fazla olabilir hatta otoimmün hastalıklar gelişebilir.

Virüsün lenfositlerin reseptörlerine bağlanması ile (1. sinyal) tüm ***"Adaptif İmmün Yanıt"*** ların başlatılmasına neden olur. Adaptif İmmün yanıtın oluşturduğu cevap lenfositlerin uyarılmasını sağlar (2. sinyal). Bu süreç "***Primer İmmün Yanıt"*** larda lenfositlerin aktivasyonu için gereklidir. Primer immün yanıt sistemin yabancı antijenle mesela virüsle ilk karşılaştığında verdiği cevaptır. Bu oluşturulan cevap esnasında antijen tanımlanır ve sekonder cevap hazırlanır. Burada 1-Salgısal (humoral /B-lenfosit cevabı / antikor oluşumu) yanıt, 2-Hücresel (T-lenfosit) yanıt, 3-Tolerans (Tolarence), 4-Ignorance (Görmezlikten Gelme) gelişir. Bu noktada eğer hücresel veya salgısal bir cevap oluşursa bu primer immun yanıttan çok daha güçlü bir immun yanıt olacaktır. Virüslere karşı oluşan esas immün yanıt da bu olacaktır ve bu sırada yabancı antijene karşı hafıza (bağışıklık) da gelişecektir (Şekil 1-2). Viral yüke karşı cevap oluştuktan sonra bu viral yüke maruz kalınmaya devam edilirse (sağlık personelinin sürekli viral yüke maruz kalması) immün sistemde tolerans ya da ignorance gelişmesine neden olacaktır. Bu da immün sistemin hiçbir koşulda bu viral yüke karşı yanıt oluşturmaması anlamına gelecektir.

Yaşlıda Temel İmmün Yanıt:



Şekil-3: **Yaşlıda COVID-19'a karşı muhtemel gelişen temel immün yanıttaki değişiklik diagramı**

Aslında Şekil-3 yaşlı hastanın sadece COVID-19'a değil tüm viral enfeksiyonlarda ve aşılama prosedürlerinde gelişen öncelikle adaptif immün cevabını çok güzel şekilde özetlemektedir. Şekilden de anlaşılacağı gibi yaşlının zaman geçtikçe çocukluk çağından itibaren antijenik yapılara karşı geliştirdiği hafıza hücrelerinin çeşitliliği çok fazla olmasına karşın yeterince T hücre cevabı oluşturamadığı için mortaliteleri artmaktadır. Diğer bir değişle çok basit bir şekilde anlatmak gerekirse yaşlı bağışıklık sistemi kendinden olmayanı kısa sürede tanır ve cevap oluşturmaya başlar ama bu cevap her

zaman yeterli olmayabilir. Bu da sadece başta viral ve fırsatçı enfeksiyonlarda daha hassas olmalarına değil aynı zamanda viral aşıların koruyucu etkinlik cevap yaratmasının da daha zayıf olmasına neden olmaktadır (2).

Yeni Tip Korono Virüs Salgını:

Hubei eyaleti Wuhan'da yeni tip bir korono virüs (COVID-19) salgını meydana geldiğinden bu güne kadar elde edilen gerek gözlemsel gerekse retrospektif bilgiler (3) hiç görülmemiş bir şekilde kısa sürede bir bilgi birikimine neden olmuştur. Şimdi yapılması gereken ise sanırım bu birikim içinden bir sentez yapılması gerekliliğidir.

Bu sentez aynı zamanda bir ayrışma ihtiyacını da karşılayacaktır. Çünkü viral genom nükleik asit testi halen gold standartmış gibi sunulsa da testin aşırı duyarlığı ve örneklemedeki hata sonucu yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçları fazladır (4). Standart tanı yönteminde sorun olunca elde edilecek diğer bilgiler de çelişkili sonuçlar vermesi normaldir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar da pratik tedaviler veya ilaçlar dışında herhangi bir anti-viral ilaç önermemiş konsensüs sağlayamamıştır (5). Ancak şurası net ve kesindir ki immün sistem COVID-19'a karşı immun cevaap hayati bir rol oynamaktadır.

MERS ve SARS da olduğu gibi COVID-19'da da özellikle hastalığın akut fazında diğer viral enfeksiyonların aksine lenfosit sayılarında hızlı azalma periferik kanda T lenfosit alt gruplarındaki değişiklikler çok dikkat çekicidir. Periferik kanda [6], değişiklikler esas olarak T lenfositlerde gözlenir ve hem CD4 + hem de CD8 +T lenfosit sayılarında azalmalar olur (6-8).

Enteresan olarak lenfosit kaybı akciğerlerde hasarlar başlayacağının da habercisidir [9,10]. SARS hastalarının bir yıllık takibi sonrasında CD3 +,CD4 + ve CD8 + T hücreleri, hasta-

lığın iyileşme döneminde hızla iyileştiği gözlemlenmiştir. Genellikle CD8 +T lenfositleri, başladıktan 2-3 ay sonra normale dönerken, bellek CD4 + T hücreleri, başladıktan bir yıl sonra normale döner. Diğer enteresan bir durum ise toplam T lenfosit sayıları ile CD3 +, CD4 + ve naif CD4+ T hücreleri de dahil olmak üzere devamlı olarak da sağlıklı kontrollerden daha düşük olarak da kalabilmesidir. Viral bir enfeksiyondan sonra, ilk olarak lenfosit sekestrasyonuna bağlı periferik kandaki lenfositopeni, iyileşme sırasında ise lenfositlerdeki artış timus tarafından üretilen yeni hücreler değil, periferal kan ile dokular veya organlar arasında lenfosit devridaimi nedeniyledir. SARS'a özgü IgG antikorları, yaklaşık 2 haftada üretilir ve hastalığın seyri ile yavaş yavaş artar. IgG'nin sürdürülebilir varlığı hastaların enfeksiyondan sonra bağışıklık fonksiyonunu kazanmasını sağlar. Hastaların iyileşmelerinde yüksek ve sürekli seviyelerde S proteinine özgü nötralize edici antikor tepkileri, hastalık sonucunun belirlenmesinde önemli rol oynayabilir. IgG seviyesi düşüklüğü ağır seyreden olgularda anlamlı derecede dikkat çekicidir. Hastalığın seyri sırasında, ilerlemiş olgularda artmış IL-8 ve TNF-α eşlik edebilir (9-11).

Yukarıdaki bulgulara dayanarak, hastalığı erken evresinde (2 haftadan az) hastaların düşük dozda glukokortikoid ile tedavi edilerek şiddetli semptomları etkin olarak kontrol altına alınabilmektedir. Bu, diğer literatürde tarif edilen yüksek doz glukokortikoid tedavi önerisinin aksine bir saptamadır (12,13).

MERS'deki Bağışıklık Değişiklikleri:

Daha önce bilinmeyen bir korona virüs olan (MERS-CoV) 2012 ve aile ve hastane temelli ölüm oranlarının yüksek olmasına neden olmuştur. Bu aslında ciddi akut solunum sendromu (SARS-CoV) korona virüs ile benzerdi. İki virüsün ge-

nomik yapıları çok benzer, her ikisi de tek sarmallı pozitif anlamda RNA virüsleri, ancak konakçı hücrelere girdiklerinde farklı reseptör bağlanır. MERS-CoV dipeptidil peptidaz 4'e (DDP4) ve SARS-CoV anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'e (ACE2) bağlanır. Klinik belirtiler hem SARS-CoV hem de MERS-CoV akut solunum sıkıntısı sendromu ile şiddetli pnömoniye asemptomatik enfeksiyon, septik şok ve ölümle sonuçlanan çoklu organ yetmezliğe neden olabilir (14-17).

Klinik ve patogenez net olarak açıklanmamıştır. Ancak, retrospektif bir Güney Kore çalışmasında [7]Güney Kore'deki hastalar periferik lenfosit (mutlak lenfosit sayısı olarak lenfopeni sayısı 1000'den az hücreler / mm3) sayısında azalma, trombositopeni (trombosit sayısı 150000 hücre / mm3'ten düşük) ve yüksek CRP seviyesi pnömoni gelişimini ve solunum yollarındaki hasarın ve tedavi başarısının en iyi belirteçleri olarak saptanmıştır. İmmun süpresif ilaç kullanımı bir kenara bırakılırsa gelişen immünsüpresyonda yaş tek prodüktördür (18-20).

MERS-CoV ile T-lenfosit arasındaki ilişki hastalığın gelişimi açısından çok önemlidir. Bu ilişkinin belirteçleri olan acute faz reaktanları (sedimentasyon, crp, ferritin vs), pro-inflamatuar sitokin / kemokin sekresyonunun yanı sıra, interlökin (IL)-6 ve kemokinler (CXCL) -8, MERS-CoV'e karşı yüksek reaktif CD8 + T hücreler şiddetli / orta seviyede şiddetli hastalığı olan olgularda humoral ve CD4 + T hücresi tespit edilmeden önce tespit edilebilmiştir. İyileşme fazı sırasında ise çok da fazla uyarılmış CD8 + T hücre yanıtı bu olgularda görülmedi. Bu sonuç, şiddetli olgularda immun sistemin virüsü yeterince tanımlayamamasının verimsiz ve kontrolsüz bir immün cevap oluşturduğunu (CTL-sitotoksik T-lenfositlerin aşırı cevabı) göstermektedir. CTL'ler normalde virüslerin temizlenmesinde hayati bir rol oynarken bu şekilde kontrolsüz ve verimsiz cevap göstermeleri muhtemelen gelişen akciğer hasarının en

önemli sebebidir. Ayrıca, hastalıktan sonraki 24. günde elde edilen PBMC'ler başlangıcı MERS-CoV S proteinine karşı güçlü bir spesifik T-hücresi tepkisi göstermektedir (21-23).

Zhao, J ve arkadaşlarının enfekte farelerde in vitro olarak yaptığı çalışmada iyileşme evresinde gelişen ölçülen antikor titrelerinin serum koruyucu kabiliyeti ve CD4 (memory) ile korelasyonu olmasına karşın fakat CD8 + T (sitotoksik) hücre yanıtları ile korelasyon göstermedi. Dolayısıyla MERS-CoV'e karşı gelişen immün yanıt re-enfeksiyon durumunda koruyucu olmayabilir. Mevsimsel influenzada ise gelişen bağışıklık MERS ve SARS'tan farklı olarak koruyucudur (24).

Mevsimsel grip enfeksiyonunda periferik lenfositin dikkat çekicidir. sayımlar ve lenfosit alt kümeleri, prognoz ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir. SARS-CoV, MERS-CoV ve influenza virüs enfeksiyonlarında yüksek serum IL-6, IL-8 seviyesi ve azalmış CD3 +, CD4 +, CD8 + ve NK sayımları hastaların prognozunun kötü olmasına neden olur. Bu hastlarda histopatolojik incelemeler ortak özellikler gösterir: diffüz alveoler hasar, ödemli akciğer lezyonları ve pnömoni (25-29).

Varsayımsal Patogenez:

COVID-19 hastalarının yayınlanmış literatürüne ve klinik gözlemlerine dayanarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezi hakkında olası hipotez:İnsanlarda virüs mukoza zarlarından, özellikle burun ve gırtlak mukozasından girer, daha sonra solunum yollarına ve akciğerlere girer. En erken yaygın enfeksiyon belirtileri ateş ve öksürüktür. Virüs, akciğerlerden periferik kana geçerek viremiye neden olur. Sonra virüs akciğerler, kalp, böbrek ve gastrointestinal gibi ACE2'nin exprese olduğu hedef organlar yönelir. Dışkı örneklerinde saptanan SARS-CoV-2'nin kandan daha daha fazla olmasının sebebi

solunum yolundan giren virüsün viremiye neden olduktan sonra bağırsaklara ulaşması nedeniyledir. Dawei Wang ve arkadaşları semptom başlangıcından ARDS'ye kadar geçen medyan sürenin yaklaşık 8 gün olduğunu buldular. Muhtemelen virüs bağırsaklara ulaştıktan sonra ikinci bir saldırı başlatır ve hastanın durumu başladıktan 7 ila 14 gün sonra ağırlaşır. Enfeksiyon erken safhasında periferik kandaki lökosit sayısı normal veya biraz düşük iken lenfopeni görülmektedir. Lenfositlerdeki azalma hastalığın erken safhasında olursa antikor üretimi etkilediğinden hastalık şiddetli seyretmektedir. Başladıktan yaklaşık 7 ila 14 gün sonra gelişen lenfopeniye eşlik eden yüksek IL-6 seviyesi ile birlikteki sitokin fırtınası da hastalığın şiddetlenmesine önemli katkıda bulunur. Bu süreçte yüksek nötrofil, ferritin, D-Dimer, kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri de dikkat çekicidir (30-34).

Yukarıdaki varsayımlara dayanarak, klinik faz üçe ayrılır:

1. Viremi fazı,
2. Pnömoni fazı,
3. İyileşme fazı.

Pnömoni fazında hastaların bağışıklık sistemi akciğer hasarının gelişmesinde esas etkilidir ve enfeksiyon etkili bir şekilde bastırılsa dahi hasar gelişmeye devam edebilir. Hasta yaşlıysa veya bağışıklık bozuk olduğu durumunda, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalık durumlarında süratle pnömonik faza geçebilir.

COVID-19'un şu anda spesifik antiviral ilaç tedavisi yoktur, bu nedenle hastalığın tedavisi esas olarak semptomatik tedavi ve oksijenizasyonun korunmasına odaklanmıştır.

İnflamatuar faktörler ve lenfosit alt kümeleri hastalık sırasında izlenir. Hidroksiklorakin, azitromisin, anti-viraller,

aktif plazma, kök hücre, anti-sitokin tedaviler, IVIg ve düşük moleküler ağırlıklı heparinin (LMWH) antikoagülan tedavisi mümkün olduğunca erken verilebilir.

Sonuç olarak, bu günkü bilgilerimize dayanarak söyleyebileceğimiz en temel şey *"Sadece COVID-19 enfeksiyonu sırasında sitokin fırtınası yok. COVID-19'a ait verilerde de bir fırtına mevcut"*. Bu yazıda en temel ve kesin kanıtlanmış bilgiler yazımıza dahil edilmiştir. Bu noktada toplum sağlığı birey sağlığının ve konforunun önünde tutulduğu sürece bu salgından kurtulabileceğimiz salgının ilk çıktığı yer olan Wuhan'da kanıtlanmıştır. Mevcut koşullarda da tek seçenek bunu sağlayabilmektir.

KAYNAKÇA

1 Abul K. Abbas, Shiv Pillaj, Andrew H. Lichtman (Çevirmen: Yıldız Camcıoğlu , Günnur Deniz): Temel İmmünoloji. Güneş Kitap Evi-2015: 22-55.

2 Selim NALBANT : Yaşlılıkta Fizyolojik Değişiklikler. Nobel Medicus 2008; 4 (2): 4-11.

3 World Health Organization: emergencies[Internet] WHO [updated 2020 Feb 25, cited 2020 Feb 26]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200225-sitrep-36-covid 19.pdf?sfvrsn=2791b4e0_2

4 Yu F, Du L, Ojcius D M, et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China[J]. Microbes Infect.2020; undefined: undefined.

5 National Health Commission: Diagnosis and treatment of pneumonia infected by novel coronavirus (Fifth Edition) CHINA [2020 Feb 05,cited 2020 Feb 26) Available from: http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml

6 Taisheng L, Zhifeng Q, Linqi Z, et al. Significant Changes of Peripheral T Lymphocyte Subsets in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome[J]. The Journal of Infectious

Diseases. 2004;189(4):648-651.

7 Ko J H, Park G E, Lee J Y, et al. Predictive factors for pneumonia development and progression to respiratory failure in MERS-CoV infected patients [J]. Journal of Infecttion. 2016;73, 468-475.

8 Mohn K G, Cox R J, Tunheim G, et al. Immune Responses in Acute and Convalescent Patients with Mild, Moderate and Severe Disease during the 2009 Influenza Pandemic in Norway[J]. PLoS One.2015;10(11): e0143281.

9 Xie J , Fan H W , Li T S , et al. [Dynamic changes of T lymphocyte subsets in the long-term follow-up of severe acute respiratory syndrome patients]. Chinese Academy of Medical Science. 2006;28(2):253-255.

10 Li Gang, Chen M J, Chen W, et al. [Variation in the titer of the specific IgG antibody in patients with SARS]. Journal of Tropical Medicine. 2003;(03): 283-285.

11 Cao Z, Liu L, Du L, et al. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. Virology Journal. 2010;(07): 299.

12 Liu Z Y, Li T S, Wang Z, et al. [Clinical features and therapy of 106 cases of severe acute respiratory syndrome]. Chinese Journal of Internal Medicine. 2003;(06):16-20.

13 Stockman L J, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. Plos Medicine. 2006; 3(9):e343.

14 Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer T M, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. The New England Journal of Medicine.2012;367(19):1814-1820.

15 Raj V S, Mou H, Smits S L, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. Nature.2013;495(7440): 251-254.

16 Li W, Moore M J, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature.2003;426(6965): 450-454.

17 World Health Organization: health topics [Internet]. WHO [cited 2020 Feb 26]. Available from:http://www.emro.who.int/health-topics/

18 Min C K, Cheon S, Ha N Y, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. Scientific Reports.2016; 6: 25359.

19 Zumla A, Hui D S, Perlman S. Middle East respiratory syndrome[J]. Lancet. 2014; 40(7):995-1007.

20 Saad M, Omrani A S, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia[J]. International Journal of Infectious Diseases. 2014; 29:301-306.

21 Alosaimi B, Hamed M E, Naeem A, et al. MERS-CoV infection is associated with downregulation of genes encoding Th1 and Th2 cytokines/chemokines and elevated inflammatory innate immune response in the lower respiratory tract. Cytokine. 2020;126:154895.

22 Shin H S, Kim Y, Kim G, et al. Immune Responses to Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus During the Acute and Convalescent Phases of Human Infection[J]. Clinical Infectious Diseases. 2019; 68: 984-992.

23 Wen D G, Pun M C K, Lin C Z, et al. Characteristics of Traveler with Middle East Respiratory Syndrome, China, 2015[J]. Emerging Infectious Diseases. 2015;21(12):2278-2280.

24 Zhao J, Alshukairi A N, Baharoon S A, et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses[J]. Science Immunology.

2017;2(14): 23-28.

25 Geng T R, Han Y, Li T S, et al. [Characteristics and prognostic value of peripheral blood T lymphocyte subsets in patients with severe influenza]. Chinese Journal of Internal Medicine. 2020;59(3): 30-35.

26 Juarez-Reyes A, Noyola D E, Monsivais-Urenda A, et al. Influenza Virus Infection but Not H1N1 Influenza Virus Immunization Is Associated with Changes in Peripheral Blood NK Cell Subset Levels[J]. Clinical and Vaccine Immunology. 2013;20(8):1291-1297.

27 Shieh W J, Blau D M, Denison A M, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1): Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States[J]. American Journal of Pathology. 2010;177(1):0-175.

28 de Wit E, Rasmussen A L, Falzarano D, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) causes transient lower respiratory tract infection in rhesus macaques[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013; 110(41):16598-16603.

29 Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, et al. Pathogenesis and Transmission of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Virus in Ferrets[J]. Science. 2009;325(5939):481-483.

30 Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. N Engl J Med. 2020; undefined: undefined. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

31 Zhong N, Zheng B, Li Y, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. Lancet. 2003; 362 (9393): 1353-1358.

32 Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol. 2020; undefined:

undefined. doi:10.1038/s41564-020-0688-y.

33 Wang D, Hu B , Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA. 2020; undefined: undefined.

34 Wan S X, Yi Q J, Fan S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv. 2020; undefined: undefined. doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832