ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KERKÜK ŞEHRİNDEKİ COVID-19 HASTALARINDA SARS-CoV-2 İLE SİTOMEGALOVİRÜS KOENFEKSİYONUNUN TESPİTİ

Marwah Sabhan Abdullah ABDULLAH

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Marwah Sabhan Abdullah ABDULLAH tarafından hazırlanan **"Kerkük Şehrindeki Covid-19 Hastalarında SARS-CoV-2 ile Sitomegalovirüs Koenfeksiyonunun Tespiti"** adlı tez çalışması 14/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Ayşenur KAYABAŞ AVŞAR

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Salih Ahmed Suleiman ALJUBOURI

Jüri Üyeleri :

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Pınar ARSLAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Ayşenur KAYABAŞ AVŞAR
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Neslihan BAL
Biyoloji Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Kerkük Şehrindeki Covid-19 Hastalarında SARS-CoV-2 ile Sitomegalovirüs Koenfeksiyonunun Tespiti**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (14/06/2023).

Marwah Sabhan Abdullah ABDULLAH

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KERKÜK ŞEHRİNDEKİ COVID-19 HASTALARINDA SARS-CoV-2 İLE SİTOMEGALOVİRÜS KOENFEKSİYONUNUN TESPİTİ

Marwah Sabhan Abdullah ABDULLAH

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ayşenur KAYABAŞ AVŞAR
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Salih Ahmed Suleiman ALJUBOURI

Bu çalışmanın amacı, COVID-19 hastalarının farklı klinik durumlarındaki kan örneklerinde Sitomegalyvirüs prevalansını araştırmaktır. Kerkük şehrinde Eylül 2022'nin başından Aralık 2022'nin sonuna kadar Alshifaa Epidemiyoloji Hastanesine başvuran hastalar üzerinde kesitsel bir hastane tabanlı çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya 30-70 yaş aralığında COVID-19 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen 180 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya ayrıca kontrol grubu olarak 60 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Her bir katılımcının nazofarengeal sürüntü örnekleri Viral Transport Medium (VTM) tüplerine yerleştirilmiştir. VTM tüpleri birleştirildi, mühürlendi, etiketlendi, bir saat içinde laboratuvara gönderildi ve SARS COV-2 virüs tespiti için gerçek zamanlı PCR ekstraksiyonu ve amplifikasyon testlerine kadar derin dondurucuda saklandı. ELISA ile CMV IgM tayini için ven ponksiyonu ile kan toplanmıştır. Çalışma, COVID-19 arasında CMV prevalansının %32,14 olduğunu ve çoğunun şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olduğunu göstermiştir. Çalışma, COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyetinin yaş ve erkek cinsiyet ile arttığını göstermiştir ve bu çalışma, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların çoğunu incelemektedir. Çalışma, C-RP ve PCT seviyesinin CMV ile koenfekte COVID-19 hastalarında (10,13±3,36 mg/dl) ve ardından CMV enfeksiyonu olmayan COVID-19 hastalarında (8,31±2,65 mg/dl) önemli ölçüde yükseldiğini ve en düşük ortalamanın sağlıklı kontrol grubunda olduğunu göstermiştir. Çalışma, CMV ile koenfekte COVID-19 Hastalarında (1,45±0,56 hücre×109/L), CMV enfeksiyonu olmayan COVID-19 Hastalarına (1,99±0,81 hücre×109/L) kıyasla Lenfosit seviyesinin önemli ölçüde azaldığını ve bu çalışmada CMV ile koenfekte COVID-19 Hastaları arasında en yaygın başlangıç semptomlarının ateş, kuru öksürük ve halsizlik olduğunu göstermiştir.

2023, 61 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: CMV, COVID-19, SARS-CoV-2, Koenfeksiyon

ABSTRACT

Master of Science Thesis

DETECTION OF CITOMEGALOVIRUS COINFECTION WITH SARS-CoV-2 IN COVID-19 PATIENTS IN KIRKUK

Marwah Sabhan Abdullah ABDULLAH

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Ayşenur KAYABAŞ AVŞAR
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. İbrahim Salih Ahmed Suleiman ALJUBOURI

This study aimed to investigate the prevalence of *Cytomegalyvirus* in blood samples of different clinical status of COVID-19 patients. A cross-sectional hospital-based study was carried out in Kirkuk city from the beginning of September 2022 to the end of December 2022 on patients who admitted to Alshifaa Epidemiological Hospital the study included 180 Patients suspected to have COVID-19 infection with age range 30-70 years. The study also included 60 healthy persons as a control group. Each participant's nasopharyngeal swabs were placed in Viral Transport Medium tubes (VTM). The VTM tubes were combined, sealed, labeled, sent to the lab within an hour, and stored in deep freeze until real-time PCR extraction and amplification assays for SARS COV-2 virus detection. Blood was collected by vein puncture for determination of CMV IgM by ELISA the study showed that the prevalence of CMV among covid-19 was 32.14% and most of them were with severe COVID-19 infection**.** The study showed that the severity of COVID-19 infection increased with age and male sex as and this is study most of patient with severe COVID-19 infection. The study showed that C-RP and PCT level was elevated significantly in COVID-19 Patients coinfected with CMV (10.13±3.36 mg/dl) followed by COVID-19 Patients without CMV infection (8.31±2.65 mg/dl) and the lowest mean was in the healthy control group. The study showed that Lymphocytes level was reduced significantly in COVID-19 Patients coinfected with CMV (1.45±0.56 cells$\times 10^9$/L) followed by COVID-19 Patients without CMV infection (1.99±0.81 cells$\times 10^9$/L) and in this study The most common initial symptoms among COVID-19 coinfected with CMV were fever, dry cough, and fatigue.

2023, 61 pages

Keywords: CMV, COVID-19, SARS-CoV-2, Coinfection

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç. Dr. Ayşenur KAYABAŞ AVŞAR'a, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Salih Ahmed Suleiman ALJUBOURI'ye gösterdikleri sabır, rehberlik ve anlayış için teşekkür ederim.

Marwah Sabhan Abdullah ABDULLAH
Çankırı, Mayıs 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **3**
2.1 SARS-CoV-2'nin Morfolojisi **3**
2.2 SARS-CoV-2'nin Genom Organizasyonu **4**
2.3 SARS-CoV-2'nin Konak Hücrelere Girişi ve Çoğalması **6**
2.4 SARS-CoV-2'nin Patogenezi **7**
2.5 Kuluçka Dönemi **9**
2.6 SARS-CoV-2'nin Tespitine Yönelik Tanı Yöntemleri **9**
2.6.1 Nükleik asit amplifikasyon testi **9**
2.6.2 Seroloji **10**
2.6.3 Viral kültür **11**
2.7 İnsan Sitomegalovirüsü **11**
2.7.1 İnsan sitomegalovirüs suşları ve genomları **12**
2.7.2 Doğal öykü ve patogenez **14**
2.8 CMV ve SARS-CoV-2 ile Eş Zamanlı Enfeksiyon **15**
3. MATERYAL VE METOT **17**
3.1 Çalışma Dizaynı **17**
3.1.1 Hasta grubu **17**
3.1.2 Kontrol grubu **17**
3.1.3 Etik onay **17**
3.2 Materyal **17**
3.2.1 Çalışmada kullanılan araçlar **17**

3.2.2 Çalışmada kullanılan laboratuvar ekipmanları 18
3.2.3 Kullanılan kitler 18
3.3 Metod 19
3.3.1 Örneklerin toplanması 19
3.3.2 SARS-CoV-2'nin moleküler tanımlanması 24
3.4 İstatistiksel Analiz 26
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 28
4.1 Sonuçlar 28
4.1.1 SARS-CoV-2 virüsüne ilişkin nazofarengeal sürüntü PCR sonucu 28
4.2 Covid-19 Hastaları ve Kontrol Grubu İçinde CMV Prevalansı 28
4.3 CMV Enfeksiyonunun Covid-19 Enfeksiyonunun Şiddetine Göre Dağılımı ... 29
4.4 Covid-19 Şiddetinin Yaş ve Cinsiyet İle İlişkisi 31
4.5 CMV Enfeksiyonu Olan ve Olmayan COVID-19 Hastalarında ve Kontrol Grubunda Ortalama C-reaktif Protein Düzeyi 34
4.6 CMV Enfeksiyonu Olan ve Olmayan COVID-19 Hastalarında ve Kontrol Grubunda Ortalama PCT Düzeyi 35
4.7 CMV Enfeksiyonu Olan ve Olmayan COVID-19 Hastalarında ve Kontrol Grubunda Ortalama Lenfosit Seviyesi 36
4.8 İlişkili Semptomlar 39
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 41
5.1 Sonuçlar 41
5.2 Öneriler 41
KAYNAKLAR 43
EKLER 51
ÖZGEÇMİŞ 61

SİMGELER DİZİNİ

dL	Desilitre
g	Gram
mg	Mikrogram
mL	Mililitre
µL	Mikrolitre

KISALTMALAR DİZİNİ

2019-nCoV	2019 yeni koronavirüs
ACE	Anjiyotensin reseptörü
ADE	Antikora bağlı güçlendirme
ANOVA	Varyansların analizi
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
COVID-19	Koronavirüs hastalığı 2019
CRP	C-reaktif protein
Ct	Döngü eşiği
CXR	Röntgen
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
H2O2	Hidrojen peroksit
IL	İnterlökin
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	Laktat dehidrojenaz
MDR	Çoklu ilaca dirençli
MERS-CoV	Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü
P. values	Olasılık değeri
PCR	Ploymeraz zincir reaksiyonu
PYR	Pirolidonil arilamidaz
RAS	Renin-anjiyotensin sistemi
RNA	Ribonükleik asit
SARS-CoV-2	Şiddetli akut solunum sendromu korona virüsü 2
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi Kullanımı
VRE	Vankomisine dirençli enterokoklar
X2	Ki-kare
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 SARS-CoV-2'nin yapısı (Zeidler ve Karpinski 2020) 3
Şekil 2.2 SARS-CoV-2 genomu (Zhang *et al.* 2021) 5
Şekil 2.3 SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve konak hücrelerde çoğalma süreci (Datta *et al.* 2020) 7
Şekil 2.4 COVID-19'un Kökenleri ve Klinik Önemi 8
Şekil 2.5 HCMV'nin yapısı (Britt ve Boppana 2004) 13
Şekil 4.1 COVID-19 içinde CMV prevalansı 29
Şekil 4.2 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama C-reaktif protein düzeyi 35
Şekil 4.3 Sitomegalovirüs enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastaları ve kontrol grubu için PCT ortalama değerleri 36
Şekil 4.4 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama lenfosit seviyesi 37

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan araçlar 18
Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan laboratuvar ekipmanları 18
Çizelge 3.3 Çalışmada kullanılan laboratuvar kitleri 19
Çizelge 3.4 Kit bileşenleri 24
Çizelge 3.5 COVID-19'un tespiti için spesifik primerlerin dizileri 26
Çizelge 4.1 SARS-Cov-2 virüsüne ilişkin nazofarengeal sürüntü PCR sonucu 28
Çizelge 4.2 COVID-19 içinde CMV prevalansı 28
Çizelge 4.3 COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti 30
Çizelge 4.4 CMV enfeksiyonunun covid-19 enfeksiyonunun şiddetine göre dağılımı 30
Çizelge 4.5 COVID-19 şiddetinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi 32
Çizelge 4.6 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama C-reaktif protein düzeyi 34
Çizelge 4.7 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama PCT düzeyi 35
Çizelge 4.8 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama lenfosit seviyesi 36
Çizelge 4.9 İlişkili semptomlar 39

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO), 11 Mart 2020 tarihinde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'yi (SARS-CoV-2) yeni koronavirüs enfeksiyonlarının pandemik nedeni olarak resmen tanıdı. SARS-CoV-2 adı verilen yepyeni bir koronavirüs türü daha önce insanlarda hiç görülmemiştir (Chan *et al.* 2020). SARS'tan sorumlu virüs olan CoV-2'nin kökeni hala bilinmemektedir. Enfekte bir kişinin öksürdüğü veya hapşırdığı durumlarda solunum damlacıkları üretebileceği ve bu damlacıkların etrafındaki diğer kişilere yayılabilmesi için altı adımlık bir mesafe yeterlidir (Prather *et al.* 2020). Enfekte bireylerin ateş, kuru öksürük, miyalji, nefes darlığı ve normal veya azalmış lökosit sayısı gibi tipik klinik belirtilere sahip olduğu kaydedilmiştir. Miyalji ve nefes darlığı semptomları da fark edilmiştir (Zhang *et al.* 2020).

SARS koronavirüs tip 2 (SARS-CoV-2) Coronaviridae ailesine ve Coronavirus cinsine aittir. Genomu 30 kilobayt büyüklüğünde tek bir RNA iplikçiğidir. SARS-CoV-2, diğer koronavirüsler (ORF'ler) gibi genomu boyunca dağılmış 10 açık okuma çerçevesine sahiptir. Viral RNA'nın yaklaşık üçte ikisi, iki devasa poliprotein pp1a (poliprotein) ve pp1b (poliprotein) 'ye çevrilen erken açık okuma çerçevelerinden (ORF1a/b (Açık okuma çerçevesi)) oluşur. Daha sonra, bu poliproteinler nsp1-nsp16'ya dönüşür (Hillen *et al.* 2020). Glukokortikoidler, güçlü anti-enflamatuar ve immünosupresif özellikleri nedeniyle çok çeşitli bozuklukları tedavi etmek için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bununla birlikte, birkaç gözlemsel çalışma, doza ve zamana bağlı olarak yaşamı tehdit eden enfeksiyon sonuçları riskinin arttığını göstermiştir (Li *et al.* 2020). Genel olarak, SARS-CoV-2 gibi viral solunum yolu enfeksiyonları ile bakteri veya mantarlarla birlikte görülen hastalıklar mümkündür. Bakteriyel ve mantar ko-enfeksiyonları, COVID-19 hastalarında görüldüğü gibi, hastalığı kötüleştiren ve ölüm olasılığını artıran yaygın ikincil enfeksiyonlardır. COVID-19 hastalarında, özellikle deksametazon eklendiğinde, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların ne sıklıkta olduğuna dair verilerin aksine, viral fırsatçı enfeksiyonlar hakkında çok az çalışma vardır (Rawson *et al.* 2020).

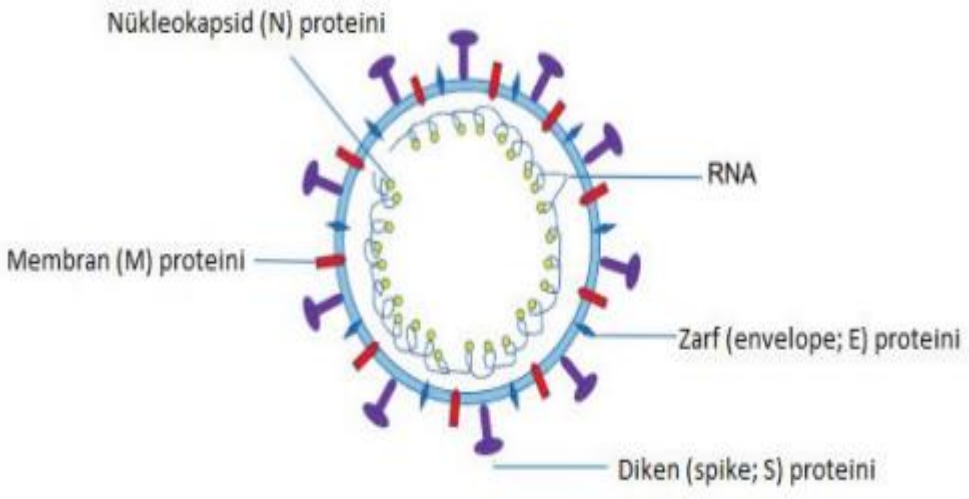
Herpesvirüs reaktivasyonunun sağlıklı bireylerde sıklıkla meydana geldiği ve mekanik olarak ventile edilen hastalarda tespit oranlarının %35'e kadar yükseldiği gösterilmiştir. Hem bu viral enfeksiyonların patogenezi hem de antiviral ilaç tedavisinin faydalı olup olmayacağı hala bilinmemektedir (Soderberg-Nauclér 2021).

Bu çalışma, COVID-19 hastalarının farklı klinik durumlarındaki kan örneklerinde Sitomegalivirüs prevalansını araştırmayı amaçlamıştır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 SARS-CoV-2'nin Morfolojisi

SARS-CoV-2'nin yapısı, enfeksiyondan üç gün sonra enfekte olmuş hücreler incelenerek belirlenmiştir. SARS'a neden olan CoV-2 koronavirüsünün yapısını belirlemek için elektron mikroskobu kullanılmıştır. Çok çeşitli hücre içi organellerin altında, veziküllerin boyutları 70 ila 90 nm arasında değişen virüs partiküllerini barındırdığı bulunmuştur (Jin *et al.* 2020). SARS-CoV ve SARS-CoV-2 arasındaki yüksek derecede sekans benzerliği nedeniyle (Kumar *et al.* 2020), iki virüsün aynı yapıya sahip olduğu varsayılmaktadır. Koronavirüsler, yüzey protein başaklarını, membranlarını ve zarflarını korumak için konakçı membranından üretilen lipid çift tabakasını kullanır. Viral RNA, sarmal bir nükleokapsid içinde yer alır (Şekil 2.1). Zhang *et al.*(2020) göre, SARS-CoV-2 spike ve proteazının yapısı belirlenmiş ve yeni bir COVID-19 ilaç sınıfının oluşturulmasının önü açılmıştır (Zeidler and Karpinski 2020).



Şekil 2.1 SARS-CoV-2'nin yapısı (Zeidler and Karpinski 2020)

Basit bir SARS-CoV-2 virionunun boyutu 70 ila 90 nanometre arasındadır (Bhatraju *et al.* 2020). SARS genomu CoV-2, diğer koronavirüsler tarafından kodlanan yapısal

proteinlerin sayısı ile eşit olan dört yapısal proteini kodlar. Tam bir viral partikül dört proteinin bir araya gelmesini gerektirir: S (başak), E (zarf), M (membran) ve N (nükleokapsid). Alveolar epitel tip II (AECII) hücreleri ve kalp, böbrek, endotel ve bağırsak gibi ekstrapulmoner organlar, muhtemelen SARS-CoV-2'nin konak hedef hücreye bağlanması ve girişi için reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) gösterir. SARS-CoV-2, yüksek ateş ve inatçı öksürük ile şiddetli bir solunum yolu hastalığı üreten bir koronavirüstür (Kumar *et al.* 2020). Son araştırmalar, 2019nCoV'un spike glikoproteininin SARS-CoV-2 üzerinde spesifik glikozilasyon bölgelerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu bilgiye göre virüs, reseptörleriyle reseptörlerinkinden farklı glikozilasyon bölgeleri aracılığıyla iletişim kurabilir (Kumar *et al.* 2020). Araştırmacılar, SARS-CoV-2 spike proteininin ACE2 reseptörüne olan afinitesinin SARS spike proteininden çok daha fazla olduğunu göstermiştir (Wu *et al.* 2022).

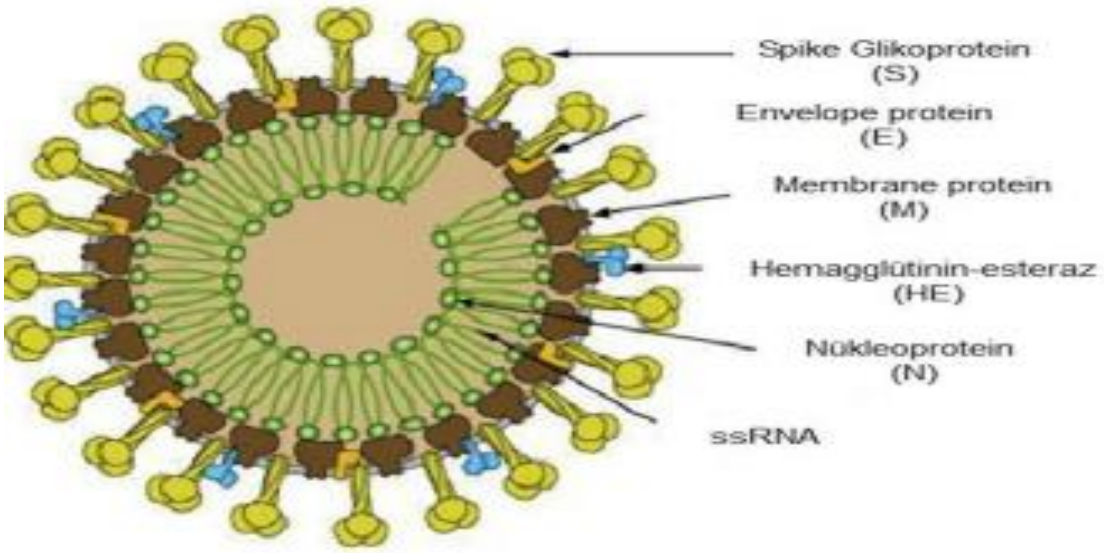
2.2 SARS-CoV-2'nin Genom Organizasyonu

Koronavirüslerin genomlarının boyutu 26 ila 32 kilobayt arasında değişebilir ve her biri 9680 amino asitli bir poliprotein üretebilen 6 ila 11 açık okuma çerçevesi (ORF) içerebilir. Genomun yaklaşık % 67'si ilk açık okuma çerçevesinden (ORF) oluşur ve on altı farklı yapısal olmayan protein (nsps) türünü kodlar. Geri kalan ORF'ler yapısal olan ya da olmayan proteinleri kodlar. SARS-CoV-2 genomunda hemaglutininesteraz geni bulunmamaktadır (Khan *et al.* 2022). Genin her iki tarafında 50 ve 30 nükleotid uzunluğunda çevrilmemiş bölümler (UTR'ler) mevcuttur. SARS-CoV-2 ve orijinal SARS virüsü çok benzer bir ORF'ye sahipti. Nsp'ler, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (nsp12), helikaz (nsp13), papain benzeri proteaz (nsp3) ve kimotripsin benzeri, 3C benzeri veya majör proteaz (nsp5) gibi proteinleri içerir (Engelbrecht and Claus 2020).

ORF'ler nsp'leri kodlamanın yanı sıra membran, sivri uç yüzey glikoproteini (S), nükleokapsid proteini (N), zarf (E) ve yardımcı proteinleri kodlar. Üç TM (transmembran) alanı, uzun bir CT (C-terminal) alanı ve bir N-terminal glikozillenmiş ektodomain M proteinini oluşturur (Şekil 2.2). S glikoproteini, iki S1 ve S2 alt biriminden oluşan bir füzyon viral proteindir; M ve E proteinleri virüsün morfogenezi,

birleşmesi ve tomurcuklanması için çok önemlidir. İnsanlardaki SARS-CoV'ye benzer şekilde, yarasalardaki SARS benzeri koronavirüsler de S1 alt biriminde bir sinyal peptidi, N-terminal alanı (NTD) ve reseptör bağlayıcı alanı (RBD) paylaşmaktadır (Khan *et al.* 2022).

Gözlenen değişikliklerin büyük çoğunluğu, başak (spike) proteininin ACE2 reseptörüyle etkileşiminden kaynaklanan dışsal alt alanda meydana gelmiştir. SARS-CoV-2 spike protein ektodomain (1-1208 kalıntıları) klonlanmış, sentezlenmiş ve spike glikoproteinin yapısını belirlemek için kristalize edilmiştir. SARSCoV-2'nin spike glikoprotein yapısı, 3,8'lik bir RMSD ile SARS-CoV'un spike protein yapısından ayırt edilemez (Kumar *et al.* 2020).



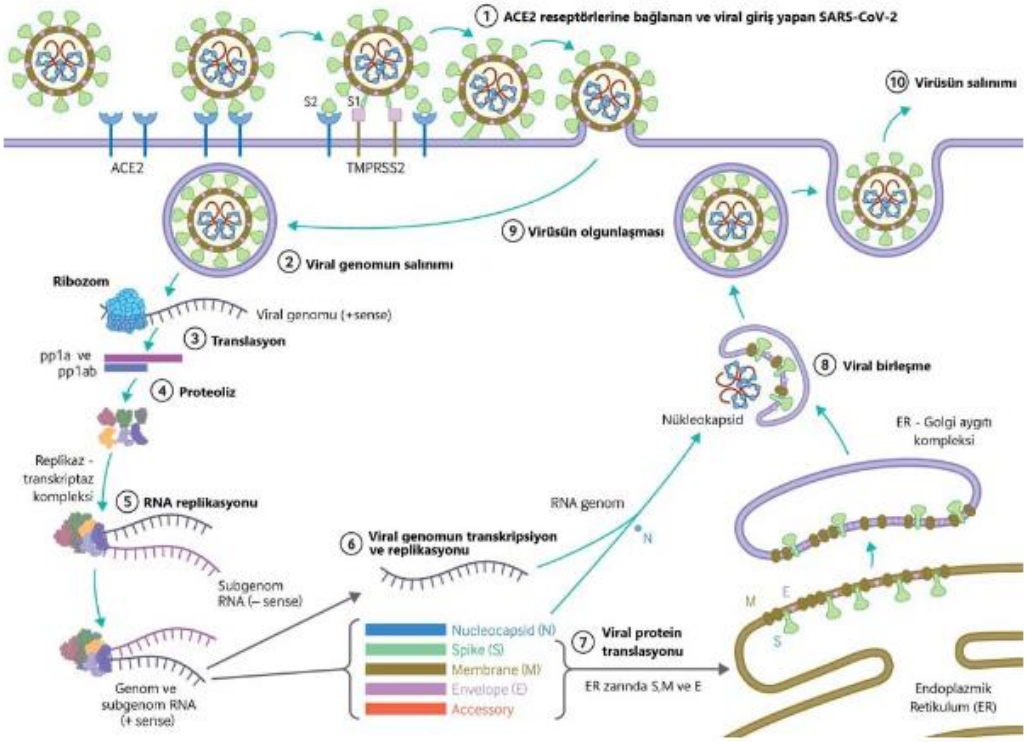
Şekil 2.2 SARS-CoV-2 genomu (Zhang *et al.* 2021)

Şekil 2.2, koronavirüslerin 26-32 kilobaytlık genomlarının 9680 amino asit poliproteini kodlayan 6-11 açık okuma çerçevesi (ORF) içerdiğini göstermektedir. Genomun yaklaşık %67'si ilk açık okuma çerçevesinden (ORF) oluşur ve bu çerçeve 16 nsp kodlar. Diğer açık okuma çerçeveleri yapısal ve işlevsel proteinleri kodlar. İki viral sistein proteaza ek olarak, nsp'ler ayrıca SARS CoV-2 transkripsiyonu ve replikasyonunda rol oynayan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (nsp12) ve helikaz (nsp13) içerir (Zhang *et al.* 2021).

2.3 SARS-CoV-2'nin Konak Hücrelere Girişi ve Çoğalması

Bir koronavirüsün konak hücresini enfekte edebilmesi için, spike glikoproteininin önce hücresel reseptöre bağlanması ve ardından S proteininin konak hücre proteazları tarafından aktive edilmesi gerekir. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2, ACE2 reseptörü aracılığıyla içselleşir ve her ikisi de S proteinini hazırlamak için TMPRSS2 serin proteazlarını kullanır (Zhang *et al.* 2021).

ACE2 reseptörü çeşitli dokularda bulunduğundan, SARS-CoV-2 de SARS-CoV gibi akciğer dışı yollarla yayılabilir. Bulgulara göre SARS-spike CoV-2 proteini, SARS-CoV proteininden 10-20 kat daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Spike proteini ile etkileşim üzerine asetilkolinesteraz 2 (ACE2) reseptöründe konformasyonel değişiklikler meydana gelir. Bu ayarlamalar, viral zarf proteininin endozoma girdikten sonra konak hücre zarı ile kaynaşmasına neden olur (Dong *et al.*, 2020). Viral RNA konak hücrenin sitoplazmasına girdiğinde, replikaz poliproteinleri pp1a ve pp1b sentezlenir. Bu çoğalan poliproteinler, virüs tarafından üretilen proteinazlar tarafından bileşenlerine ayrılır. Koronavirüsler çoğalmak için çeviri sırasında ribozomların çerçeveleri değiştirmesine güvenir. Sonuç olarak, transkripsiyon sıklıkla durdurulur ve genomik çeşitliliğe ek olarak birkaç alt genomik RNA türünün üretilmesine neden olur. Önemli viral proteinler bu RNA alt tipleri tarafından kodlanır. Viral partiküller RNA ve proteinlerden endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi kompleksinde bir araya getirilir. Virüs partikülleri daha sonra veziküller tarafından hücrelerden dışarı atılır (Datta *et al.* 2020). Spike glikoproteini hücresel reseptör ACE2'ye bağlanıp onu aktive etmezse SARS-CoV-2 konak hücreleri enfekte edemez Şekil 2.3. Replikaz poliproteinleri pp1a ve pp1b, hücre içinde içselleştirilen viral RNA sitoplazmada kaplamadan ayrıldığında ve çevrildiğinde oluşur. Replikaz poliproteinleri daha sonra virüs tarafından üretilen proteinazlar tarafından bileşenlerine ayrılır. İçselleştirme, viral yaşam döngüsündeki ilk adımdır. Çeviri sırasında ribozomal çerçeve kayması SARS-CoV-2 replikasyonu için gereklidir. Sonuç olarak, süreksiz transkripsiyon, her ikisi de viral proteinlerin sentezi için gerekli olan genomik RNA'nın yanı sıra subgenomik RNA türlerinin birkaç kopyasını üretir. Viral partiküller (virionlar), viral RNA ve protein etkileşime girdiğinde endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi kompleksinde oluşturulur (Bakshi *et al.* 2022).

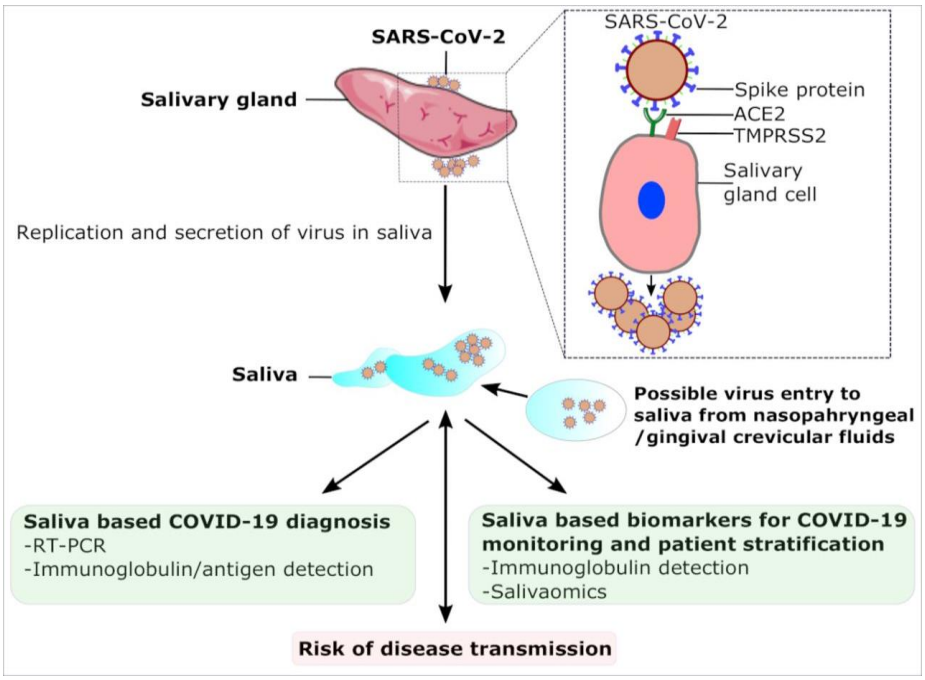


Şekil 2.3 SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve konak hücrelerde çoğalma süreci (Datta *et al.* 2020)

2.4 SARS-CoV-2'nin Patogenezi

Şaşırtıcı bir şekilde, insanlarda SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları için patoloji bulguları oldukça benzerdir. Periferik kan akış sitometrik analizi, CD4 ve CD8 T hücre sayılarında önemli bir azalma ve her ikisi de hiperaktivasyonun göstergesi olan çift pozitif (HLA-DR ve CD38) hücre fraksiyonunda bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Göğüs röntgenlerine göre, hastanın pnömonisi hızla ilerliyordu ve sağ ve sol akciğerler arasında bazı farklılıklar vardı (Lamers and Haagmans 2022). Akciğer, kalp ve karaciğerden alınan doku örnekleri üzerinde histolojik inceleme yapılmıştır. Her iki akciğerde de belirgin alveolar yıkım ve hücresel fibromiksoid eksudalar görülmüştür. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) semptomları arasında sağ akciğerde hyalin membran oluşumu ve pnömositlerde belirgin deskuamasyon vardı. Sağ akciğer, sol akciğerin aksine, pulmoner ödemden ziyade hiyalin membranlar oluşturuyordu. Her iki akciğerde de lenfositlerin hakim olduğu interstisyel mononükleer yamalı inflamatuar

infiltratlara dair kanıtlar görülmüştür (Engelbrecht and Claus 2020). Alveolar nitrik oksit sentaz (ACE) reseptörleri, artan balgam çıkışı da dahil olmak üzere öksürük benzeri semptomlardan sorumludur. Bu semptomlara, hACE reseptörü için yüksek afiniteye sahip bir virüs olan COVID-19 neden olur. Rinore, farenjit ve hapşırma gibi üst solunum yolu hastalığı belirtileri SARS-CoV-2'yi SARS-CoV ve MERS-CoV dahil diğer corona ailesi üyelerinden ayırır. Bu durum SARS-CoV-2'yi MERS-CoV'dan ayıran en önemli özelliktir (Şekil 2.4). İncelenen ve tamamı COVID-19'a yakalanan 82 hastada, solunum yolu enfeksiyonunun birincil ölüm nedeni olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, karaciğer fonksiyonunun iki belirteci olan yüksek ALT ve AST seviyeleri bulunmuş ve bu da potansiyel bir neden olarak karaciğer yetmezliğine işaret etmiştir (Liu *et al.* 2020).



Şekil 2.4 COVID-19'un Kökenleri ve Klinik Önemi (Sapkota *et al.* 2021)

SARS-CoV-2, virüsün zarfındaki spike glikolipidlerin S1 alt biriminin RBD'si ile etkileşime girerek akciğerlerdeki tip-2 pnömositlere zarar verir. Ağız mukozası ve vasküler endotel hücrelerine ek olarak, ACE2 reseptörlerine sahip diğer dokular arasında sindirim sistemi, böbrek, kalp ve kan arterleri bulunmaktadır. Bu hücreler ACE2 reseptörleri içerir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, konağın doğal ve adaptif

bağışıklık sistemlerinin her ikisini de güçlendirir. Sitokin fırtınası olarak bilinen bu bozukluk, konakçı bağışıklık sisteminin bir enfeksiyona verdiği tepki düzensiz olduğunda ve böylece aşırı miktarda pro-inflamatuar aracı ürettiğinde gelişir. Sistemik düzeyde geniş çaplı doku yıkımı meydana gelir (Samudrala *et al.* 2020).

2.5 Kuluçka Dönemi

COVID-19 için kuluçka dönemi, bulaşma kaynağıyla (vahşi yaşam veya şüpheli veya doğrulanmış vakası olan bir kişi) ilk olası temas ile semptomların (öksürük, ateş, yorgunluk veya miyalji gibi) ortaya çıktığı en erken tarih arasındaki zamandan hesaplanır. Kuluçka dönemi, hastalığa ilk maruz kalma (enfekte hayvanlarla veya teşhis konmuş bir kişiyle temas yoluyla) ile semptomların başlangıcı arasında geçen süredir. Medyan kuluçka süresi 4 gündür (çeyrekler arası aralık, 2-7 gün; bu, tüm vakaların yaklaşık yarısının bu aralıkta bir yerde meydana geldiğini gösterir) (Kumar *et al.* 2020).

2.6 SARS-CoV-2'nin Tespitine Yönelik Tanı Yöntemleri

2.6.1 Nükleik asit amplifikasyon testi

Şu anda, COVID-19 vakalarını doğrulamak için gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) kullanılmakta ve bazı vakalarda nükleik asit dizilimi kullanılarak daha fazla doğrulama yapılmaktadır. GenBank NC 004718 SARS-CoV hakkında bilgi içerir; çalışmalar N, E, S, ORF ve RdRp genlerine odaklanmıştır (Wu *et al.* 2020). Aktif SARS-CoV-2 dolaşımı olmayan bir bölgedeki bir vakanın NAAT tarafından laboratuvarda doğrulanmış olarak kabul edilebilmesi için iki gerekliliğin karşılanması gerekir:

NAAT hedeflerinden en az birinin SARS-CoV-2 virüsü için oldukça spesifik olduğunu gösteren yerleşik bir test; veya

1- SARS-CoV-2 örneğinde, betakoronavirüs varlığı için tek bir pozitif NAAT sonucu, dizi hedefi NAAT'de araştırılan amplikondan daha büyük veya farklıysa, virüsün kısmi veya tam genomunu sıralayarak ek araştırmayı motive etmek için yeterlidir. Bu gereklilik, sekans hedefinin kullanılan NAAT testinde problanan amplikon ile aynı boyutta veya daha büyük olması durumunda gerekli hale gelir.

İlk test bulguları net değilse, hastadan ikinci bir numune alınmalı ve virüs orijinal materyalden veya ayrı, kabul edilebilir bir NAAT testinden elde edilen bir amplikondan dizilenmelidir. Bu, sonuçların doğru anlaşıldığından emin olmak için yapılır (Engelbrecht ve Claus 2020). SARS-CoV-2'nin yaygın olduğu bölgelerde, tek bir diferansiyel hedef için tarama gibi daha basit bir yöntem yeterli olabilir. Bir veya daha fazla tanı testi negatif çıksa bile, SARS-CoV-2'ye yakalanma riski hala mevcuttur.

Yetersiz hasta materyaline sahip düşük kaliteli örnekler (bunu hesaba katmak için, örneğin yeterli insan DNA'sı içerip içermediğini belirlemek için PCR testine bir insan hedefi ekleyebilirsiniz); Bu, virüs bulaşmış kişi için feci sonuçlar doğurabilir; Olumsuz bir sonucun diğer potansiyel nedenleri şunlardır: (Lamers and Haagmans 2022).

Bilgiler uygun şekilde taşınmamış veya muhafaza edilmemiştir ve hastalığın ilerlemesinde ya çok geç ya da çok erken toplanmıştır (soğuk zincirin sürdürülmemesi).

Viral mutasyon veya PCR inhibisyonu gibi testin teknik uygulamasına ilişkin özellikler SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonu şüphesi yüksek olan hastalarda, özellikle sadece üst solunum yolu numuneleri alınmışsa, ek numuneler alınmalı ve değerlendirilmelidir. Bunun nedeni, enfeksiyonun burun ve boğazın ötesine yayılma olasılığıdır (Bakshi *et al.* 2022).

2.6.2 Seroloji

COVID-19 enfeksiyonu güçlü bir epidemiyolojik ilişkiye sahip olsa ve NAAT taramaları negatif olsa bile, akut ve nekahat dönemindeki hastalardan alınan

eşleştirilmiş kan örnekleri, doğrulanmış seroloji testleri mevcut olduğunda tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Bu durum, bir topluluğu COVID-19 enfeksiyonuna bağlayan güçlü epidemiyolojik kanıtlar olduğunda söz konusudur. Bu hedeflere yardımcı olmak için serum örnekleri bir süre saklanabilir (Engelbrecht and Claus 2020).

2.6.3 Viral kültür

SARS-CoV-2'nin laboratuvar teşhisi için viral kültüre gerek yoktur. Viral kültürün viral izolasyon, virüs karakterizasyonu ve aşı üretimi gibi çeşitli pratik bilimsel uygulamaları vardır. Virüsün izole edilmesindeki ilk adım, insan hava yolu epitel hücre hatlarının kullanılmasıydı (Bakshi *et al.* 2022).

2.7 İnsan Sitomegalovirüsü

Herpesviridae ailesi, Herpesvirales takımı ve Betaherpesvirinae alt ailesi, Cytomegalovirus cinsinden virüslerin kategorize edildiği yerlerdir. İnsanlar ve maymunlar dahil olmak üzere primatlar bu parazitin doğal konakçılarıdır. Bu cinsteki 11 türden insan beta herpesvirüs 5 (yaygın olarak insan sitomegalovirüsü veya HHV-5 olarak bilinir) insanlara zarar verebilen bir türdür. HHV-5 ile bağlantılı iki hastalık mononükleoz ve pnömonidir. Herpes simpleks virüsüne benzerliği nedeniyle insan sitomegalovirüsü (HCMV) veya insan herpes virüsü 5, Betaherpesvirinae ailesinin prototipik üyesidir. Diğer herpesvirüsler gibi latent bir duruma girebilir, ancak sonunda konağın hayatının bir döneminde yeniden uyanacaktır. İnsan sitomegalovirüs (HCMV) enfeksiyonları her yerde yaygındır (Saxena 2020). Daha zengin ülkelerde, kişilerin yaklaşık %60'ı spesifik IgG antikorları taşımaktadır, ancak birçok az gelişmiş ülkede, yetişkinler arasındaki oran %90'dan oldukça yüksektir. Sosyoekonomik durum ve Kafkas kökenli olmama ile enfeksiyon riski artmaktadır2. Ongrádi *et al.*(2016) tarafından yapılan bir araştırmaya göre, Birleşik Krallık'ta yüksek enfeksiyon riskine sahip ülkelerden gelen annelerden doğan çocuklar, evlat edindikleri ülkede daha düşük hastalık riskine sahipti. Küçük çocukların tükürük ve idrarı, özellikle işleri gereği çocuklara bakmak zorunda olan yetişkinler için hastalığın yayılmasında önemli bir rol oynamaktadır.

HCMV (Human Cytomegalovirus), temel üreme sayısı 1,7 ila 2,4 arasında olan orta derecede bulaşıcı bir virüstür. Bu virüs, cinsel temas, tam kan nakli ve organ bağışı gibi yollarla yayılabilir (Kuhn *et al* 2020).

HCMV ile enfekte kişilerin büyük çoğunluğu herhangi bir semptom göstermeyecektir; bununla birlikte, son derece nadir durumlarda enfeksiyöz mononükleoz meydana gelebilir. Güçlü HCMV bağışıklığı, bağışıklık sistemi zayıf olanların son organ hastalığı (EOD) geliştirmesi için gerekli olan büyük viral yüklere olan ihtiyacı en aza indirir. Enfekte bireylerin görünür semptomlar olmasa bile uzun vadeli etkiler yaşayabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Virüs, enflamatuar hücreler tarafından yönlendirilen bir bağışıklık tepkisine neden olmaya devam ederek insan sağlığını dolaylı olarak etkileyebilir (Bakshi *et al.* 2022).

Her biri farklı etiyoloji ve klinik semptomlara sahip üç farklı HCMV enfeksiyonu türü vardır. Bir kişi virüse ilk kez maruz kaldığında ve virüse karşı herhangi bir bağışıklık savunması olmadığında, birincil enfeksiyon meydana gelir. Bundan sonra virüs, daha sonra uyanabileceği bir uyku evresine girer (ikinci tip enfeksiyon). Yeniden enfeksiyon olarak bilinen üçüncü enfeksiyon türü, zaten hasta olan birinin bulaşıcı olan biriyle temas etmesi ve hastalığa karşı doğuştan gelen bağışıklığı olmasına rağmen süper enfekte olmasıyla gerçekleşir (Kuhn *et al* 2020). İnsan sitomegalovirüsü ile enfeksiyonlar genellikle hamilelik sırasında ortaya çıkar. Bunun nedeni, bu üç hastalık türünün her birinin hamilelik sırasında komplikasyonlara yol açma olasılığıdır. Ongrádi *et al.*(2016) göre, HIV hastalarında hala yaygın bir fırsatçı enfeksiyondur ve katı organ nakli (SOT) veya hematopoietik kök hücre naklinden (SCT) sonra en sık görülen ve en büyük zarara neden olan enfeksiyondur.

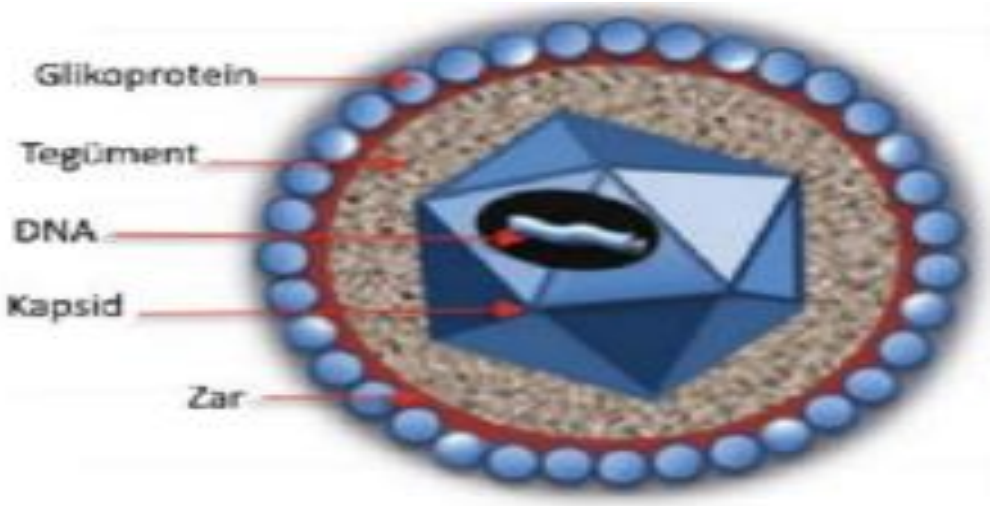
2.7.1 İnsan sitomegalovirüs suşları ve genomları

1957 yılında, 127 olarak bilinen yepyeni bir hücre kültürü tekniği kullanılarak, ilk insan sitomegalovirüsü (HCMV) ilk kez bir laboratuvarda kültüre edildi Şekil 2.5. Araştırmacılar genellikle hücresiz virüsü, adenoidlerden geliştirilen Ad169 ve bir hastanın adını taşıyan Towne gibi hücre dışı sıvı salan laboratuvara uyarlanmış suşlarla

değiştirdiler. Nobel Tıp Ödülü sahibi ve insan sitomegalovirüsünü (HCMV) keşfeden Thomas Weller'e göre, laboratuvar uyarlamaları genetik anomalileri seçmiş olabilir (Britt and Boppana 2004).

Genomun 20 kilobazlık (kb) bir bölümünün bazı suşlarda eksik olduğu keşfedildi; bu eksik bölgeye sonunda ULb' bölgesi 130 adı verildi. ULb' geninin kodladığı 19 proteinden hiçbiri fibroblast hücre kültürlerinin büyümesi için gerekli değildi. Seçilim baskısına rağmen vahşi tip suşlarda var olmaya devam etmeleri, etkili in vivo enfeksiyon için gerekli oldukları fikrini desteklemektedir (Kuhn *et al* 2020).

Viral girişe ek olarak, ULb' bölgesi de viral tropizm ile ilişkilendirilmiştir. Viryonun yüzeyinde, trimerik glikoproteinler H (gH), L (gL) ve O (gO) bir kompleks (gO) oluşturur. Bu kompleksin hedefleri arasında fibroblastların yüzey ortak reseptörleri ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) yer alır. Bir kimyasal, pH nötr veya 7,2 olduğunda bir plazma membranı füzyon işlemi ile bir fibroblasta girebilir. ULb′ bölgesi bunun yerine, pentamerik bir kompleks oluşturmak için gH ve gL ile birleşebilen üç farklı küçük proteini kodlar (Kuhn *et al* 2020). Bu karışım, CD147 ve nöropilin 2 reseptörü de dahil olmak üzere epitelyal ve endotelyal hücreler üzerindeki çeşitli reseptörlerle etkileşime girerek pH'a bağlı bir endositik yolla girişi sağlar (Saxena 2020).



Şekil 2.5 HCMV'nin yapısı (Britt and Boppana 2004)

2.7.2 Doğal öykü ve patogenez

Tekrarlayan enfeksiyon, kronik herpes simpleks virüsünün (HCMV) ayırt edici özelliğidir ve tedavi edilmezse viremi gelişimine yol açabilir. Viremisi olan kişilerin bile yalnızca küçük bir %si EOD'ye yakalanacaktır. Bağışıklık sistemi baskılanmış her hasta türünün kendine özgü bir nedeni olduğundan, bu bölümde bağışıklık sistemi baskılanmış her hasta kategorisini sırayla inceleyeceğiz. Her EOD, etkilenen tüm insanlar tarafından paylaşılan benzersiz klinik semptomlara sahiptir (örneğin, etkilenen tüm insanlar HCMV retinitinin klinik belirtilerine sahiptir) (Griffiths 2019). Eksüdanın eşlik ettiği retinal damarlarda kanamanın tipik klinik görünümünü kabul eden retinit dışında, etkilenen bölgede semptomların yokluğunda HCMV EOD için baykuş gözü inklüzyon cisimciklerinin histopatolojik değişiklikleri ve/veya verimli enfekte hücreleri göstermek için immünositolojik boyama gereklidir. Öte yandan retinal kanama, retinal hastalık veya retinalitin yaygın bir klinik semptomudur (Griffiths and Reeves 2021).

Bulanık görme ve uçuşan noktaların varlığı retinit belirtileridir, ancak bazı durumlarda durum fark edilmez ve sadece kapsamlı bir göz muayenesi ile tespit edilebilir. Antiviral tedaviden (sistemik gansiklovir ve retinit acil olarak görmeyi tehdit ediyorsa intravitreal foskarnet) sonra klinik remisyonla gösterildiği üzere, HCMV retinitinin altında yatan etiyoloji litik enfeksiyondur. Bu durum, litik enfeksiyonun HCMV retinitini başlatmasıyla kanıtlanmıştır (Griffiths and Reeves 2021). Kesi nihayetinde iyileşecektir, ancak hasta körlüğün ana nedenlerinden biri olan retina dekolmanı geliştirmeye daha yatkın olacaktır. Bazı HIV hastalarında, antiretroviral tedavi immünolojik iyileşme üveitini tetiklemiştir. Bu enflamatuar duruma gözdeki HCMV antijenleri neden olmaktadır. Ongrádi *et al.* (2016) tarafından yapılan araştırmaya göre, bu durum retinite bağlı görme kaybını kötüleştirme potansiyeline sahiptir.

Zatürre bazen kök hücre bağışının hemen ardından ortaya çıkabilir. Araştırmalara göre bronkoalveolar sıvı önemli bir viral konsantrasyona sahiptir. Akciğerde interstisyel lenfosit toplanması, oksijenin alveoller ile kan damarları arasında kat etmesi gereken mesafeyi artırarak oksijenin kat etmesi gereken mesafeyi uzatır. Şu anda mevcut olan araştırmalar, bu hastalığın immünopatolojik bir bileşeni olduğunu göstermektedir

(Bakshi *et al.* 2022). Şu anda hala EOD üreten litik enfeksiyonların, hepatit, peptik ülser hastalığı ve hatta nefrit ve pankreatit gibi daha nadir görülen durumların temel nedeni olduğuna inanılmaktadır (Saxena 2020).

2.8 CMV ve SARS-CoV-2 ile Eş Zamanlı Enfeksiyon

Soğuk algınlığı virüsü (CMV), periferik kanda T hücresi çoğalmasını önleyerek ve IL-6 gibi enflamatuar sitokinlerin seviyelerini yükselterek şiddetli COVID-19 hastalarının riskini artırabilir. Özellikle yaşlılar için bu doğrudur. T hücrelerinin başarısız olmasının ana nedeni olan timik disfonksiyon, yaşlanan insanlarda sıklıkla azalmaktadır. (D'Ardes *et al.* 2020) tarafından yapılan çalışmaya göre, T hücreleri viral enfeksiyonlara karşı immünolojik yanıtı düzenlemek için gereklidir. Yaşlı popülasyondaki yüksek sıklığı nedeniyle CMV enfeksiyonu, bağışıklık sisteminin SARS-CoV-2 gibi yeni ortaya çıkan virüslerle mücadele etme yeteneğini zayıflatmaktadır. Viral enfeksiyonlarla mücadelede T hücrelerinin aracılık ettiği hücresel bağışıklığın önemi, yaşlılarda grip aşısının etkisizliği ile timik parçalanmanın bir sonucu olarak CD8+ T hücrelerindeki azalmanın yanı sıra CMV reaktivasyonu olan bireylerde T-reg ve CD4+ T hücresi sayısındaki artış arasındaki korelasyonla vurgulanmaktadır (Aghbash *et al.* 2021). CMV ile enfekte olan kişilerin kanlarında, daha yüksek sitokin seviyelerine (IL-6, IL-10 ve TNF-), daha az lenfosite (CD4+ ve CD8+ T hücreleri) ve CD4+ T hücrelerinden daha az IFN üretimine sahip olan COVID-19 bireylerine benzer şekilde, genellikle daha yüksek IL-6 seviyeleri bulunur. Bir kişi CMV enfeksiyonu geçirdiğinde, kan IL-6 seviyeleri sıklıkla artar (Alrubayyi *et al.* 2021). Öte yandan, IL-6'ya karşı monoklonal bir antikor olan tosilizumabın, klinik çalışmalarda yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarının tedavisinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında CMV koenfeksiyonu veya aktif CMV, altta yatan hastalığı ağırlaştırabilir ve sitokin fırtınalarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Dolayısıyla bu latent virüsün bulunması, enflamasyonun yönetimi için etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. SARS-CoV-2, konakçılarının hücrelerine erişmek için ağırlıklı olarak böbrekler ve akciğerler dahil dokularda yaygın olan ACE2'yi kullanır (Alrubayyi *et al.* 2021). Bağışıklık sisteminin baskılanması ve böbrek yetmezliği, hastalarda COVID-19 enfeksiyonu ve ölüm olasılığını artırmaktadır (Monfared *et al.* 2021).

Carll *et al.* (2021), sistemik koenfeksiyon veya CMV reaktivasyonu ile ortaya çıkan hemorajik enterokolitli hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik belirtilerini araştırmıştır.

Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, hücresel bağışıklık sistemi eksikliklerine ve CMV yeniden enfeksiyonuna veya reaktivasyonuna yol açan birçok primer lenfositopeni mevcuttur; bu, şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda CMV ve şiddetli enterokolit patogenezi ile bağlantılı olarak incelenmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanabilecek bazı ek majör lenfositopeniler daha önce tartışılmıştır. T hücrelerinin ölümü, COVID-19'un retiküloendotelyal ve hematolojik sistemlere müdahalesinin aşırı bir sonucu olabilir. Dalak, lenf düğümleri ve kemik iliği bu sistemleri oluşturan organlardır. Bu nedenle, efektör ve CD8 + sitotoksik T hücresi sayıları azaldığında, adaptif bağışıklık sistemi ve konağın sonraki viral enfeksiyonları savuşturma kapasitesi SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından zayıflatılır (Maucourant *et al.* 2020, Naendrup *et al.* 2022).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışma Dizaynı

Irak'ın Kerkük kentindeki Alshifaa Epidemiyoloji Hastanesi'ne yatırılan hastalar, 2022 yılının Eylül ve Aralık ayları arasında bu kesitsel araştırmaya konu olmuştur.

3.1.1 Hasta grubu

Çalışmaya 30-70 yaş aralığında Covid-19 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen 180 hasta dahil edilmiştir.

3.1.2 Kontrol grubu

60 sağlıklı katılımcı araştırmada karşılaştırma grubu olarak görev yapmıştır.

3.1.3 Etik onay

Kerkük Sağlık Müdürlüğü'nün resmi yazısına istinaden, her hasta kapsamlı araştırma bilgilerini aldıktan sonra bilgilendirilmiş onam formunu (Ek I) doldurmuştur.

3.2 Materyal

3.2.1 Çalışmada kullanılan araçlar

Çizelge 3.1'de çalışmada kullanılan araçlar gösterilmektedir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan araçlar

Araçlar	Şirket ve Menşei
Viral Taşıma Ortamı	Atlas Medical – Ürdün
Jel -tüp	Biozek – Çin
Ependroof tüp (1,5 ml)	Afco– Ürdün
Eldivensiz toz	ARISS- Irak
Etanol %70	ABO TEBA – Irak
Filtre pipet ucu (sarı uç, 200u)	CNWTC – Çin
Filtre pipet ucu (1000µ)	ART
PCR tüpü 0,2 mL	CNWTC - Çin
Sterillium®	Almanya
Tek kullanımlık steril şırınga	EASYMED- Almanya
Soğutma kutusu	Blow Kings – Almanya
Raf	Afco– Ürdün
Mikropipet	Winlab – Almanya

3.2.2 Çalışmada kullanılan laboratuvar ekipmanları

Çalışmada kullanılan laboratuvar ekipmanları Çizelge 3.2'de listelenmiştir.

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan laboratuvar ekipmanları

Ekipman	Şirket ve Menşei
Elisa okuyucu (ELx800)	BioTek-ABD
Elisa yıkayıcı (ELx50)	BioTek-ABD
İnkübatör	Coral-Suriye
Vorteks	Wise Mix®-Almanya
Zybio (EXM3000)	Çin
Gerçek zamanlı PCR	SaCycler -96 -İtalya
Santrifüj	Memmert-Almanya
hematoloji analizörü	Swelab- İsviçre
Buzdolabı	LG-Kore
Mikrosantrifüj	Wise spin®-Almanya
Güvenlik kabini sınıf 1	ALS co.Ltd - İtalya

3.2.3 Kullanılan kitler

Çizelge 3.3 Araştırma süresince kullanılan laboratuvar ekipmanlarını göstermektedir.

Çizelge 3.3 Çalışmada kullanılan laboratuvar kitleri

	Kitler	Şirket ve Menşei
1	CMV Ab ELISA Kiti	Mybiosource-ABD
2	SARS Cov-2 tespiti için Gerçek Zamanlı PCR kiti	Sacace-İtalya
3	Nükleik Asit Ekstraksiyon Kiti (Manyetik Boncuk Yöntemi) IVD0062-1/	Zybio-Almanya
4	Prokalsitonin	i-chroma-Kore
5	CBC (Lenfosit sayısı)	Swelab-İsviçre
6	CRP	i-chroma-Kore

3.3 Metod

3.3.1 Örneklerin toplanması

Nazofarengeal örneklerin toplanması:

Katılımcı deneklerden burun sürüntüleri alınmış ve viral taşıma ortamı (VTM) dolu tüplere yerleştirilmiştir. VTM tüpleri iyice birleştirildikten, mühürlendikten ve etiketlendikten sonra, alındıktan sonraki bir saat içinde laboratuvara geri götürülmüş ve PCR ekstraksiyonu ve amplifikasyon testlerinin sonuçları analiz edilene kadar sıvı nitrojen deposuna yerleştirilmiştir.

Kan örneklerinin alınması:

Bu araştırmadaki her bir denekten şırınga kullanılarak damar delinmesi yoluyla 5 mL kan alınmıştır. Kan örnekleri iki steril test tüpüne alındıktan sonra 3 mL'si bir jel tüpe konmuş ve pıhtılaşmaya bırakılmıştır; tüp 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiş; serum otomatik bir mikropipet ile aspire edilmiş ve tüpler CMV IgM, CRP ve PCT sırasıyla enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) ve immünofloresan kullanılarak belirlenene kadar -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Toplam 5 mL alınan kandan geriye kalan 2mL EDTA tüpüne konmuş ve lenfosit sayısını belirlemek için bir hematoloji cihazında işlenmiştir.

ELISA ile anti CMV-IgM antikorlarının tespiti:

Çalışma prensibi

Seyreltilmiş serum veya plazma örneklerinin oda sıcaklığında yirmi dakika boyunca inkübasyonu, CMV'ye karşı spesifik antikorların kuyucuklarda kaplanmış antijene bağlanabilmesi için gerçekleştirilir. Bağlanmamış antikorların ve serumun diğer bileşenlerinin horseradish peroksidaza bağlanmış tavşan anti-insan IgG'si kullanılarak uzaklaştırılmasının ardından CMV'ye spesifik IgG izole edilebilir. Bağlanmamış konjugat 20 dakika sonra yıkanarak uzaklaştırılır ve ardından sonraki 10 dakika boyunca TMB enzim substratı verilir. Mavi bir renk tonunun ortaya çıkması CMV antikorlarının varlığının göstergesidir. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra reaksiyon sarı renge dönüşür ve mikroplaka okuyucu kontrollerin, standartların ve numunelerin optik yoğunluklarını belirlemek için kullanılır.

Prosedür:

- IgG absorbanı 1:4 oranında örnek seyreltici ile karıştırıldı ve her örnek 1:100 oranında seyreltilmiştir.

- Mikroplakanın her bir kuyucuğuna 10 U/ml konsantrasyonda 100 l standart, kontrol ve seyreltilmiş numune dağıtılmıştır.

- Plaka üç kez durulandıktan sonra yirmi dakika boyunca oda sıcaklığında inkübatörde bekletilmiştir.

- Her bir kuyucuğa yüz litre konjugat dağıtılmıştır. (Reaktif 3).

- Plaka toplam dört kez durulandıktan sonra oda sıcaklığında yirmi dakika inkübatörde bekletilmiştir.

- Her bir kuyucuğa yüz litre TMB substratı eklenmiştir. (Reaktif 4).

- Plaka oda sıcaklığında on dakika süreyle inkübasyona bırakılmıştır.

- Her bir kuyucuğa yüz litre hacminde durdurma çözeltisi eklenmiştir. (Reaktif 5).

- Optik yoğunluk için 450 nm'de okuma yapılmıştır.

Sonuçların hesaplanması:

Negatif örnekler: OD < 10 U/ml standardın OD değeri.

Pozitif örnekler: OD >/= 10 U/ml standardın OD değeri.

C- reaktif proteinin belirlenmesi:

Çalışma prensibi:

Bu incelemede sandviç immünodeteksiyon yöntemi kullanılır. Numunedeki antijen tampondaki tespit antikoruna bağlanarak reaksiyonu tetikler. Antijen-antikor kompleksleri nitroselüloz matrisine göç eder ve burada test şeridindeki ikinci immobilize antikor bunları yakalayabilir. Numunede daha fazla antijen, antijen-antikor kompleksleri oluşturmak için daha fazla fırsat anlamına gelir. Sonuç olarak, tespit edici antikordan gelen floresan sinyali daha güçlü hale gelir ve bu, örnekteki CRP konsantrasyonunu ölçmek için ichroma test cihazı tarafından kullanılır.

Prosedür:

- Algılama tampon tüpünün üstünde, boşken bir numune toplayıcının yerleştirildiği zamandan kalma bir delik vardır.

- Bir numune toplayıcı kullanılarak bir litre madde çekilmiştir.

- Tüpü numune toplayıcının içine yerleştirilmiştir.

- Numune toplayıcıyı en az on kez veya numune ters çevrilerek çıkarılana kadar iyice çalkalanmıştır. Otuz saniyelik bir süre içinde tampon ve numune kombinasyonu kullanılmıştır.

- Bitmiş tüpün üstündeki kapağı çıkarılmıştır. Kartuşu uygulamadan önce, artıklarından arıtmak için bir kağıt havluyla ve iki damla reaktifle silinmiştir.

- Kartuşun numune kuyucuğu iki damla sıvı konulmuştur.

- Cihazı tutucuya yerleştirmeden önce Kartuşun oda sıcaklığına ulaşması için üç dakika bekletilmiştir.

- Numuneyi taramak için, numune dolu kartuşu ichromaTM testleri için cihazın kartuş tutucusuna yerleştirilmiş ve ardından tarama düğmesine basılmıştır. Kartuş tutucuya tamamen yerleştirmeden önce kartuşun doğru yöne baktığından emin olunmuştur. (Kartuşun üzerinde, özellikle bu amaç için, ok şeklinde bir işaret vardır.)

- İchromaTM taramasına başlamak için cihaz üzerindeki ‘Seç’ düğmesine basıldı.

- ichromaTM testi için kullanılan cihaz, numune yüklü kartuşu hemen taramaya başladı.

- ichromaTM ile test yaparken, test sonuçlarını cihaz üzerindeki ekrandan okundu.

Sonuçların hesaplanması

ichromaTM cihazı test sonucunu almak için bir dizi otomatik hesaplama yapar ve numunenin CRP içeriğini mg/dl cinsinden gösterir.

Normal aralık: 6 mg/dl'ye kadar.

İmmünofloresan ile serum prokalsitonin (PCT) tahmini prensibi:

Test, örnek karışımı nitroselüloz matrisinden geçerken antijen-antikor komplekslerinin test şeridine monte edilmiş başka bir PCT antikoru tarafından yakalandığı bir sandviç immünodeteksiyon yaklaşımı kullanır (üretici tarafından belirtildiği gibi). Örnek kombinasyonu matriksten geçerken bu durum gerçekleşir. Sonuç olarak, test şeridinde toplanan antijenantikor komplekslerinin sayısı kandaki PCT antijeni miktarıyla orantılıdır. Dedektör antikor üzerindeki floresan sinyalin gücü toplanan antijen miktarına karşılık gelir ve bu bilgi ichromaTM Okuyucu tarafından analiz edilerek numunedeki PCT içeriği görüntülenir. ichromaTM PCT testinin dinamik aralığı 0,25 ile 100ng/ml arasındadır.

Prosedür:

- Serum numunesinin 150 ml'sini tespit tamponunu tutan tüpe taşımak için bir transfer pipeti kullanılmıştır.

- Saptama tamponu tüpünün kapağının sıkıca sabitlendiğinden emin olduktan sonra, numuneyi ve saptama tamponunu içeren tüp on kez kuvvetlice çalkalanmıştır.

- Bu numune kombinasyonunun 75 Ml'si saptama tamponu tüpünden test kartuşunun numune kuyucuğuna pipetlenmiştir. Bu adım test kartuşu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- Numune test kartuşuna yüklendikten sonra 12 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletilmiştir.

- Bir test kartuşu okuyucunun test kartuşu tutucusuna yerleştirildikten sonra ichromaTM Okuyucunun ‘Seç’ düğmesine basılmıştır.

- ichromaTM ile test yaparken, test sonuçları cihaz üzerindeki ekrandan okunmuştur.

3.3.2 SARS-CoV-2’nin moleküler tanımlanması

DNA çıkarımı:

- Çalışma Prensibi:

Kitin manyetik boncukları, özel polimerik gruplar tarafından kendilerine adsorbe edilmiş DNA veya RNA içerir (Çizelge 3.4).

- Kit içeriği

Çizelge 3.4 Kita İçeriği

Kitin Bileşenleri	B-100	B-200	Ana bileşenler
	32 T /Kit	32 T /Kit	
Proteinaz K	320 µL x1 tüp	480 µL x1 tüp	<%5 Proteinaz K
Nükleik asit ekstraksiyon reaktifi 96 kuyulu plakalarda hazır ambalajlı	16 T x2 Plaka	16 T x2 Plaka	Ekstraksiyon Reaktifi I, Ekstraksiyon Reaktifi II, Elüsyon Tamponu, Manyetik boncuk çözeltisi

- Prosedür

- Kitin tüm bileşenleri çıkarıldıktan ve 96 kuyu ters çevrilerek kuyulardaki sıvının birbirine karışması sağlandıktan 24egat kuyular 3-5 dakika boyunca dikey olarak bekletilmiştir.

- 96-kuyulu plakayı çevreleyen alüminyum kapak dikkatlice açıldıktan 25egat A1-H1 ve A7-H7 konumlarına 15L Proteinaz K eklenmiştir. Ardından, plaka orta konumdayken 200 numuneyi 5 saniye boyunca karıştırmak için Vorteks cihazı kullanılmıştır. Manyetik çubuk kovanı, 96 kuyulu plakalar cihazın uygun konumuna yerleştirildikten 25egat cihaza takılmıştır.

- ZYBIO-B-200 veya ZYBIO-B-200Q yazılımı daha 25egat nükleik asitleri izole etme işlemine başlamak için kullanılmalıdır.

- Sadece 25egati düğmesine basmak ekstraksiyon programının "başlamasına" neden olacaktır. Manyetik alan oluşturmak için 25egati 25ega her bir tarağa manyetik çubuklar yerleştirir, ardından tarakları kalıptaki ilgili ekstraksiyon deliklerine yerleştirir. Her bir numune kendi çukuruna yerleştirilir. Demir tarak çıkarıldıktan 25egat, numuneleri demir atomlarıyla birleştirmek için yalnızca 25egativ tarak kullanılır ve aynı anda numunenin analizi gerçekleştirilir. Karıştırma işlemi tamamlandıktan 25egat sıvı, lizis içeren üçüncü kolona gönderilir ve kırk saniye boyunca 65 santigrat derece sıcaklıkta bir manyetik alan yayılır. Askıdaki kirleticileri uzaklaştırmak için bir yıkama çözeltisi içeren dördüncü kolona taşınmadan 25ega demir tarak, RNA veya DNA ile ilişkili demir atomlarını ve varsa virüsü çeken bir manyetik alan üretmek için 25egativ kalıba yerleştirilir. Bu, demir tarak dördüncü kolona taşınmadan 25ega gerçekleşir. On beş saniye boyunca 85 santigrat derecedeki 25 egativ sıvısına aktarıldıktan ve iyice karıştırıldıktan 25egat RNA veya DNA demir atomlarından ayrılır. Son olarak, numuneler bir ana karışım yapmak üzere işlenebilmeleri için flaş dondurulur ve ardından her bir numune üzerinde amplifikasyon gerçekleştirilir. İşlem için gereken toplam 25 ega 9 dakikadır.

- Prosedürün bir sonraki aşamasına geçmeden 25ega A6-H6 ve A12-H12 yerlerinden nükleik asit çözeltisi envanteri 1,5 mL'lik bir santrifüj tüpüne taşınır.

Çizelge 3.5, COVID-19'un tespiti için özel primerlerin bir listesini içerir.

Çizelge 3.5 COVID-19'un tespiti için spesifik primerlerin dizileri

S	CCCTGTTGCTATTCATGCAG CCCTATTAAACAGCCTGCAC (Mollaei *et al.* 2020)
E	GGAAGAGACAGGTACGTTAA AAGGTTTTACAAGACTCACG (Mollaei *et al.* 2020)
N	CCTCTTCTCGTTCCTCATCA CCTGGTCCCCAAAATTTCCT (Mollaei *et al.* 2020)

SARS-Cov-2 taraması gerçek zamanlı PCR:

Test prensibi:

Bu ürün, One Step Real-Time RT-PCR teknolojisini kullanarak numunelerdeki SARS-CoV-2 RNA'yı kalitatif bir şekilde tespit eder. Tespit için uygun cihazlar (Ek II) kullanılır. Aşamada üretilen SARS-CoV-2 RNA, RT-PCR reaksiyon yönteminde (cDNA) tamamlayıcı DNA yapmak için ters 26egative26e edilir. PCR amplifikasyonu için belirli primerler ve problarla karışır (primerler ve problar N, RdRP ve 5 genlerinin korunmuş dizilerine dayanarak oluşturulur). SARS-CoV-2'nin kalitatif tespitini gerçekleştirmek için RT-PER amplifikasyonu sırasında floresan sinyal yoğunluğundaki değişim gözlemlenir. UNG-dUTP, PCR amplifikasyon ürünleri nedeniyle tespit sırasında kontaminasyon olasılığını azaltmak için tasarlanmıştır. Bu arada, insan GABDH geninin dahili 26egativ olarak kullanılmasıyla, PER amplifikasyonunda yanlış 26egative bulgular önlenebilir.

3.4 İstatistiksel Analiz

Bilgisayarlı istatistiksel analiz için şu anda 17. Sürümde olan Minitab kullanılmıştır. Karşılaştırma için Ki-kare (X2), T-Testi olasılığı ve varyans analizi (ANOVA) kullanılmış ve sonuçlar aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır:

P değeri > 0,01: Yüksek Derecede Anlamlı.

4.1 ≤ (P değeri) ≤ 0.05: Anlamlı.

P değeri < 0,05: Anlamlı değil.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Sonuçlar

4.1.1 SARS-CoV-2 virüsüne ilişkin nazofarengeal sürüntü PCR sonucu

Bu tez çalışmasında, Covid-19 virüs enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen 180 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu katılımcısı, nazofarengeal sürüntülerinde SARS Cov-2'nin PCR tespiti için kaydedilmiş ve 180 hastanın 140'ının (%77,78) PCR + Covid-19 enfeksiyonu olduğunu ve kontrol grubundan hiç kimsenin enfeksiyonu olmadığını göstermiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 SARS-Cov-2 virüsüne ilişkin nazofarengeal sürüntü PCR sonucu

SARS-COV-2'nin PCR sonucu	**Hastalar**		**Kontrol Grubu**	
	No.	**%**	**No.**	**%**
Pozitif	140	77.78	50	100
Negatif	40	22.22	0	0
Toplam	180	100	50	100

P<0.001

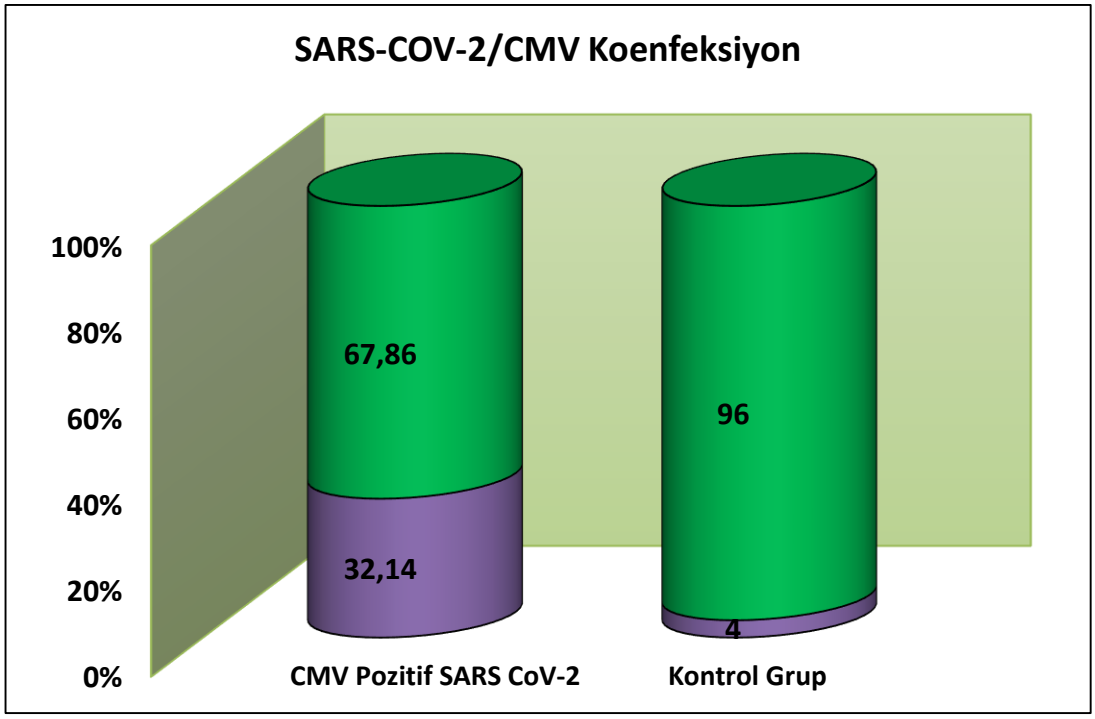
4.2 Covid-19 Hastaları ve Kontrol Grubu İçinde CMV Prevalansı

Çalışma, kontrol grubunda sadece %4 olan CMV prevalansının covid-19'da %32,14 (140 kişiden 45'i) olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1.)

Çizelge 4.2 Covid-19 içindeki CMV prevalansı

CMV IgM ELISA sonucu	**Positif SARS Cov-2**		**Kontrol Grubu**	
	No.	**%**	**No.**	**%**
Pozitif	45	32.14	2	4
Negatif	95	67.86	48	96
Toplam	140	100	50	100

P<0.001



Şekil 4.1 Covid-19 içindeki CMV prevalansı

COVID-19 teşhisi konulan bireylerin % 32,14'ünün kan testlerinde tespit edilebilir düzeyde CMV bulunmuştur. Simonnet ve diğerlerinin (2021) bulgularına göre, Covid-19 hastaları arasında CMV prevalansı % yirmi olarak tespit edilmiştir. Bu keşif, daha önce elde ettiğimiz bulgularla uyumludur. COVID-19 ile enfekte olan bireylerde CMV'nin reaktivasyonunun gerçekleşebileceği öne sürülmüştür. Mevcut araştırmanın bulguları, daha yeni bir tanımlayıcı analizin bulgularıyla uyumludur (Naendrup *et al.* 2022). Bu bulgular, Paolucci ve meslektaşlarının geçmişte sağladığı verilerle tutarlıdır ve bu da bu bulguların güvenilirliğini göstermektedir.

4.3 CMV Enfeksiyonunun Covid-19 Enfeksiyonunun Şiddetine Göre Dağılımı

Mevcut çalışmada, 140 Covid-19 hastasının 32'sinde ağır enfeksiyon görülürken, bunlardan 24'ünde (%75) CMV enfeksiyonu görülmüştür; buna karşılık orta derecede covid-19 enfeksiyonu olanların %26,83'ünde (41'de 11) ve hafif derecede covid-19 enfeksiyonu olanların %14,93'ünde (67'de 10) CMV enfeksiyonu görülmüştür (Çizelge 4.3 ve 4.4).

Çizelge 4.3 Covid-19 enfeksiyonunun şiddeti

Covid-19 Hastaları (n:140)	No.	%
Hafif	67	47.86
Orta düzeyde	41	29.29
Şiddetli	32	22.86

Çizelge 4.4 CMV enfeksiyonunun covid-19 enfeksiyonunun şiddetine göre dağılımı

Covid-19 Hastaları (n:140)		**CMV IgM ELISA sonucu**		
		Negatif	**Positif**	**Tüm**
Hafif	No.	57	10	67
	%	85.07	14.93	100
Orta düzeyde	No.	30	11	41
	%	73.17	26.83	100
Şiddetli	No.	8	24	32
	%	25	75	100
Toplam	No.	95	45	140
	%	67.86	32.14	100

P<0.001

Bulgularımızla uyumlu olarak, Al-Azzawy *et al.* (2021) COVID-19 hastalarının yalnızca %10'unda ciddi enfeksiyon olduğunu, hastaların %44,17'sinde ise orta derecede enfeksiyon olduğunu tespit etmiştir (her iki kategori için de P 0,001).

Al Hijaj *et al.* (2020) göre, analiz edilenlerin çoğunluğu ya asemptomatikti (%51,3) ya da hafif bir hastalıktan muzdaripti (% 30,3). Vakaların yalnızca % 3,2'si kritikti ve ileri yaş ve seyahat geçmişi, daha fazla vaka ölümünün ve daha ciddi hastalığın önemli belirleyicileriydi. Wasit şehrinden Taher (2020), covid-19 ile enfekte olanların çoğunun orta derecede, asemptomatik hastalıklara sahip olduğunu iddia etmektedir.

COVID-19 hastaları arasında edinilmiş enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ve bu hastalıkların büyük bir kısmını nozokomiyal bakteriyel ve fungal enfeksiyonların oluşturduğu bildirilmiştir (Grasselli *et al.* 2021). Kritik durumdaki hastalarda, ikincil viral reaktivasyon yaygındır ve genellikle Herpesvirüslerden kaynaklanır; ancak şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda bu tür atakların görülme sıklığı bilinmemektedir (Saura *et al.* 2022).

Periferik kan T-hücresi farklılaşmasının bozulması ve inflamatuar sitokinlerde, özellikle IL-6'da artış, HCMV'li bir kişiyi şiddetli COVID-19 vakalarına karşı daha savunmasız hale getirebilir. Bundan en çok yaşlılar etkilenir. T-hücresi disfonksiyonu sıklıkla kısmen hastanın ileri yaşına bağlı olarak timik fonksiyonda azalma ile ortaya çıkar. (D'Ardes *et al.* 2020)'ye göre, T hücreleri bağışıklık sisteminin viral enfeksiyonlara verdiği tepkileri kontrol etmek için gereklidir. Yaşlılarda CMV enfeksiyonunun yaygınlığı, naif T hücresi popülasyonunun çeşitliliğini azaltarak gelecekteki viral enfeksiyonlara, özellikle SARS-CoV-2'ye karşı immünolojik yanıtı azaltır. Bu nedenle vücudun enfeksiyonlara karşı savunması azalır. Genç olmayan kişilerde grip aşısının etkisizliği ile timik parçalanma nedeniyle CD8+T hücrelerinin sayısındaki azalma arasındaki ilişki, viral enfeksiyonlarda T hücrelerinin aracılık ettiği hücresel bağışıklığın kritik rolünü açıklamaktadır. Bu bağlantı aynı zamanda CMV reaktivasyonu olan kişilerin neden daha yüksek T-reg ve CD4+ T hücresi sayısına sahip olduğunu da açıklamaktadır (Aghbash *et al.* 2021).

4.4 Covid-19 Şiddetinin Yaş ve Cinsiyet İle İlişkisi

Çizelge 4.5'te belirtildiği gibi, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların çoğunluğu erkek ve yaşlıdır; bu da enfeksiyonun şiddetinin yaş ve cinsiyetle birlikte arttığını göstermektedir.

Çizelge 4.5 Covid-19 şiddetinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi

Yaş grupları (yıl)		Covid-19 Hastaları			Toplam
		Hafif	Orta düzey	Şiddetli	
18-27	No.	37	5	0	42
	%	88.1	11.9	0	100
28-37	No.	12	9	0	21
	%	57.14	42.86	0	100
38-47	No.	11	4	2	17
	%	64.71	23.53	11.76	100
48-57	No.	6	5	4	15
	%	40	33.33	26.67	100
58-67	No.	0	5	12	17
	%	0	29.41	70.59	100
>67	No.	1	13	14	28
	%	3.57	46.43	50	100
Cinsiyet					
Erkek	No.	31	17	36	84
	%	36.90	20.24	42.86	100
Kadın	No.	23	19	14	56
	%	41.07	33.93	25	100.00

Al-Azzawy *et al.* (2021) yılında Kerkük şehrinde yapılan bir araştırmada, COVID-19 hastalarının çoğunluğunun yaşlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, COVID-19 vakalarının % 62,5'ini erkekler oluşturmuştur. Bağdat'ta yapılan bir araştırmaya göre, 50 yaşın üzerindeki erkekler COVID-19 vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (Tektook *et al.* 2020). Zhang *et al.* (2020) tarafından Çin'de yapılan araştırmaya göre, 45 ila 59 yaş arasındaki erkekler en yüksek COVID-19 prevalansına sahiptir. Erkeklerin en yüksek COVID-19 enfeksiyonu prevalansına sahip olması, Peruga *et al.* (2021) tarafından elde edilen bir başka ilgi çekici sonuçtur.

Araştırmacılar, hasta yaşının SARS ve MERS'ten ölme riskini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Mizumoto ve Chowell, 2020; Zhou *et al.* 2020). Lancet'te yayınlanan bir çalışmaya göre, Çin'in Wuhan kentindeki ilk pandemiden 191 COVID-19 hastasının çoğunluğu erkekti (%62) ve COVID-19 enfeksiyonu insidansı yaşla birlikte arttı (Li *et al.* 2020). Bu 52 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, Çin'in Wuhan kentindeki yoğun bakım ünitesinde kritik durumdaki hastaların %67'sinin erkek ve %52'sinin 60 yaşın üzerindeki yaşlı hastalar olduğunu ortaya koymuştur. Tıbbi bir yayın olan Lancet, çalışmanın bulgularını yayınlamıştır (Li *et al.* 2020). Çin'in Wuhan kentindeki Jin Yintan hastanesine başvuran 41 hasta üzerinde yapılan yeni bir araştırma, hastaların

çoğunluğunun orta yaşlı veya daha yaşlı (50-64) olduğunu ve büyük çoğunluğunun erkek (%73) olduğunu ortaya koymuştur. (2020 Huang *et al.*).

Ayrıca, Çin'deki Wuhan Üniversitesi Zhongnan Hastanesi, doğrulanmış yeni koronavirüs (2019-nCoV) ile enfekte pnömoni (NCIP) vakası olan 138 hastayı değerlendirmiştir. Hastaların medyan yaşlarının 42 ila 68 arasında değiştiğini ve % 64,3'ünün erkek olduğunu tespit etmişlerdir (Pung *et al.* 2020). Buna karşılık, COVID-19 teşhisi konulduktan sonra Wuhan'daki bir uzmanlık hastanesine kabul edilen 140 hasta üzerinde araştırma yapılmıştır. Hastalar Çin'in dört bir yanından gelmiştir. Bu örneklemdeki ortalama yaş 57 idi ve nüfusun %70'inden fazlası 50 yaşın üzerindeydi. Erkeklerin kadınlardan daha ağır bastığını gösteren önceki anketlere rağmen, bu anket kadınların nüfusun yaklaşık yarısını oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Zhang *et al.* 2020). Şiddetli bir COVID-19 hastalığı türünün 50 yaşın üzerindekileri vurma olasılığı daha yüksektir. Bu durum büyük olasılıkla yaşlı nüfusun sağlık sorunları ve komorbidite sıklığının artmasından kaynaklanmaktadır (Gupta *et al.* 2020).

Yaş, cinsiyet ve başka hastalıkların varlığı daha önce en önemli üç risk faktörü olarak bulunmuştur. Bir meta-analize göre, 65 yaşın üzerindekilerin virüsle enfekte olma olasılığı aynı yaş aralığındaki kişilere göre daha yüksektir.

Erkeklerin kadınlardan daha yüksek oranda ölmesine rağmen, erkeklerin ve kadınların enfeksiyona yatkınlıklarında temelde farklı olduklarına dair bir kanıt yoktu. COVID-19 enfeksiyonunun, bağışıklık sistemleri yaşları veya diğer koşullar nedeniyle zaten zayıflamış olan kişilerde görülme olasılığı daha yüksektir (Bhatraju *et al.* 2020). Bir nüfusun yaş yapısı ile bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerin yaygınlığı arasındaki korelasyon nedeniyle, yaş COVID-19'un şiddeti ve etkileri için önemli bir risk faktörü olarak görünmektedir. Aşağıda, COVID-19'un yaşlanma üzerindeki etkisine ilişkin çeşitli çalışmalar açıklanmaktadır (Jurado *et al.* 2020). Genel olarak, çocuklar ve gençler en şiddetli COVID-19 suşlarına karşı yetişkinlerden daha az savunmasızdır. Bu durum, çeşitli yaşlardaki hastalarda SARS-CoV-2 prevalansının ölçülmesiyle değerlendirilmiştir (De Souza *et al.* 2021). COVID-19'a yakalanan 65 yaş üstü hastaların önemli hastalıklar yaşama olasılığı daha yüksektir. Bu yaş grubunun daha

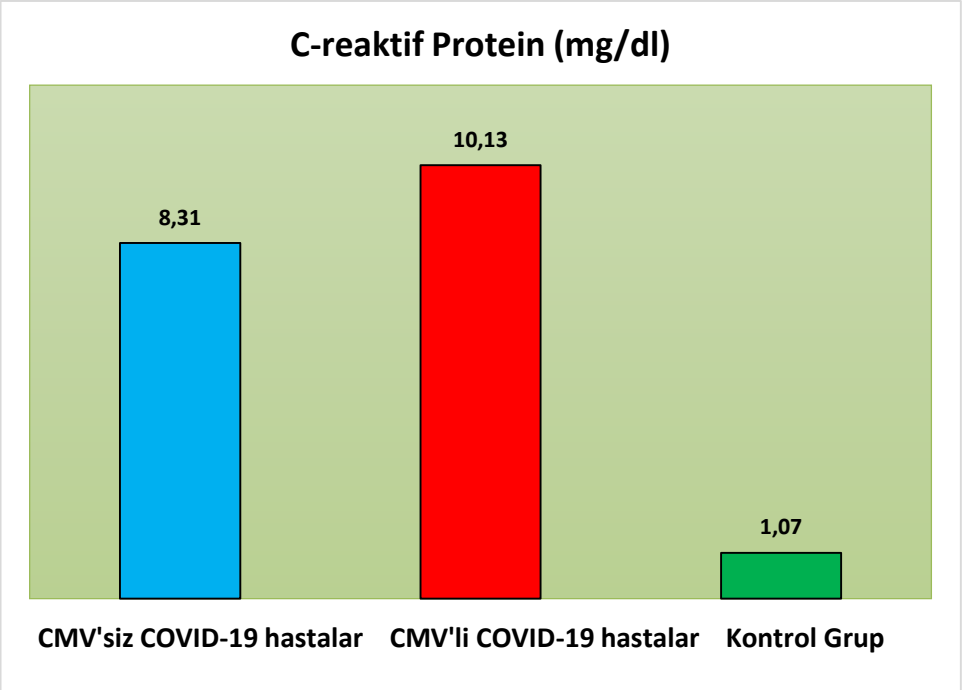
yüksek ölüm oranı, büyük olasılıkla yaşlanmayla ilişkili komorbiditelerden kaynaklanmaktadır (Wei *et al.* 2020). Öte yandan, tıp pratisyenleri grup düzeyinde yaşa bağlı değişiklikleri tek bir hasta düzeyine genellememelidir. Bu yapılmazsa, bir hastanın sağlık durumu yanlışlıkla yüksek veya düşük riskli olarak sınıflandırılabilir ve bu da hatalı risk değerlendirmesine, boşa kaynak tahsisine ve yetersiz bakıma neden olur (Bae *et al.* 2021).

4.5 CMV Enfeksiyonu Olan ve Olmayan COVID-19 Hastalarında ve Kontrol Grubunda Ortalama C-reaktif Protein Düzeyi

Çalışmada, Çizelge 4.6 ve Şekil 4.2'ye göre, CRP düzeylerinin CMV enfeksiyonu olan Covid-19 hastalarında (10.133.36 mg/dl), CMV enfeksiyonu olmayan Covid-19 hastalarına (8.312.65 mg/dl) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve sağlıklı kontrol grubunun en düşük ortalamaya (1.070.37 mg/dl) sahip olduğu ve bunun anlamlı olduğu (P0.01) bulunmuştur.

Çizelge 4.6 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan Covid-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama C-reaktif protein düzeyi

Çalışılan Gruplar		**No.**	**C-reaktif Protein (mg/dl)**		**P. değeri**
			Ortalama	**SS**	
Covid-19 Hastaları	**CMV Negatif**	95	8.31	2.65	<0.01
	CMV Pozitif	45	10.13	3.36	
Kontrol grubu		50	1.07	0.37	



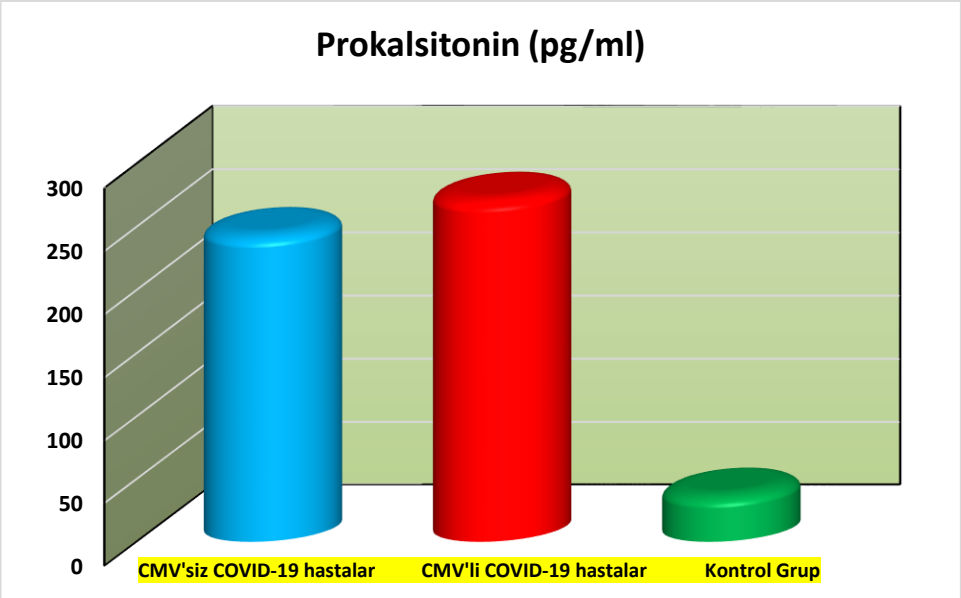
Şekil 4.2 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan Covid-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama C-reaktif protein düzeyleri

4.6 CMV Enfeksiyonu Olan ve Olmayan COVID-19 Hastalarında ve Kontrol Grubunda Ortalama PCT Düzeyi

Prokalsitonin (PCT) düzeyleri, çalışmaya göre, CMV ile enfekte olan Covid-19 hastalarında ortalama olarak daha yüksek (271,226,5 mg/dl), bunu takiben olmayan Covid-19 hastalarında daha yüksek (243,326,5 mg/dl) ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama olarak daha düşüktür (36,735,76 mg/dl) (P0,01), Çizelge 4.7 ve Şekil 4.3.

Çizelge 4.7 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan Covid-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama PCT düzeyi

Çalışılan Gruplar		**No.**	**Prokalsitonin (pg/ml)**		**P. değeri**
			Ortalama	**SS**	
Covid-19 Hastaları	**CMV Negatif**	95	243.3	24.3	<0.01
	CMV Pozitif	45	271.2	26.5	
Kontrol grubu		50	36.73	5.76	



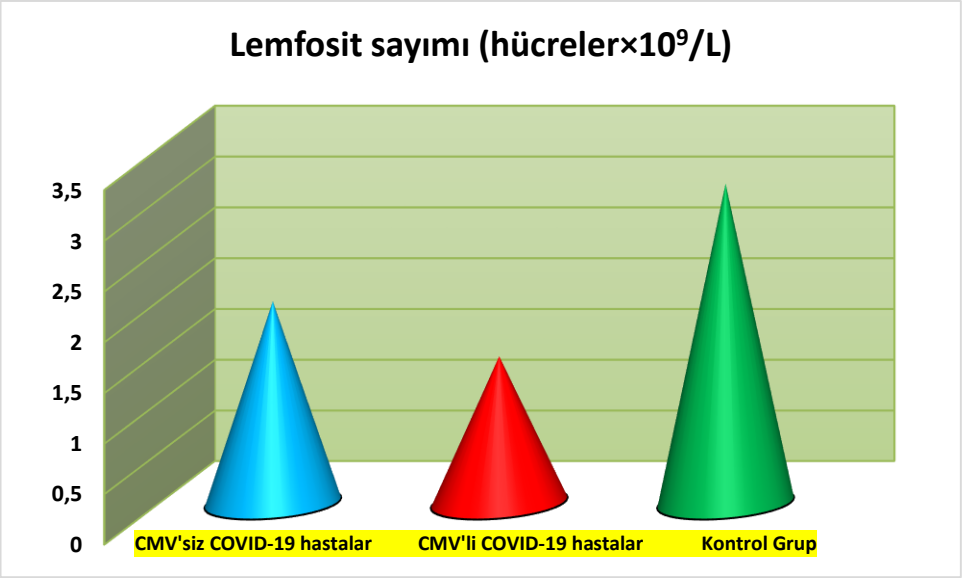
Şekil 4.3 Sitomegalovirüs enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastaları ve kontrol grubu için PCT ortalama değerleri

4.7 CMV Enfeksiyonu Olan ve Olmayan COVID-19 Hastalarında ve Kontrol Grubunda Ortalama Lenfosit Seviyesi

Çalışma, Çizelge 4.8 ve Şekil 4.4'e göre, lenfosit sayısının CMV enfeksiyonu da olan Covid-19 hastalarında (1.450,56x10^9 hücre/L) anlamlı derecede düşük olduğunu, bunu CMV enfeksiyonu olmayan Covid-19 hastalarının (1.990,81 hücre109/L) izlediğini ve sağlıklı kontrol grubunun en yüksek ortalamaya (1.070,37x10^9/L) sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Çizelge 4.8 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama lenfosit seviyesi

Çalışılan Gruplar		**No.**	**Lenfosit sayısı (cells×10^9/L)**		**P. değeri**
			Ortalama	**SS**	
COVID-19 Hastaları	**CMV Negatf**	95	1.99	0.81	<0.01
	CMV Pozitif	45	1.45	0.56	
Kontrol grubu		50	3.15	1.12	



Şekil 4.4 CMV enfeksiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda ortalama lenfosit seviyesi

Jalil *et al.* (2022), COVID-19 hastalarında CRP seviyelerinin sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur ki bu bulgularımızla tutarlıdır. CRP, enflamasyonun önemli bir göstergesidir ve COVID-19 bireylerinde, seviyeleri bir enfeksiyonun erken dönemlerinde önemli ölçüde artar, yükselmeye devam eder ve gelecekteki bir bakteriyel enfeksiyona işaret eder (Mardani *et al.* 2020). Başka bir çalışmaya göre, COVID-19 testi pozitif çıkanlarda C-reaktif protein seviyeleri önemli ölçüde daha yüksekti. Bu testler, COVID-19 pozitif bireylerin belirlenmesinde RT-PCR'nin yerine faydalı olabilir (Poggiali *et al.* 2020). Çok sayıda ek çalışma, daha yüksek CRP seviyesinin COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ve artmış CRP seviyesinin yavaş iyileşen COVID-19 hastalarında olası bir nozokomiyal enfeksiyonun belirteci olabileceği yönündeki sonuçlarımızı doğrulamıştır (Liu *et al.* 2020; Ahnach *et al.* 2020).

Li *et al.* (2020), lökositopeni (%29,4), CRP'de artış (%44,3), PCT'de artış (%38,3) ve lenfositopeni (%64,5) daha sık görülmüştür. Genel olarak, bunların her biri solunum sisteminin viral bir enfeksiyonuna işaret ediyordu. Klinikte lenfositopeni, yeni koronavirüs enfeksiyonlarının varlığını değerlendirmek için bir ölçüt olarak kullanılabilir. Araştırmalar, bir hastalığın ciddiyetinin enflamatuar sitokin seviyeleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Chen *et al.* 2020 Huang *et al.* 2020). Çalışmalar,

enflamatuar sitokin seviyelerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini gösterdiğinden, bu durumun ağır bir hastalığın belirtisi olduğu düşünülmektedir. Sunulan veriler yetersiz olduğundan ve çeşitli testlerdeki laboratuvar bulgularının değerleri tutarsız olduğundan, ilgili göstergelerin terapötik yardım sağlayıp sağlayamayacağını belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Özellikle yaşlı veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde SARS-CoV-2 ve CMV ko-enfeksiyonlarının sıklığını inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (D'Ardes *et al.* 2020; Amaral *et al.* 2020; Moniz *et al.* 2021). Vakası belgelenen ve yayınlanan ilk kişi, akut hastalık belirtileri ile Chieti Hastanesine götürülen 91 yaşında bir kadındı. Kan testlerine göre önemli düzeyde enflamatuar belirteçler ve lenfositopeni göstermiştir. Hastanın daha sonra çekilen göğüs röntgeninde bilateral pnömoni tespit edilmiştir. Hasta daha sonra SARS-CoV-2 ve CMV için test edildi ve her iki testin sonuçları da pozitif çıktı (D'Ardes *et al.* 2020). Moniz *et al.* (2021) tarafından yapılan bir başka araştırma, COVID-19'un CMV enfeksiyonlarına nasıl katkıda bulunabileceğini açıklamıştır. Bu deney için, nefes darlığı ve diğer solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan bağışıklık sistemi baskılanmış beş hasta bir hastaneye kabul edilmiştir. Bu hastaların tümünde SARS-CoV-2 testi pozitif çıkmıştır; ancak bir hastada CMV testi negatif çıkmıştır. Bir hastaya da CMV testi yapılmış ve olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonra hastanede kaldıkları süre boyunca bu hastaların hepsine CMV testi yapılmış ve sonuçların hepsi pozitif çıkmıştır. Veriler, bu vakada CMV olan ikincil enfeksiyonun nedeni olarak COVID-19'u işaret etmektedir.

Hastamızın COVID-19 değerlendirmesinde, hastalıkla birlikte lenfositopeninin de mevcut olduğu gösterilmiştir. Viral enfeksiyon sırasında, periferik dolaşımda CMV'ye özgü sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerde bir artışla birlikte naif lenfositlerde bir düşüş olur (Moss 2020). Hücre aracılı bağışıklıkta, CD4+ ve CD8+ T hücreleri, ana işlevleri olan viral enfeksiyonlarla savaşmak için birlikte çalışır; ancak bu hücreler humoral bağışıklığa da katkıda bulunur (Fornara *et al.* 2013). SARS-CoV-2 virüsü, CMV ile birleştiğinde T lenfositleri ve NK hücrelerini sinerjik bir şekilde etkiler. Bu süreç, her iki virüse de yakalanmış olanların ek bulaşıcı virüslere yakalanmasını mümkün kılan immünosupresyonla sonuçlanır (Shah *et al.* 2021).

Lenfositlerin enfekte dokulara yeniden dağılımı, lenfositik apoptozun indüklenmesi ve ana bağışıklık organı işlevinin baskılanması- bunların hepsi viral mekanizmalar tarafından meydana getirilir- SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında lenfosit sayısındaki bu değişikliği açıklayabilecek varsayılan mekanizmalardan bazılarıdır. Bu mekanizmalar şunları içerir: (Jafarzadeh *et al.* 2021). Lenfositik popülasyonun sabit kalmasına veya belki de genişlemesine rağmen, daha önce COVID-19 ile enfekte olmuş iyileşen donörler üzerinde yapılan bir araştırma, CD4 + T hücrelerinin ve B hücrelerinin sayısının tam iyileşmeden iki ay sonra bile azalmaya devam ettiğini bulmuştur (Sindelar *et al.* 2021).

4.8 İlişkili Semptomlar

Bu çalışmada CMV ile koenfekte COVID-19 hastalarında en sık görülen başlangıç semptomları ateş, kuru öksürük ve halsizlik olmuştur. Boğaz ağrısı, balgam çıkarma ve göğüs tıkanıklığı gibi diğer semptomlar daha az yaygındı (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9 İlişkili semptomlar

Klinik Özellikler		**COVID-19 hastaları (n:140)**			
		CMV Pozitif (n:45)		**CMV Negatif (n:95)**	
		No.	**%**	**No.**	**%**
Ateş	Mevcut	38	84.44	21	35.59
	Yok	7	15.56	74	64.41
Kuru öksürük	Mevcut	37	82.22	18	32.73
	Yok	8	17.78	77	67.27
	Mevcut	36	80.00	10	21.74
	Yok	9	20.00	85	78.26
Yorgunluk	Mevcut	13	28.89	9	40.91
	Yok	32	71.11	86	59.09
Anoreksiya	Mevcut	14	31.11	10	41.67
	Yok	31	68.89	85	58.33
	Mevcut	11	24.44	9	45
	Yok	34	75.56	86	55
Miyalji	Mevcut	12	26.67	8	40
	Yok	33	73.33	87	60
	Yok	11	24.44	8	42.11
	Mevcut	34	75.56	87	57.89

Guan ve arkadaşlarının (2020) bulgularına göre, hastaların sadece % 43,8'inde hastaneye kabul sırasında ateş vardı, ancak % 88,7'sinde hastaneye yatırıldıkları sırada ateş gelişti. Bulantı, kusma ve ishal oldukça nadirdi (sırasıyla %5, %3,8). SARS ve MERS'in aksine, COVID-19'un en yaygın semptomları ateş ve öksürüktür, gastrointestinal semptomlar ise en az görülen semptomlar arasındadır. Akut böbrek hasarı (AKI), sepsis, septik şok, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) dönüşebilen bilateral pnömoni, koagülopati, rabdomiyoliz, hiponatremi ve asidoz COVID-19'un en yaygın komplikasyonlarıdır. Diğer olası etkiler arasında rabdomiyoliz, asidoz ve akut kardiyak hasar (aritmiler, kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsü gibi) yer alır. Komplikasyon riski, ağır hastalıklarda daha az ağır hastalıklara göre çok daha yüksektir. Guan *et al.* (2020) 1099 COVID-19 hastasını incelemiş ve en yaygın sonucun bilateral pnömoni (%91,1) olduğunu, bunu ARDS (% 3,4), septik şok (% 1,1), akut böbrek hasarı (% 0,5) ve koagülopatinin (% 0,1) izlediğini tespit etmiştir. Bu grupta 926 kişi (% 84) ağır olmayan hastalığa sahipken, 173 kişi (% 16) ağır hastalığa sahipti. Ağır hastalığı olan bireylerin altta yatan ek hastalıklara sahip olma olasılığı daha az ağır hastalığı olanlara göre daha yüksektir (% 38,7'ye karşılık % 21,0).

Li *et al.* (2020) göre COVID-19'lu hastalar şu birincil klinik semptomları sergilemiştir: ateş (% 88,5), öksürük (% 68,6), miyalji veya yorgunluk (% 35,8), balgam çıkarma (% 28,2) ve nefes darlığı (% 21,9). Normal solunum semptomlarına ek olarak, bazı hastalar baş ağrısı veya baş dönmesi (% 12,1), ishal (% 4,8), bulantı ve kusma (% 3,9) bildirmiş ve bu semptomların tümü birlikte kalan % 3,9'u oluşturmuştur. İshal, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-COV) teşhisi konulanların %30'unu etkilemektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

- Mevcut çalışmada, COVID-19 virüsü enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen hastaların çoğu PCR+ SARS-CoV-2 virüsü tespit edilmiştir.

- COVID-19 vakalarının % 32,14'ünde CMV'nin yaygın olduğu ve vakaların çoğunun 'şiddetli' olarak sınıflandırıldığı tespit edilmiştir.

- Çalışma, COVID-19 enfeksiyonunun şiddetinin yaş ve erkek cinsiyet ile arttığını göstermiştir ve bu çalışma, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların çoğunun yaşlı ve erkek olduğunu göstermektedir.

- C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri CMV ile koenfekte olan COVID-19 hastalarında CMV negatif olan COVID-19 hastalarına kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunurken, en düşük ortalama sağlıklı kontrol grubunda bulunmuştur.

- Çalışma, CMV ile koenfekte olan COVID-19 hastalarında lenfosit seviyesinin CMV olmayan COVID-19 hastalarına göre önemli ölçüde azaldığını ve en yüksek ortalamanın sağlıklı kontrol grubunda olduğunu göstermiştir

- Araştırmacılar, ateş, kuru öksürük ve bitkinliğin CMV ile enfekte COVID-19'da en sık görülen ilk semptomlar olduğunu bulmuşlardır. Daha az sıklıkla boğaz ağrısı, balgam çıkarma veya göğüs tıkanıklığı gibi semptomlar görülmüştür.

5.2 Öneriler

- Daha fazla araştırma yapılması gerekmekle birlikte, iki viral enfeksiyonun CRP, PCT ve lenfosit seviyeleri üzerinde etkili olması muhtemeldir.

- Bahsedilen konularda, özellikle de bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde COVID-19 ve CMV enfeksiyonları arasındaki ilişkiyle ilgili olarak daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Aghbash, P. S., Eslami, N., Shirvaliloo, M., and Baghi, H. B. 2021. Viral coinfections in COVID- 19. Journal of Medical Virology, 93(9): 5310-5322.

Ahnach, M., Zbiri, S., Nejjari, S., Ousti, F. and Elkettani, C., 2020. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. Journal of medical biochemistry, 39(4): 500.

Al Hijaj, B.A., Al-Rubaye, A.K., Al-Hashim, Z.T., Mohammed, M.A. and Habib, O.S., 2020. A study on 696 COVID-19 cases in Basrah-southern Iraq: Severity and outcome indicators. Iraqi Natl J Med, 2(3): 16-26.

Al-Azzawy, M. A., Qader, S. M. and Mirdan, A. A. 2021. Study of the Relationship between Vitamin D Level and the Increase in the Severity of Covid-19 Infection in Kirkuk City. Medico-Legal Update, 21(2).

Alrubayyi, A., Gea-Mallorquí, E., Touizer, E., Hameiri-Bowen, D., Kopycinski, J., Charlton, B., Fisher-Pearson, N., Muir, L., Rosa, A., Roustan, C. and Earl, C., 2021. Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV. Nature Communications, 12(1): 1-16.

Amaral, H., Ferreira, B.M., Roll, S., Neves, D., Pivetta, L.G., Mohrbacher, S., Dias, E.R., Sato, V.A., Oliveira, É.S., Pereira, L.V. and Bales, A.M., 2020. COVID-19 and cytomegalovirus co-infection: a challenging case of a critically ill patient with gastrointestinal symptoms. European journal of case reports in internal medicine, 7(10).

Bae, S., Kim, S.R., Kim, M.N., Shim, W.J. and Park, S.M., 2021. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. Heart, 107(5): 373-380.

Bakshi, U.G., Goswami, S. and Dey, C., 2022. Coronaviruses, History, Classification, and COVID–19. In COVID-19 and SARS-CoV-2 (3-16). CRC Press.

Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., and Mikacenic, C. 2020. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. New England Journal of Medicine, 382(21): 2012-2022.

Britt, W.J. and Boppana, S., 2004. Human cytomegalovirus virion proteins. Human immunology, 65(5): 395-402.

Carll, W.C., Rady, M.Y., Salomao, M.A., Patel, B., Singh, V. and Sen, A., 2021. Cytomegalovirus haemorrhagic enterocolitis associated with severe infection with COVID-19. BMJ open gastroenterology, 8(1): e000556.

Chan, J.F.W., Kok, K.H., Zhu, Z., Chu, H., To, K.K.W., Yuan, S. and Yuen, K.Y., 2020. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging microbes and infections, 9(1): 221-236.

Chen, L., Liu, H.G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J., Deng, Y. and Wei, S., 2020. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, 43, E005-E005.

D'Ardes, D., Boccatonda, A., Schiavone, C., Santilli, F., Guagnano, M.T., Bucci, M. and Cipollone, F., 2020. A case of coinfection with SARS-COV-2 and cytomegalovirus in the era of COVID-19. European journal of case reports in internal medicine, 7(5).

Datta, K., Liu, F., Fischer, T., Rappaport, J. and Qin, X., 2020. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. Theranostics, 10(16): 7448.

De Souza, F.S.H., Hojo-Souza, N.S., Batista, B.D.D.O., da Silva, C.M. and Guidoni, D.L., 2021. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. PloS one, 16(3): e0248580.

Dong, M., Zhang, J., Ma, X., Tan, J., Chen, L., Liu, S., Xin, Y. and Zhuang, L., 2020. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomedicine and Pharmacotherapy, 131, 110678.

Engelbrecht, T. and Claus, K., 2020. Virus Mania: Corona/COVID-19, Measles, Swine Flu, Cervical Cancer, Avian Flu, SARS, BSE, Hepatitis C, AIDS, Polio. Books on Demand, 3: 54.

Fornara, O., Odeberg, J., Khan, Z., Stragliotto, G., Peredo, I., Butler, L. and Söderberg-Nauclér, C., 2013. Human cytomegalovirus particles directly suppress CD4 T-lymphocyte activation and proliferation. Immunobiology, 218(8): 1034-1040.

Grasselli, G., Scaravilli, V., Mangioni, D., Scudeller, L., Alagna, L., Bartoletti, M., Bellani, G., Biagioni, E., Bonfanti, , Bottino, N. and Coloretti, I., 2021. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. Chest, 160(2): 454-465.

Griffiths and Reeves, M., 2021. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. Nature Reviews Microbiology, 19(12): 759-773.

Griffiths, D., 2019. Natural history studies bring universal screening for congenital CMV infection closer. Reviews in Medical Virology, 29(4).

Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., and Zhong, N. S. 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine, 382(18): 1708-1720.

Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., and Landry, D. W. 2020. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature medicine, 26(7): 1017-1032.

Hillen, H.S., Kokic, G., Farnung, L., Dienemann, C., Tegunov, D. and Cramer, 2020. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Nature, 584(7819): 154-156.

Kuhn, J. H., Amarasinghe, G., Perry, D. L., Howley, P., Knipe, D., and Whelan, S. 2020. Fields virology: emerging viruses. Wolters Kluwer--Medknow Publications.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X. and Cheng, Z., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet, 395(10223): 497-506.

Jafarzadeh, A., Jafarzadeh, S., Nozari, Mokhtari, and Nemati, M., 2021. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID- 19: possible mechanisms. Scandinavian Journal of Immunology, 93(2): e12967.

Jalil, A. T., Shanshool, M. T., Dilfy, S. H., Saleh, M. M., and Suleiman, A. A. 2021. Hematological and Serological Parameters for Detection of COVID-19. Sciences, 4: 76.

Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C. and Duan, Y., 2020. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. Nature, 582(7811): 289-293.

Jurado, A., Martín, M.C., Abad-Molina, C., Orduña, A., Martínez, A., Ocaña, E., Yarce, O., Navas, A.M., Trujillo, A., Fernández, L. and Vergara, E., 2020. COVID-19: age, Interleukin-6, C-reactive protein, and lymphocytes as key clues from a multicentre retrospective study. Immunity and Ageing, 17(1): 1-15.

Khan, R., Parihar, A., Kaushik, A.K. and Kumar, A. eds., 2022. Advanced Biosensors for Virus Detection: Smart Diagnostics to Combat SARS-CoV-2. Academic Press, 6: 98.

Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V.K. and Saxena, S.K., 2020. Morphology, genome organization, replication, and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), pp. 23-31, Springer, Singapore.

Lamers, M.M. and Haagmans, B.L., 2022. SARS-CoV-2 pathogenesis. Nature Reviews Microbiology, 20(5): 270-284.

Li, H., Chen, C., Hu, F., Wang, J., Zhao, Q., Gale, R. and Liang, Y., 2020. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. Leukemia, 34(6): 1503-1511.

Li, L.Q., Huang, T., Wang, Y.Q., Wang, Z., Liang, Y., Huang, T.B., Zhang, H.Y., Sun, W. and Wang, Y., 2020. COVID- 19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta- analysis. Journal of medical virology, 92(6): 577-583.

Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U. and Yang, D., 2020. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS- CoV, MERS- CoV, and 2019- nCoV. Journal of medical virology, 92(5): 491-494.

Liu, S.L., Wang, S.Y., Sun, Y.F., Jia, Q.Y., Yang, C.L., Cai, J., Li, J.Y., Wang, L. and Chen, Y., 2020. Expressions of SAA, CRP, and FERR in different severities of COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 31(51): 11386-11394.

Mardani, R., Vasmehjani, A.A., Zali, F., Gholami, A., Nasab, S.D.M., Kaghazian, H., Kaviani, M. and Ahmadi, N., 2020. Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. Archives of academic emergency medicine, 8(1): 176-179.

Maucourant, C., Filipovic, I., Ponzetta, A., Aleman, S., Cornillet, M., Hertwig, L., Strunz, B., Lentini, A., Reinius, B., Brownlie, D. and Cuapio, A., 2020. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. Science immunology, 5(50): eabd6832.

Mizumoto, K., and Chowell, G. 2020. Estimating the risk of 2019 novel coronavirus death during the course of the outbreak in China, 2020. MedRxiv, 2020-02.

Mollaei, H. R., Afshar, A. A., Kalantar-Neyestanaki, D., Fazlalipour, M., and Aflatoonian, B. 2020. Comparison five primer sets from different genome region of COVID-19 for detection of virus infection by conventional RT-PCR. Iranian Journal of Microbiology, 12(3), 185.

Monfared, A., Akhondzadeh, L., Mousazadeh, M., Jafari, A., Khosravi, M., Lebadi, M., Aghajanzadeh, Haghdar-Saheli, Y., Movassaghi, A., Ramezanzadeh, E. and Shobeirian, F., 2021. COVID-19 in renal transplant recipients and general population: a comparative study of clinical, laboratory, and radiological features, severity, and outcome. Virology Journal, 18(1): 1-14.

Moniz, P., Brito, S., and Póvoa, P. 2021. SARS-CoV-2 and cytomegalovirus co-infections—a case series of critically ill patients. Journal of Clinical Medicine, 10(13): 2792.

Moss, P. 2020. "The ancient and the new": is there an interaction between cytomegalovirus and SARS-CoV-2 infection?. Immunity and Ageing, 17(1), 1-6.

Naendrup, J.H., Garcia Borrega, J., Eichenauer, D.A., Shimabukuro-Vornhagen, A., Kochanek, M. and Böll, B., 2022. Reactivation of EBV and CMV in severe COVID-19—epiphenomena or trigger of hyperinflammation in need of treatment? A large case series of critically ill patients. Journal of Intensive Care Medicine, 37(9): 1152-1158.

Ongrádi, J. 2016. Herpesviridae. BoD–Books on Demand. 1: 3.

Paolucci, S., Cassaniti, I., Novazzi, F., Fiorina, L., Piralla, A., Comolli, G., Bruno, R., Maserati, R., Gulminetti, R., Novati, S. and Mojoli, F., 2021. EBV DNA increase

in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count. International Journal of Infectious Diseases, 104: 315-319.

Peruga, A., López, M. J., Martinez, C. and Fernández, E. 2021. Tobacco control policies in the 21st century: achievements and open challenges. Molecular Oncology, 15(3): 744-752.

Poggiali, E., Zaino, D., Immovilli, , Rovero, L., Losi, G., Dacrema, A., Nuccetelli, M., Vadacca, G.B., Guidetti, D., Vercelli, A. and Magnacavallo, A., 2020. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. Clinica chimica acta, 509: 135-138.

Prather, K. A., Wang, C. C. and Schooley, R. T. 2020. Reducing transmission of SARS-CoV-2. Science, 368(6498): 1422-1424.

Pung, R., Chiew, C. J., Young, B. E., Chin, S., Chen, M. I., Clapham, H. E., and Ang, L. W. 2020. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. The Lancet, 395(10229): 1039-1046.

Rawson, T.M., Moore, L.S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G. and Holmes, A., 2020. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clinical infectious diseases, 71(9): 2459-2468.

Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., and Alexander, A. 2020. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. European journal of pharmacology, 883, 173375.

Sapkota, D., Søland, T. M., Galtung, H. K., Sand, L. Giannecchini, S., To, K. K. and Braz-Silva, H. 2021. COVID-19 salivary signature: diagnostic and research opportunities. Journal of Clinical Pathology, 74(6): 344-349.

Saura, O., Chommeloux, J., Levy, D., Assouline, B., Lefevre, L., and Luyt, C. E. 2022. Updates in the management of respiratory virus infections in ICU patients: revisiting the non-SARS-CoV-2 pathogens. Expert Review of Anti-infective Therapy, 20(12): 1537-1550.

Saxena, S. K. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics. Springer nature, 9: 121.

Saxena, S. K., Kumar, S., Maurya, V. K., Sharma, R., Dandu, H. R., and Bhatt, M. L. 2020. Current insight into the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics, 1: 1-8.

Shah, M., Kakar, A., Gogia, A. and Langer, S., 2021. Convalescent plasma, cytomegalovirus infection, and persistent leukopenia in COVID-19 recovery phase: What is the link. Journal of Postgraduate Medicine, 67(2): 100.

Simonnet, A., Engelmann, I., Moreau, A.S., Garcia, B., Six, S., El Kalioubie, A., Robriquet, L., Hober, D. and Jourdain, M., 2021. High incidence of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. Infectious Diseases Now, 51(3): 296-299.

Sindelar, M., Stancliffe, E., Schwaiger-Haber, M., Anbukumar, D.S., Adkins-Travis, K., Goss, C.W., O'Halloran, J.A., Mudd, A., Liu, W.C., Albrecht, R.A. and García-Sastre, A., 2021. Longitudinal metabolomics of human plasma reveals prognostic markers of COVID-19 disease severity. Cell Reports Medicine, 2(8): 100369.

Soderberg-Nauclér, C., 2021. Does reactivation of cytomegalovirus contribute to severe COVID-19 disease?. Immunity and Ageing, 18(1): 1-7.

Taher, T.M., Sarray, F.T., Al-Badri, S.A.F. and Ghazi, H.F., 2020. Comorbidity and Risk Factors for COVID-19 Confirmed Patients in Wasit Province, IRAQ. Al-Kindy College Medical Journal, 16(supplement): 1-8.

Tektook, N. K., Yadav, R. and Alazzawy, M. A. 2020. Prevalence Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) in Baghdad City. International Journal of Advances in Medical Sciences, 01-6.

Wei, C., Liu, Y., Liu, Y., Zhang, K., Su, D., Zhong, M. and Meng, X., 2020. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19. BMC geriatrics, 20(1): 1-9.

Wu, C.R., Yin, W.C., Jiang, Y. and Xu, H.E., 2022. Structure genomics of SARS-CoV-2 and its Omicron variant: drug design templates for COVID-19. Acta Pharmacologica Sinica, 1-13.

Wu, Y.C., Chen, C.S. and Chan, Y.J., 2020. Overview of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): the pathogen of severe specific contagious pneumonia (SSCP). J Chin Med Assoc, 83(3): 217-220.

Zeidler, A. and Karpinski, T.M., 2020. SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 comparison of three emerging Coronaviruses. Jundishapur Journal of Microbiology, 13(6).

Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., and Yu, F. 2021. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy, 6(1): 233.

Zhang, Z., Li, X., Zhang, W., Shi, Z. L., Zheng, Z. and Wang, T. 2020. Clinical features and treatment of 2019-nCov pneumonia patients in Wuhan: report of a couple cases. Virologica Sinica, 35(3): 330-336.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z. and Cao, B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet, 395(10229): 1054-1062.

EKLER

EK 1. Rt pcr

EK 2. Zybio ekstraksiyon cihazı EXM 3000

EK 3. Emniyet kabini

EK 4. Zybio Sars-Cov-2 test kiti

EK 5. Nükleik asit ekstraksiyon kiti

EK 6. Vorteks

EK 7. Pcr centerifuge

EK 8. Etik kurul onayı

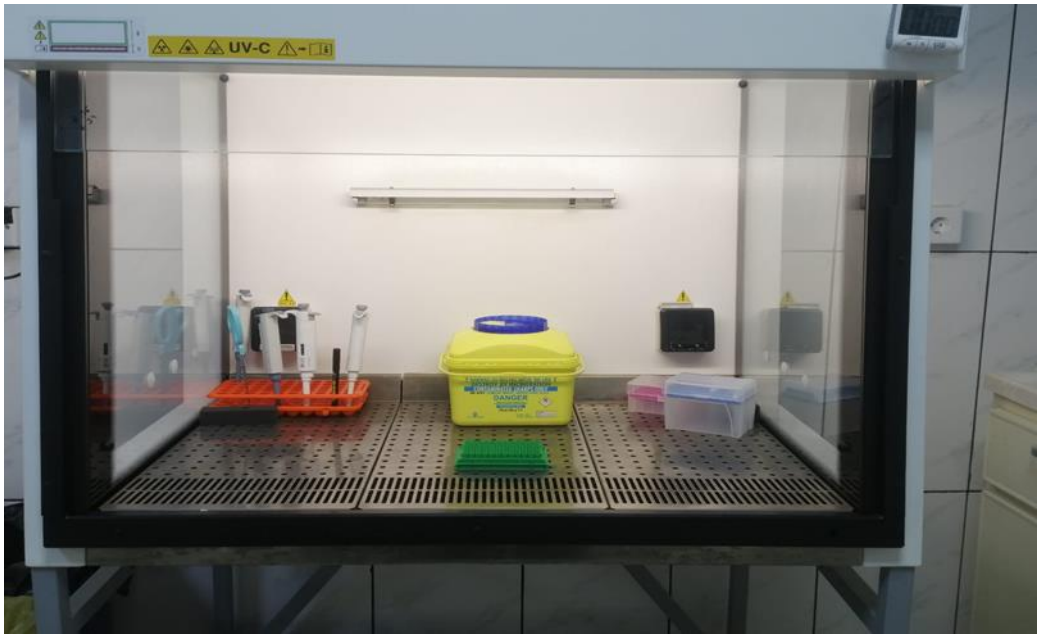
EK 1. Rt pcr


OptimumGene series Q2000B
50.0℃
01:31:30
Run
New Program
All Program
qPCR Data
Tools
Network
Cycler Name
033-00265
09:58:30
2022-10-28
LongGene®

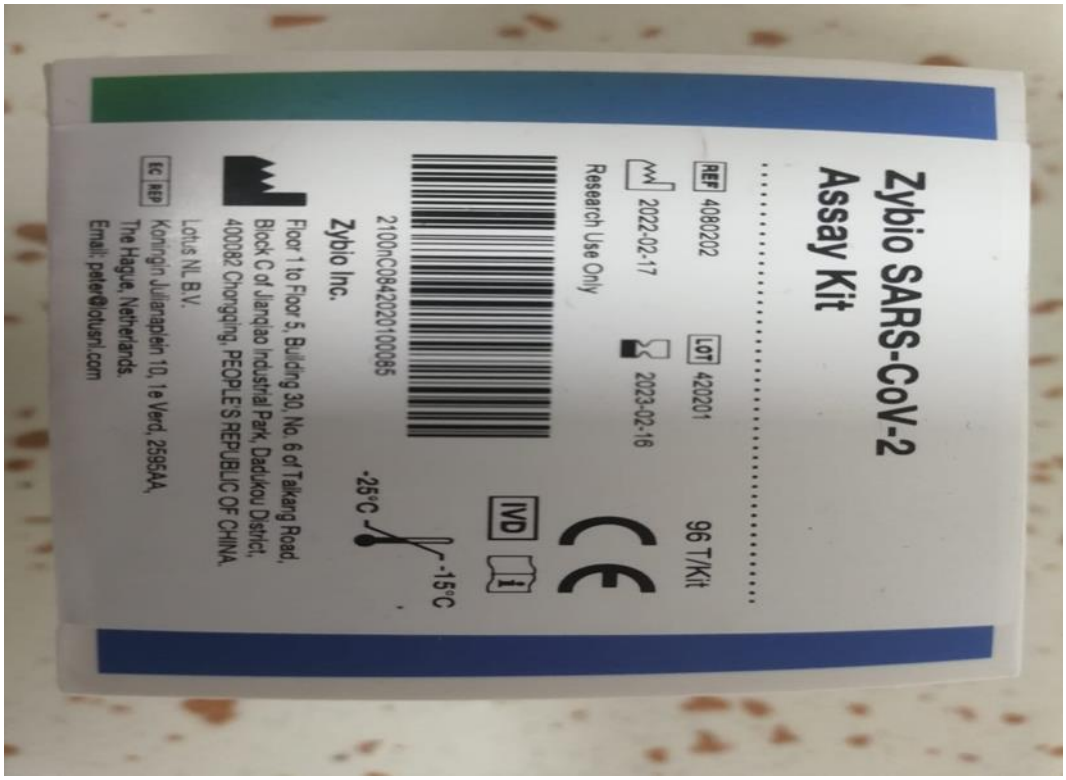
EK 2. Zybio ekstraksiyon cihazı EXM 3000



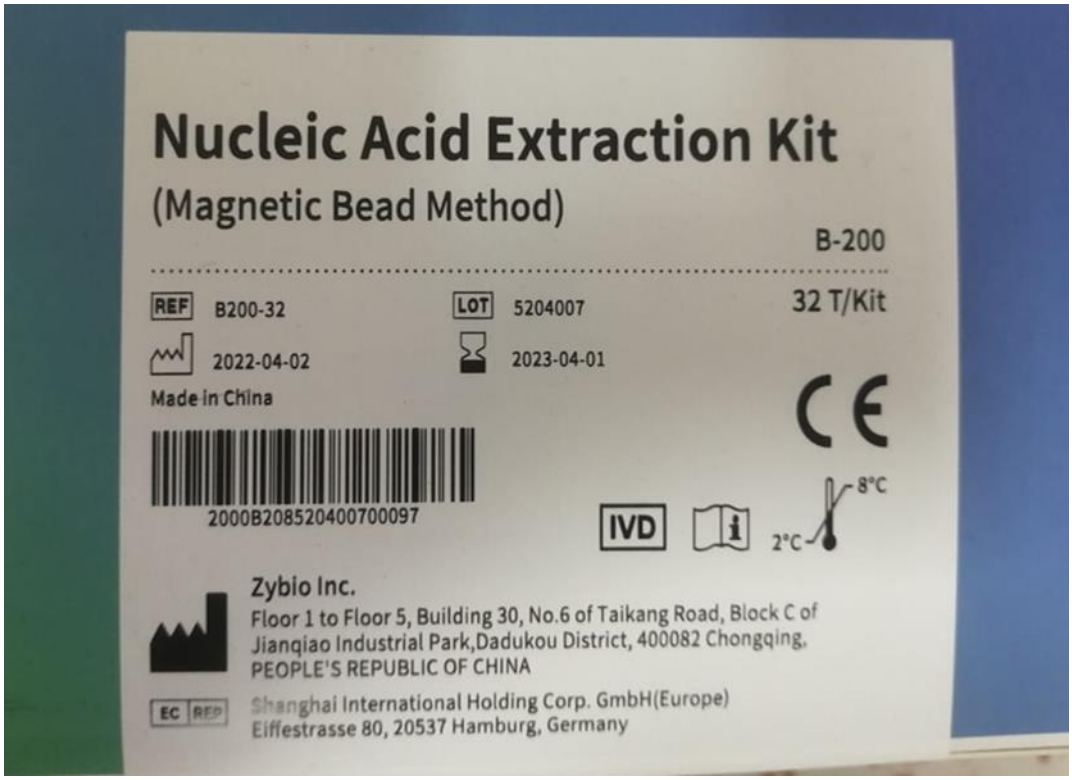
EK 3. Emniyet kabini



EK 4. Zybio Sars-Cov-2 test kiti



EK 5. Nükleik asit ekstraksiyon kiti



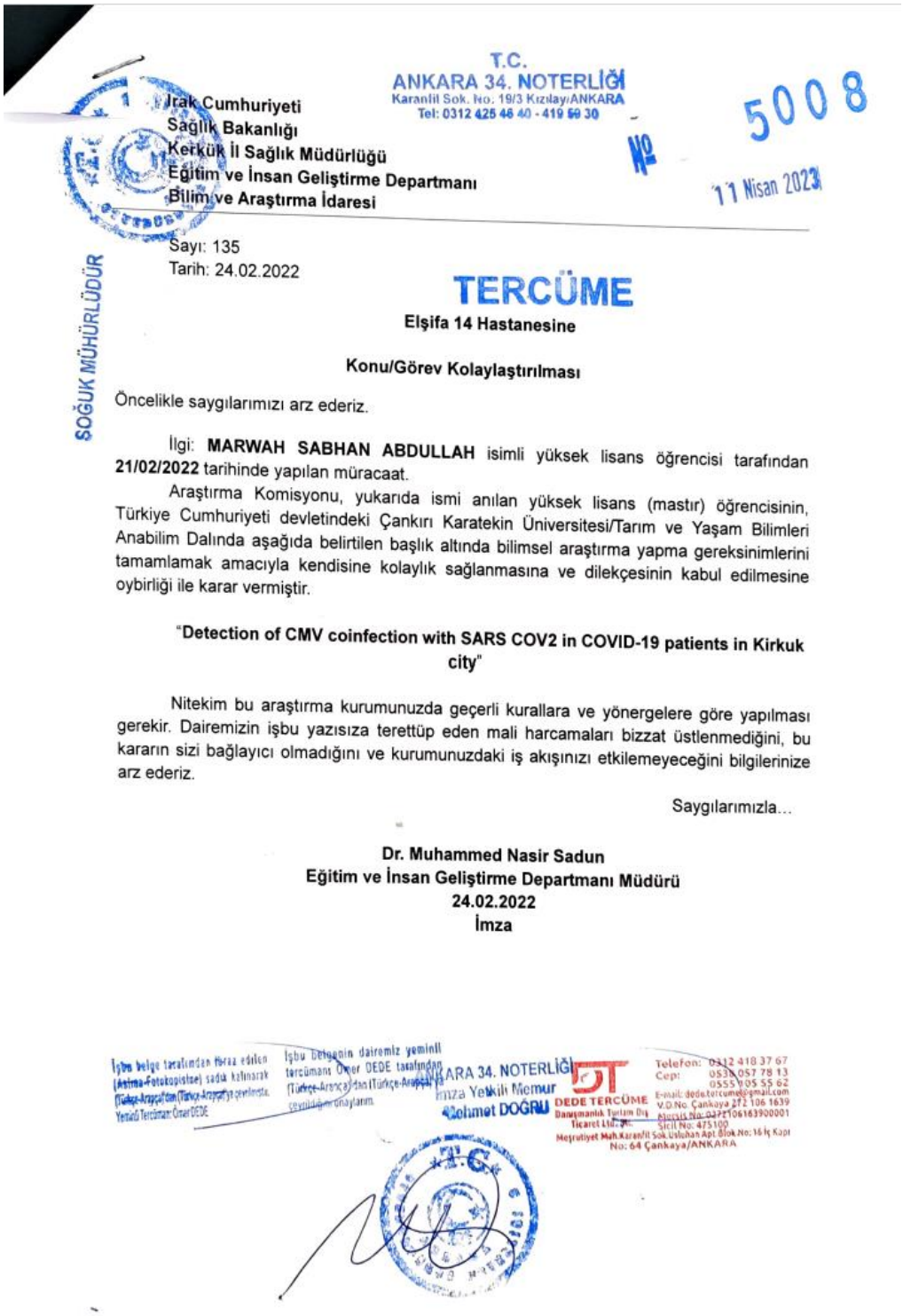
EK 6. Vorteks



EK 7. Pcr centerifuge



EK 1. Etik kurul onayı



T.C.
ANKARA 34. NOTERLİĞİ
Karanfil Sok. No: 19/3 Kızılay/ANKARA
Tel: 0312 425 46 40 - 419 60 30

№ 5008
11 Nisan 2023

Irak Cumhuriyeti
Sağlık Bakanlığı
Kerkük İl Sağlık Müdürlüğü
Eğitim ve İnsan Geliştirme Departmanı
Bilim ve Araştırma İdaresi

SOĞUK MÜHÜRLÜDÜR

Sayı: 135
Tarih: 24.02.2022

TERCÜME

Elşifa 14 Hastanesine

Konu/Görev Kolaylaştırılması

Öncelikle saygılarımızı arz ederiz.

İlgi: **MARWAH SABHAN ABDULLAH** isimli yüksek lisans öğrencisi tarafından **21/02/2022** tarihinde yapılan müracaat.

Araştırma Komisyonu, yukarıda ismi anılan yüksek lisans (mastır) öğrencisinin, Türkiye Cumhuriyeti devletindeki Çankırı Karatekin Üniversitesi/Tarım ve Yaşam Bilimleri Anabilim Dalında aşağıda belirtilen başlık altında bilimsel araştırma yapma gereksinimlerini tamamlamak amacıyla kendisine kolaylık sağlanmasına ve dilekçesinin kabul edilmesine oybirliği ile karar vermiştir.

"Detection of CMV coinfection with SARS COV2 in COVID-19 patients in Kirkuk city"

Nitekim bu araştırma kurumunuzda geçerli kurallara ve yönergelere göre yapılması gerekir. Dairemizin işbu yazısıza terettüp eden mali harcamaları bizzat üstlenmediğini, bu kararın sizi bağlayıcı olmadığını ve kurumunuzdaki iş akışınızı etkilemeyeceğini bilgilerinize arz ederiz.

Saygılarımızla...

Dr. Muhammed Nasir Sadun
Eğitim ve İnsan Geliştirme Departmanı Müdürü
24.02.2022
İmza

İşbu belge tarafımdan ibraz edilen (Asıl/ma-Fotokopisine) sadık kalınarak (Türkçe-Arapça/dan Türkçe-Arapça'ya) çevrilmiştir. Yeminli Tercüman: Ömer DEDE

İşbu belgenin dairemiz yeminli tercümanı Ömer DEDE tarafından (Türkçe-Arapça'dan Türkçe-Arapça'ya) çevrildiğini onaylarım.

ANKARA 34. NOTERLİĞİ
İmza Yetkili Memur
Mehmet DOĞRU

DEDE TERCÜME
Danışmanlık Turizm Dış Ticaret Ltd. Şti.
Meşrutiyet Mah. Karanfil Sok. Ulukan Apt. Blok No: 16 İç Kapı No: 64 Çankaya/ANKARA
Telefon: 0312 418 37 67
Cep: 0533 057 78 13
0555 905 55 62
E-mail: dedetercume@gmail.com
V.D.No: Çankaya 272 106 1639
Mersis No: 0272106163900001
Sicil No: 475100

وه زارەتی تەندروستی
فەرمانگەی تەندروستی پارێزگای
نووسینگەی بەڕێوە بەری گشتی
سە نتە ری / راهێنان وبەرە پێدانی میلاکات
ژمارە /
بەروار / / 2021

وزارة الصحة
دائرة صحة محافظة كركوك
قسم التدريب والتنمية البشرية
شعبة ادارة المعرفة والبحوث
العدد / ١٣٥
التاريخ ٢١ / ٤ / 2022

No 5008

11 Nisan 2022

دائرة صحة محافظة كركوك
قسم التدريب والتنمية البشرية
الصادرة
العدد:
التاريخ:

إلى/مستشفى الشفاء 14
م / تسهيل مهمة

تحية طيبة ..

إشارة إلى المذكرة المقدمة من قبل السيدة (مروة سبهان عبدالله) في 2022/2/21
حصلت موافقة لجنة البحوث لتسهيل مهمة طالبة الدراسات العليا (الماجستير) المذكورة انفا في جامعة جانكري /قسم علوم الحياة في الجمهورية التركية لغرض إكمال متطلبات بحثها الموسوم
((Detection of CMV coinfection with SARS COV2 in COVID-19 patients in Kirkuk city))
و حسب الضوابط والسياقات المعمول بها في مؤسستكم على إن لاتتحمل دائرتنا أي تبعات مادية وان لا يؤثر على سير العمل لديكم .. مع الإحترام .

الدكتور
محمد نصير سعدون
مدير قسم التدريب والتنمية البشرية
2022 / ٤ / ٢١

ANKARA 34. NOTERLİĞİ
Vekil Memur
Mehmet DOĞRU

DEDE TERCÜME
Danışmanlık Turizm Dış Ticaret Ltd. Şti.
Telefon: 0312 418 37 67
Cep: 0538 057 78 13
0555 105 55 62
E-mail: dede.tercume@gmail.com
V.D.No. Çankaya 272 106 1839
Mersis No. 0272106163900001
Sicil No. 475100
Meşrutiyet Mah. Karanfil Sok. Usluhan Apt. Blok No: 16 İç Kapı No: 64 Çankaya/ANKARA

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Marwah Sabhan Abdullah ABDULLAH

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2021-2023
Lisans	Kirkuk Üniversitesi Doğa ve Uygulamalı Bilimler Fakültesi Biyoloji Bölümü	2005-2009