ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

IRAK'TA YAŞAYAN COVİD- 19 HASTALARINDA BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE IL-6 GEN EKSPRESYONUN HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Zainab Sinan Azzat AZZAT

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Zainab Sinan Azzat AZZAT tarafından hazırlanan **"Irak'ta Yaşayan Covid-19 Hastalarında Bazı Biyokimyasal Parametreler ile IL-6 Gen Ekspresyonun Hastalık Şiddeti ile İlişkisinin İncelenmesi"** adlı tez çalışması 17/07/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN

Eş Danışman : Dr. Yasir Hammad Hamada KHALAF

Jüri Üyeleri **:**

Başkan **:** Prof. Dr. İsim SOYİSİM
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Doç. Dr. İsim SOYİSİM
Biyoloji Anabilim Dalı
Yıldız Teknik Üniversitesi

Üye **:** Dr. Öğr. Üyesi İsim SOYİSİM
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin 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 **"Irak'ta Yaşayan Covid-19 Hastalarında Bazı Biyokimyasal Parametreler İle IL-6 Gen Ekspresyonun Hastalık Şiddeti İle İlişkisinin İncelenmesi"** 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 (17/07/2023).

Zainab Sinan Azzat AZZAT

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

IRAK'TA YAŞAYAN COVİD-19 HASTALARINDA BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE IL-6 GEN EKSPRESYONUN HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Zainab Sinan AZZAT AZZAT

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr.Öğr. Üyesi Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN
Eş Danışman: Dr. Yasir Hammad Hamada KHALAF

Bu çalışmanın amacı, Irak'taki COVID-19 hastalarında bazı biyokimyasal belirteçlerle birlikte IL-6 gen ekspresyonu ve LDH, CRP, S. ferritin, D-dimer seviyesi arasındaki ilişki ile hastalığın şiddetini belirlemektir. Bu çalışma Nisan -Temmuz 2022 tarihleri arasında Irak Kerkük Hastanesi'nde 6 ila 80 yaş arasında olan hastalarda yapıldı. Bu çalışmaya COVID-19 enfeksiyonu olan 150 hasta ve 50 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar semptomlarına göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Bu araştırmada, Gerçek zamanlı PCR ve ELISA kullanarak Ferritin biyobelirteci, kontrol, hafif, normal ve şiddetli gruplarda (16.28>F-Kritik-3.6) sırasıyla (F- 37.77> F-Kritik-5.43, F-77.11>F-Kritik-8.21 ve F= 40.82>F-Kritik-7.42) seviyelerinde C-reaktif protein (CRP), LDH ve D-dimer biyobelirteçleri ile karşılaştırıldığında ($p<0.01$) seviyesinde istatistiksel olarak önemli derecede sonuç bulunmuştur. Sonuç olarak, biyokimyasal parametrelerin COVID-19'lu hastalanın takibinde faydalı bir parametre olacağı düşünülmekte, gelecekteki COVID-19 testlerinde tüm testlerin genetik incelemeye bağlı olarak yapılması önerilmektedir.

2023, 80 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: IL-6, PCR real-time, ELISA, LDH, CRP, S. Ferritine, D-dimer, Covid-19

ABSTRACT

Master of Science Thesis

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS AND IL-6 GENE EXPRESSION AND DISEASE SEVERITY IN COVID-19 PATIENTS LIVING IN IRAQ

Zainab Sinan Azzat AZZAT

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

Advisor: Dr.Öğr. Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN
Co-Advisor: Dr. Yasir Hammad Hamada KHALAF

The aim of this study is to determine the severity of the disease with some biochemical markers and the relationship between IL-6 gene expression and LDH, CRP, S. ferritin, D-dimer level in COVID-19 patients in Iraq. This study was carried out on patients aged 6 to 80 years in Kirkuk Hospital, Iraq, between April and July 2022. 150 patients with COVID-19 infection and 50 healthy people participated in this study. Patients with COVID-19 infection were divided into three groups according to their symptoms as mild, moderate and severe. In this study, using Real-time PCR and ELISA, Ferritin biomarker was evaluated in control, mild, normal and severe groups (16.28>F-Critical-3.6), respectively (F- 37.77> F-Critical-5.43, F-77.11>F-Critical-8.21) and F= 40.82>F-Critical-7.42) levels were statistically significant ($p<0.01$) when compared with C-reactive protein (CRP), LDH and D-dimer biomarkers. As a result, it is thought that biochemical parameters will be a useful parameter in the follow-up of patients with COVID-19, and it is recommended that all tests be performed based on genetic examination in future COVID-19 tests

2023, 80 pages

Keywords: IL-6, PCR real-time, ELISA, LDH ,CRP, S.ferritine, D-dimer,COVID-19

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bana yardım eden, tez çalışmam boyunca verdiği rehberlik ve destekleri için danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN'a en derin teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamın laboratuar ve yazım aşaması da dahil olmak üzere tüm bölümlerine yaptığı değerli yorumları, yönlendirmeleri ve beni çalışmaya teşvik etmesi nedeniyle ikinci danışmanın Dr. Mohammed Abbas FAYİDH'e en içten teşekkürlerimi ve takdirlerimi sunuyorum. Ayrıca Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Ana Bilim Dalı başkanı ve üzere bölümdeki tüm öğretim üyelerine en derin teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca, beni her zaman destekleyen anneme, babama, kardeşlerime ve diğer sevgili aile üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu zamana kadar, hayatıma ve ruhuma kattığı anlamlı desteklerinden dolayı yolumdaki yoldaşıma teşekkürlerimi ve takdirlerimi sunarım.

Zainab Sinan Azzat AZZAT

Çankırı, Mart 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET i
ABSTRACT ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER iv
KISALTMALAR DİZİNİ vi
ŞEKİL DİZİNİ vii
ÇİZELGELER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. LİTERATÜR ÖZETİ 5
2.1 Koronavirüsün Tarihçesi 5
2.2 CoV'lerin Filogenetik Sınıflandırılması ve SARS-CoV-2'nin Yeri 7
2.3 SARS-CoV-2 10
2.3.1 SARS-CoV-2 morfolojisi ve genom yapısı 10
2.3.2 SARS-CoV-2'nin kaynağı 11
2.3.3 SARS-CoV-2'nin hücreye girişi ve replikasyonu 13
2.3.4 SARS-CoV-2'nin varyantları 15
2.3.5 COVID-19 18
2.4 İnterlökin-6 43
3. MATERYAL VE METOD 46
3.1 Materyal 46
3.2 Kit.... 46
3.3 Çalışma Grubu 47
3.4 Araştırmanın Metodu 47
3.5 Biyokimyasal Çalışma 48
3.5.1 Numune hazırlama 48
3.5.2 IL-6 serum seviyesi 48
3.6 Genetik Çalışması 49
3.6.1 DNA ekstraksiyonu 49
3.6.2 Gerçek zamanlı PCR 51
3.7 İstastitik Analizi 54

4. SONUÇ VE TARTIŞMA 55
KAYNAKLAR 63
ÖZGEÇMİŞ 79

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
AHSG	Alfa 2-heremans schmid glikoprotein
ApC	Antijen sunan hücre
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AT2	Alveolar tip II
CoV	Coronavirüs
CRP	C-Reaktif protein
DC	Dendritik hücre
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FcRs	Fc reseptörleri
HRP	Yaban turpu (Horseradish) peroksidaz
IL-10	İnterlökin-10
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDH	Laktat dehidrogenaz
MERS-CoV	Orta doğu solunum sendromu coronavirüs
NAFLD	Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
NK	Doğal öldürücü hücre
NLO	Nötrofil-lenfosit oranı
NoD2	Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı 2
pDC'ler	Plazmasitoid DC'ler
R0	R-yok
SARS-HcoV	Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü
SFJDC	Shufeng jiedu kapsülü
SNP'ler	Tek nükleotid polimorfizmleri
ssRNA	Tek sarmallı RNA

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1 CoV'lerin filogenetik sınıflandırılması (Saxena 2020) 7
Şekil 2.2 CoV evriminin bir modeli (Woo *et al.* 2012) 8
Şekil 2.3 Dört cins koronavirüsün genom yapısı (Chen *et al.* 2020) 9
Şekil 2.4 CoV'lerin bir filogenetik ağacı (Chen *et al.* 2020) 10
Şekil 2.5 SARS-CoV-2 (Hemmat *et al.* 2021) 11
Şekil 2.6 SARS-CoV-2'nin genom yapısı (Hoque *et al.* 2020) 11
Şekil 2.7 Koronavirüslerin bulaşma modeli (Jin *et al.* 2020) 12
Şekil 2.8 Virüs genomunun filogenetik ağacı (Zhou *et al.* 2021) 13
Şekil 2.9 Hedef proteinlerin ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi (Nagvi *et al.* 2020) 14
Şekil 2.10 SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü (Alanagreh *et al.* 2020) 15
Şekil 2.11 DSÖ bölgelerine göre vaka sayısı (Zahid and Perna 2021) 19
Şekil 2.12 DSÖ bölgelerine göre ölüm sayısı (Zahid and Perna 2021) 19
Şekil 3.1 Biyokimyasal kitler 48
Şekil 3.2 Kitler 4949
Şekil 3.3 Elüsyon malzemeleri 51
Şekil 3.4 PCR kitleri 52
Şekil 3.5 PCR işlemi 53
Şekil 4.1 CRP ve Ferritin değişkenleri arasındaki pozitif korelasyon 55
Şekil 4.2 E geni ve SARS-CoV-2 geni değişkenleri arasındaki pozitif korelasyon 57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Endişe uyandıran varyantlar (Schmidt *et al.* 2021) 16
Çizelge 2.2 Endişe uyandıran varyantların fenotipik etkilerinin özeti(Lin *et al.* 2021) 17
Çizelge 2.3 Dikkate alınması gereken varyantlar 18
Çizelge 2.4 Yaş grubuna göre COVID-19 enfeksiyonu, hastaneye yatış ve ölüm riski (Clark *et al.* 2020)..... 20
Çizelge 2.5 COVID-19 hastalarında sık görülen semptom veya belirtiler (Giacomelli *et al.* 2020)..... 20
Çizelge 2.6 COVID-19'da ciddi hastalık riskini artıran temel tıbbi durumların listesi (Razzaghi et al. 2020)..... 25
Çizelge 2.7 Uzamış COVID-19'da sık bildirilen semptom veye bulgular (Clark *et al.* 2020)..... 27
Çizelge 2.8 CDC MIS-C tanı kriterleri 28
Çizelge 2.9 COVID-19'da kötü prognozla ilişkilendirilen laboratuvar parametreleri .. 41
Çizelge 2.10 Aşıların endişe verici varyantlar üzerindeki etkinlik/etkililiği 42
Çizelge 3.1 Çalışmada kullanan malzemeler 46
Çizelge 3.2 Çalışmada kullanan kitler 46
Çizelge 3.3 Gerçek Zamanlı PCR Programı 53
Çizelge 4.1 CRP, Ferritin, LDH ve D-Dimer parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması..... 56
Çizelge 4.2 E geni Ct, SARS-CoV-2 geni Ct ve IL-6 sonuçları 57

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde Huanan deniz ürünleri pazarından kaynaklandığı düşünülen etiyolojisi bilinmeyen bir pnömoni vakasının ortaya çıktığını bildirdi. 7 Ocak 2020'de etken yeni bir koronavirüs (2019 yeni koronavirüs, 2019-nCoV) olarak tanımladı. Daha önce hiçbir insanda bu virüs bulunmadı (Chen *et al.* 2020).

2019-nCoV, 11 Şubat 2020'de DSÖ tarafından COVID-19 olarak adlandırıldı. Virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV-2) ile çok benzer olduğu için SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı (Gorbalenya 2020). 11 Mart 2020'de COVID-19 pandemisi olarak ilan edilmesinin ardından DSÖ, uyarı seviyesini yükseltti (Wadoum and Clarke 2020). Bir kişinin COVID-19 hastası teşhisi, gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testi kullanılarak yapılır. PCR testin enfekte bir kişiden alınan hasta materyalin çok az olması, enfeksiyon çok erken ya da geç dönemde alınması gibi bazı dezavantajları vardır (Caruana *et al.* 2020).

İran'da Karimian vd. (2020) tarafından yapılan bir meta analiz çalışması, COVID-19 hastalarının laboratuvar tahlillerinde C-reaktif protein (CRP): glukoz, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR): ferritin, serum amiloid A, B-tipi natriüretik peptid (BNP): D-dimer, interlökin-2 (IL-2): interlökin-6, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artış olduğunu belirtmiştir (Karimian *et al*. 2020).

Carpenter ve ark. yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarının %50'sinden fazlasında lenfopeni ve yüksek LDH görülmüştür. Bu laboratuvar bulgularının hiçbirinin influenza tanısında yaygın olarak kullanılmadığı belirtilmiş ancak COVID-19'u diğer viral virüslerden ayırt etme ve doğruluğu için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Carpenter *et al.* 2020).

Castro ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, hastalığın şiddetli formlarında lenfositopeni, eozinopeni, nötrofili, yüksek kreatinin düzeyi ve düşük glomerüler filtrasyon hızı görülmüştür (Castro *et al.* 2020).

Çin'de Zhang ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemede, COVID-19 hastalarında en yaygın laboratuvar bulgularının artmış CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6, LDH, azalmış lenfosit, albümin, eozinofil olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, COVID-19 hastalarında laboratuvar bulgularını yorumlarken daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. CRP, lenfopeni ve LDH artışı olan hastalarda uygun tedavi ve hastaların gerekirse yoğun bakım ünitesine nakledilmesi gerektiği bildirilmiştir (Zhang *et al.* 2020).

Fang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, lenfosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), CRP, troponin T, D-dimer, laktat dehidrojenaz, prokalsitonin, interlökin-6 ve ferritin gibi çeşitli biyobelirteçlerin, COVID-19'da hastalık ilerlemesinin ve mortalitenin öngörücüsü olduğu ve bu laboratuvar testlerinin, komplikasyon riski taşıyan hastaları belirlemede ve tedavi müdahalelerine rehberlik etmede hayati bir rol oynadığı belirtilmiştir (Fang *et al.* 2020).

Stegman ve ark. tarafından yapılan sistematik bir incelemeye göre, İngiltere'deki COVID-19 hastalarının laboratuvar testlerinde interlökin-6 ve C-reaktif proteinde önemli artışlar ve lenfositlerde düşüşler bulunmuştur (Stegeman *et al.* 2020).

COVID-19 pandemisine bağlı morbidite, mortalite devam etmektedir (Santoli 2020). COVID-19'u edinme riski yüksek olan sağlık çalışanlarının, COVID-19 enfeksiyonu düşündürecek semptom veya bulguları olup, COVID-19 rRT-PCR sonucunun negatif olarak raporlanmasının COVID-19 olasılığını dışlayamayacağı düşünüldüğünde, sağlık çalışanından birlikte yaşadığı aile bireylerine, bakım verdiği hastalara, diğer sağlık çalışanlarına ve teması olabilecek diğer kişilere COVID-19 bulaşını erken dönemde engelleyebilmek, hastalığın yayılmasının erken dönemde önüne geçebilmek amacıyla laboratuvar testlerinin COVID-19 tanısına katkısı araştırılmak büyük önem taşımaktadır. SARS-CoV-2 bağlamında "E geni" terimi, virüsün zarf proteinini kodlamaktan sorumlu zarf geni ile ilgilidir. Zarf proteini, viral partikül oluşumu ve enfekte hücrelerden salınma

sürecinde çok önemli bir işlev üstlenirken, aynı zamanda konakçı bağışıklık tepkisine de katılır (Chan *et al*. 2020).

E geni, SARS-CoV-2'nin viral genomunu içeren birkaç gen arasındadır. Viral genomda bulunan ek genler, viral RNA genomunu kapsülleyen nükleokapsid proteinini kodlamaktan sorumlu olan nükleokapsid (N) genini ve konakçı hücrelere viral girişi kolaylaştıran spike proteinini kodlamaktan sorumlu spike (S) genini içerir (Kucirka *et al.* 2020).

COVID-19 testi alanında E geni, hastalardan alınan burun sürüntüleri veya tükürük gibi örneklerde SARS-CoV-2 RNA'nın varlığını belirlemek için sıklıkla spesifik bir belirteç olarak kullanılır. Spesifik belirteç olmasının nedeni, enfekte kişilerde önemli miktarlarda yaygın olarak görülen çeşitli SARS-CoV-2 suşlarında E geninin büyük ölçüde korunmasına bağlanmaktadır (Pezzi *et al.* 2020).

SARS-CoV-2'nin E geninin çeşitli viral suşlar arasında nispeten korunmuş bir yapı sergilediği genel olarak kabul edilse de istisnai derecede düşük bir değişkenliğe sahip olduğu sonucuna varılamaz. Gerçekten de, E geni de dahil olmak üzere SARS-CoV-2'nin tüm genlerinin, virüs insan popülasyonları içinde replikasyona ve yayılmaya uğradığında mutasyonlara uğradığını belirtmekte fayda var (Valesano *et al*. 2021).

Çeşitli araştırmalar, spike (S) geni gibi diğer genlerde gözlemlenen mutasyonlara kıyasla daha düşük sıklıkta da olsa SARS-CoV-2'nin E geninde mutasyonların meydana geldiğini bildirmiştir. Çeşitli küresel bölgelerden kaynaklanan SARS-CoV-2 dizilerinin E geninde birkaç mutasyonun keşfini belgeleyen, 2021 yılında yayınlanan bir bilimsel yayın buna bir örnek olarak gösterilebilir. Yine de araştırmacılar, bu değişikliklerin oldukça seyrek olduğunu ve virüsün işlevselliği veya bulaşabilirliği üzerinde önemli bir etkiye sahip görünmediğini gözlemlediler. E geninin korunması ve değişebilirliğinin, araştırılan çeşitli bölgeler veya popülasyonlar arasında farklılık gösterebileceğini kabul etmek önemlidir. 2021 yılında yayınlanan bir araştırma, Danimarka'daki vizon çiftliklerinden alınan örneklerde, ilgili coğrafi bölgeden toplanan insan örneklerine kıyasla SARS-CoV-2'nin E

geninin daha yüksek mutasyon sıklığına sahip olduğunu ortaya koydu (Hodcroft *et al.* 2021).

Genel olarak, SARS-CoV-2'nin E geninin belirli bir koruma düzeyine sahip olduğu kabul edilmektedir.Bununla birlikte, mutasyonlara karşı bağışık değildir ve değişkenliği belirli koşullara bağlı olarak değişebilir (Hu *et al.* 2021, Zhou *et al.* 2021).

Tezin Amacı

Bu tezde, Irak'taki COVID-19 hastalarında bazı biyokimyasal belirteçlerle birlikte (gen ekspresyonu ve serum seviyesi olarak Il-6) hastalığın şiddetini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Koronavirüsün Tarihçesi

Koronavirüsler (CoV'ler) üzerine yapılan moleküler araştırmalar, bu virüslerin en son ortak atalarının 10.000 yıl önce var olduğunu işaret etmektedir. Genel olarak, CoV'ler için ideal konakçıların, bu virüslerin evriminde ve yayılmasında etkisi olan sıcakkanlı kuşlar ve memeli hayvanlar olduğuna inanılmaktadır (Wertheim *et al.* 2013).

Hayvanlar tarafından bulaşan CoV'lerinin solunum yollarında hastalıklara neden olduğu uzun süredir bilinmektedir. Şu anda kuşlardan bulaşan enfeksiyöz bronşit virüsünün (IBV, avian coronavirus) neden olduğu kuş enfeksiyöz bronşiti olarak bilinen enfeksiyonun, 1930'ların ortalarında tavuklarda ciddi bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Wertheim *et al.* 2013, Fabricant 1998).

İnsan koronavirüsleri (HCoV) dönemi ise 1960'lı yıllarda Tyrrell ve Bynoe tarafından Birleşik Krallık Soğuk Algınlığı Araştırma Birimi'ndeki insan katılımcılar üzerinde araştırma yapılırken hafif üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olan kişilerin burun salgılarından doku kültüründe bir virüsü gözlemlediklerinde başlamıştır (Almeida and Tyrrell 1967, Jaiswal and Saxena 2020).

Daha sonra 1966 yılında, Hamre ve Procknow soğuk algınlığı semptomları olan bir tıp mezunundan farklı doku kültürü özelliklerine sahip yeni bir virüs (HCoV-229E) yetiştirmeyi başarmışlardır (Jaiswal and Saxena 2020, Hamre and Procknow 1966).

Yine 1960'lı yılların sonuna doğru, McIntosh ve arkadaşları trakeal organ kültüründe (OC) farelerin beyinlerine başarılı bir şekilde uyarlanan ancak doku kültüründe üremeyen IBV benzeri HCoV-OC43 gözlemlemişlerdir (McIntosh *et al.* 1967). HCoV-229E, HCoV-OC43 ve IBV'nin elektron mikroskobu altında benzer morfolojiye sahip olduğunun görülmesinin ardından bu virüslerin yeni grubuna 1968'de koronavirüs adı

verilmiş ve 1975'te aile adı Coronaviridae olarak kabul edilmiştir (Jaiswal and Saxena 2020, Tyrrell *et al.* 1975).

HCoV-229E ve HCoV-OC43'ün her ikisi de hafif şiddette soğuk algınlığı benzeri enfeksiyona neden olmaktadır ve metodolojik çalışma zorluğu nedeniyle HCoV üzerindeki çalışmalar yavaş ilerlemiştir (Monto *et al.* 2014). Bu durum Şiddetli Akut Solunum Sendromunun (SARS) 2003 yılının Şubat ayı sonunda Çin'de ortaya çıkmasıyla son bulmuştur (Ksiazek *et al.* 2003).

SARS ilk olarak 2003 yılının Şubat ayı sonunda Çin'de ortaya çıkan viral bir solunum yolu hastalığıdır. Genel olarak, SARS yüksek ateşle başlamakta (>38,0°C): buna baş ağrısı, genel bir halsizlik hissi, ağrı ve hafif şiddette solunum semptomları eşlik edebilmektedir. Hastaların yaklaşık %10-20'sine ishal ve 2-7 gün sonra kuru öksürük eşlik edebilmektedir. Çoğu hastada pnömoni gelişmektedir. Ölümcül vakalarda akciğer, bağırsak, karaciğer, böbrek ve beyin dahil olmak üzere birçok organda virüs bulunmaktadır (Xu *et al.* 2020).

Bilim adamlarının virüsün zoonotik bir rezervuardan çıktığını bilmeleri, virüsün kökenini bulmayı desteklemiştir. Guangdong'daki canlı av hayvanı pazarlarındaki küçük memelilerin (misk kedileri) benzer virüsler taşıdığı tespit edilmiştir (Guan *et al.* 2003). Çin'de bulunan at nalı yarasalar SARS benzeri koronavirüslerin doğal rezervuarları iken, misk kedilerinin ara konak olduğu anlaşılmıştır (Lau *et al.* 2005, Li *et al.* 2005). Daha sonra 2004 yılında Amsterdam'da ateş ve bronşitli 7 aylık bir çocuktan ve yine aynı yıl Rotterdam'da pnömoni olan 8 aylık bir çocuktan HCoV-NL63 tanımlanmıştır (Hoek *et al.* 2004, Fouchier *et al.* 2004). Yine 2004 yılında Çin'de pnömoni nedeniyle hastaneye kaldırılan 71 yaşındaki bir erkekte HCoV-HKU1 tanımlanmıştır (Woo *et al.* 2005).

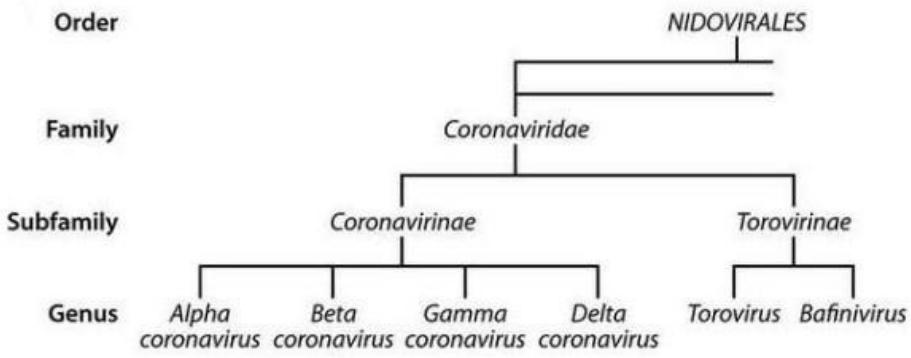
HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 günümüzde endemik olarak görülen, özellikle kış aylarında sıklığı artan, insandan insana bulaşıcılığı yaygın olan ve bağışıklığı yeterli kişilerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olan insan koronavirüsleridir (Robinson *et al.* 2016).

2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu (Middle East respiratory syndrome, MERS) adı verilen, enfekte tek hörgüçlü develerden insanlara geçen koronavirüsün (MERS-CoV) neden olduğu viral solunum yolu hastalığı ortaya çıkmıştır (Groot *et al.* 2013).

SARS-CoV-2, hem MERS-CoV hem de SARS-CoV'den farklı olarak koronavirüs ailesinin yedinci üyesidir.

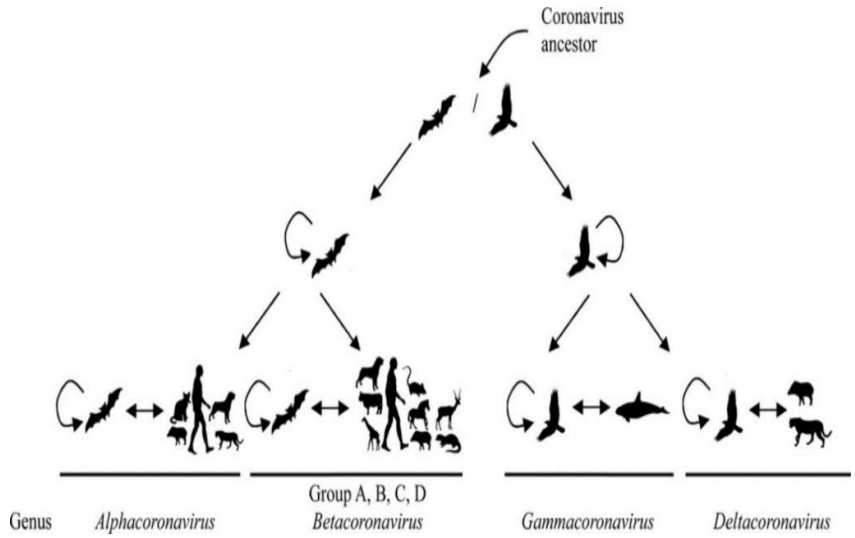
2.2 CoV'lerin Filogenetik Sınıflandırılması ve SARS-CoV-2'nin Yeri

Koronavirüsler Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae altailesi içinde yer alan, 80-160 nanometre çapında, zarflı, tek zincirli, pozitif kutuplu, yaklaşık 27-32 kb'lik segmentsiz genom ve çevresinde helikal bir nükleokapsid bulunduran, ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. İsimleri, viral zarftan yayılan çok sayıda sopa görünümündeki proteinleri nedeniyle Latince'de korona adı verilen bir tacı andırmasından gelmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir. Coronaviridae içinde alfa koronavirüs, beta koronavirüs, gama koronavirüs ve delta koronavirüs olarak adlandırılan 4 alt cins bulunmaktadır (Woo *et al.* 2005). CoV'lerin filogenetik sınıflandırılması Şekil 2.1'de sunulmuştur.



Şekil 2.1 CoV'lerin filogenetik sınıflandırılması (Saxena 2020)

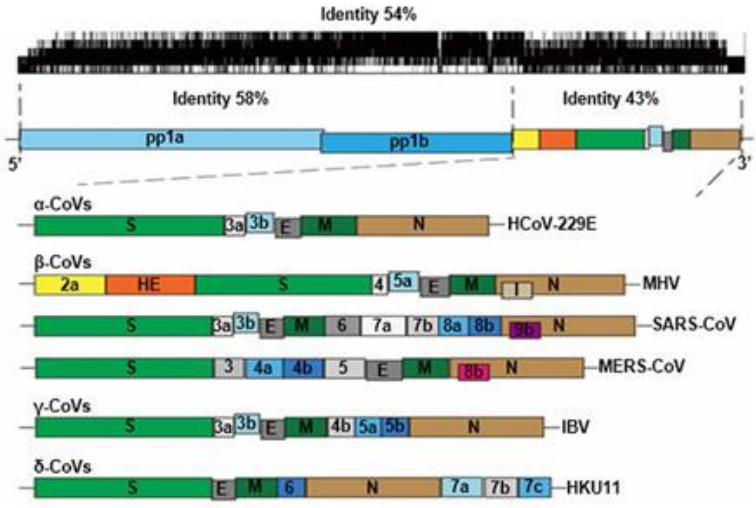
Yarasalar, alfa ve beta virüsler, gama virüsler ve delta virüsler için ideal bir yaşam alanı olarak hizmet eder. Tüm hCoV'ler, yarasalar ve kuşlarda yaşayan ve yeni yere uyum sağlayan zoonotik patojenlerdir (Woo *et al*., 2012). Şekil 2.2, CoV evriminin bir modelini göstermektedir.



Şekil 2.2 CoV evriminin bir modeli (Woo *et al.* 2012)

CoV'ler pozitif kutuplu olduğu için genomun direkt kalıplanması ve çeşitli proteinlerin kodlanması mümkündür. Önce genomik RNA kalıp kullanılır ve ardından 1a/1ab translasyonu gerçekleşir. Bu, yapısal olmayan proteinleri (nsp) kodlayarak replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturur. RTK, iç içe geçmiş çok sayıda subgenomik RNA (sgRNA) oluşturmak için aralıklı bir transkripsiyon tarzında kullanılır. Yapısal proteinlerin kodlanacağı RNA elde etmek için, transkripsiyon düzenleme sekansları açık okuma çerçeveleri (ORF) arasına yerleştirilmiştir. Bu sekanslar, yapısal proteinlerin kodlanmasını ve transkripsiyonun sona ermesini sağlar. Bu negatif iplikçikli sgRNA'lar, subgenomik mRNA oluşturur. Bir tipik koronavirüsün genomu ve subgenomları en az altı ORF içerir. Yaklaşık olarak tüm genom uzunluğunun üçte ikisini oluşturan ilk ORFler (ORF1a/b): 16 yapısal olmayan protein kodlamaktadır (nsp 1-16). Ancak gama koronavirüsler nsp-1'i içermediği için durum farklıdır. ORF1a ve ORF1b arasındaki nükleotidlik kayması, pp1a ve pp1ab olarak adlandırılan iki polipeptit üretimini sağlar. Bu polipeptitler veya kimotripsin virüs benzeri doğal proteazlar, on altıncı yapısal olmayan proteini içerir. Nükleokapsit (N): envelope-zarf (E): membran (M) ve spike (S): genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden dört yapısal protein kodlanmıştır. Çeşitli koronavirüslerde kodlanan yapısal proteinler arasında hemaglutinin esteraz (HE): 3a/b proteini ve 4a/b proteinleri yer almaktadır (Woo et *al.* 2012).

Farklı koronavirüslerin genom sekansları, yapısal olmayan protein kodlayan bölgeler arasında %58, yapısal protein kodlayan bölgeler arasında %43 ve tüm genom düzeyinde %54 oranında benzerlik gösterdi. Bu oranlar, yapısal olmayan proteinlerin korunmasının yanı sıra yapısal proteinlerin daha çeşitli olduğunu göstermektedir (Chen *et al.* 2020, Aksungar *et al.* 2021). Dört farklı koronavirüsün genom yapıları Şekil 2.3'te gösterilmiştir.

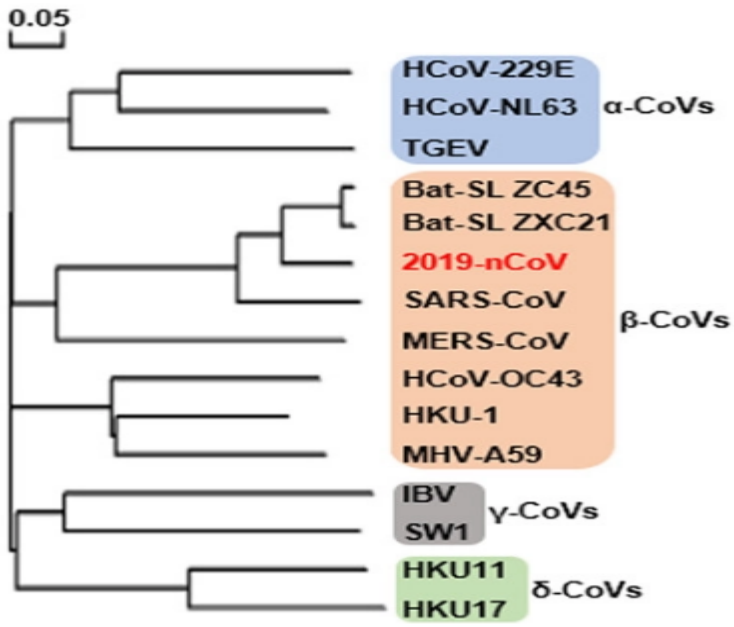


Şekil 2.3 Dört cins koronavirüsün genom yapısı (Chen *et al.* 2020)

Bazı beta koronavirüslerde bulunan bir HE geni, ikinci bir kısa spike protein grubunu kodlamaktadır. S ve HE proteinleri aracılığıyla spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmanın ardından, CoV hücreye girmekte ve sitoplazmada çoğalmaktadır. Replikasyon hataya meyillidir ve virüsün evrimine yardımcı olan yüksek oranlarda mutasyona ve rekombinasyona yol açmaktadır (Robinson *et al.* 2016).

Coronavirinae alt ailesinin enfekte edici cinsleri alfa ve beta koronavirüslerdir. Betakoronavirüsler SARS-CoV-2, MERS-CoV-2, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1'dir. Alfa koronaviruslar ise HCoV-229E ve HCoV-NL63'dür (Robinson et al.2016, Su et al.2016). Sonuçlar, SARS-CoV-2'nin tipik bir genom yapısına sahip olduğunu ve MERS-CoV, SARS-CoV, Yarasa-SARS benzeri (Bat-SL) ZC45 ve Bat-SL ZXC21 gibi diğer beta koronavirüs gruplarına ait olduğunu göstermektedir. Filogenetik ağaç araştırmaları, koronavirüsün SARS-CoV ile daha az bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte,

Yarasa-SARS benzeri (SL)-ZC45 ve Yarasa-SL ZXC21 ile daha yakın bağlantılar bulunmuştur. CoV'lerin filogenetik ağacı Şekil 2.4'te gösterilmektedir (Chen *et al.* 2020, Aksungar *et al.* 2021, Zhu *et al*. 2020).



Şekil 2.4 CoV'lerin bir filogenetik ağacı (Chen *et al.* 2020)

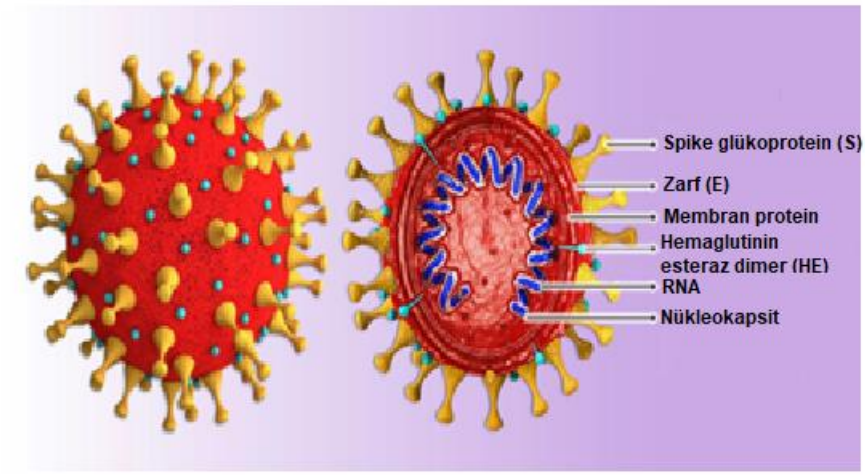
2.3 SARS-CoV-2

2.3.1 SARS-CoV-2 morfolojisi ve genom yapısı

SARS-CoV-2'nin genomu pozitif kutuplu ve yaklaşık 29.9 kilobaz uzunluğundadır. SARS-CoV-2 pozitif kutuplu olduğundan, genomunun direkt kalıplanması ve bir dizi proteinin kodlanması mümkündür (Wu *et al.* 2020).

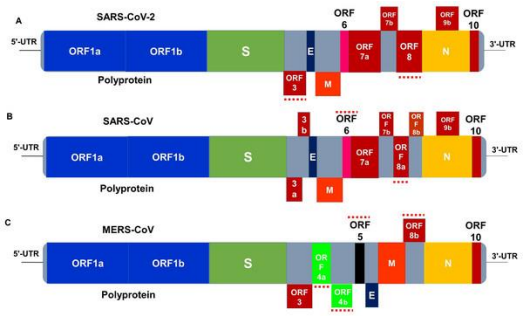
SARS-CoV-2 dört ana yapısal proteinden oluşur; nükleokapsit (N), envelope-zarf (E), membran (M) ve spike (S). SARS-CoV-2 hemaglutinin esteraz içermez (Park *et al.* 2020, Jin *et al.* 2020). İki alt birimden (S1 ve S2) oluşan S proteini, viral zarfa gömülüdür ve dışa doğru uzantılar gösterir. S1 ve S2, konak hücreye tutunma ve füzyondan sorumludur. E proteini, rekombinant viral segmentleri ve tomurcukları birleştirir. M proteini transmembran bölümleriyle kapside bağlanmaktadır. N proteini ise kapsidi oluşturan esas

proteindir ve viral RNA'nın replikasyonunda görev almaktadır (Monto *et al.* 2014, Wu *et al.*2020, Jin *et al.*2020) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 SARS-CoV-2 (Hemmat *et al.* 2021)

Yapısal olmayan proteinler 16 adettir (nsp 1-16) ve ilk ORF'ler (ORF1a/b) tarafından kodlanmaktadırlar. Yapısal olmayan proteinler RNA bağımlı RNA polimeraz (nsp 12): helikaz (nsp 13) gibi transkripsiyonda ve replikasyonda yer alırlar. SARS-CoV-2'nin genom yapısı Şekil 2.6'da gösterilmektedir (Wu *et al.* 2020, Chan *et al.* 2020).



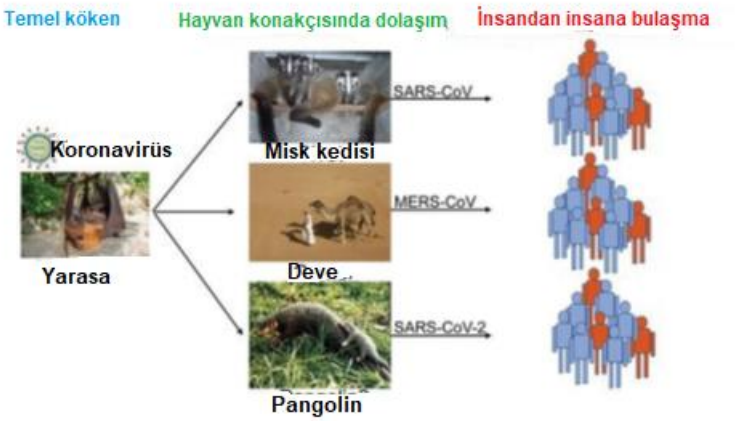
Şekil 2.6 SARS-CoV-2'nin genom yapısı (Hoque *et al.* 2020)

2.3.2 SARS-CoV-2'nin kaynağı

Aralık 2019'un sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde, tanımlanamayan bir mikrobiyal ajan nedeniyle viral pnömoni ile hastaların bir sağlık kuruluşuna geldiği bildirildi. Wuhan kentinde ilk bildirilen COVID-19 vakalarının çoğu, Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nda canlı vahşi hayvanlar satan kişiler tarafından bildirildi. SARS-CoV-2, daha sonra nedensel patojen olarak tanımlanan yeni bir koronavirüstür.

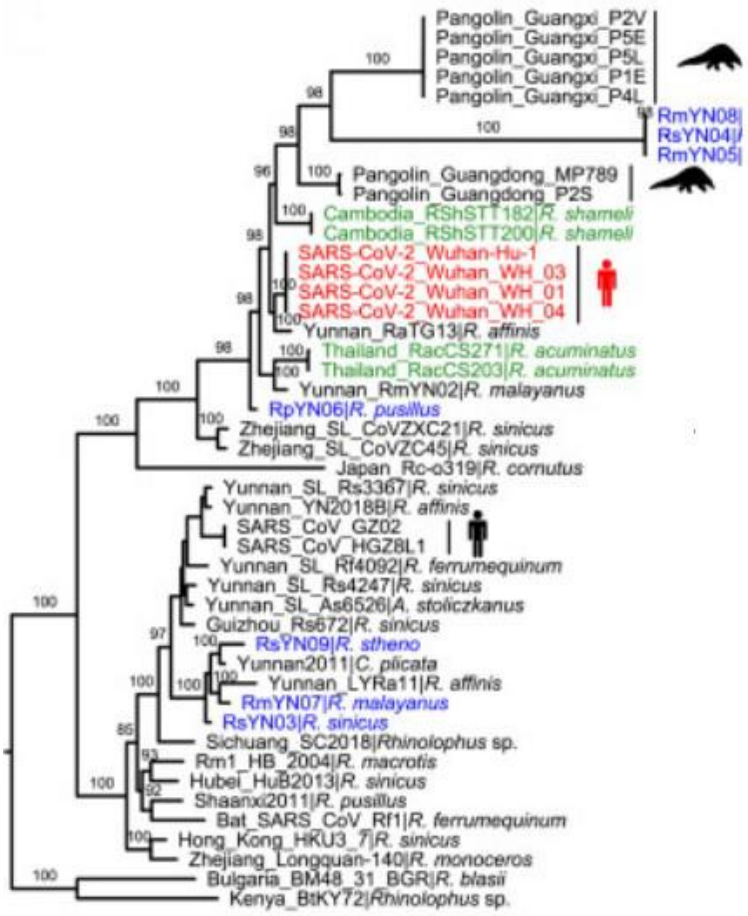
Salgının başlangıcından 26 Ocak 2020 tarihine kadar, Wuhan'da yaşayan veya Wuhan'ı ziyaret eden insanlardan oluşan 2000'den fazla 2019-nCoV enfeksiyonu vakası doğrulanmıştır ve insandan insana bulaşmıştır. Genom dizisi, 2019-nCoV'un, 2018'de Doğu Çin'in Zhoushan kentinde iki yarasa tarafından üretilen bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21 ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, SARS-CoV ve MERS-CoV'den daha az yakından ilişkili. Sonuç olarak, bir deniz ürünleri pazarında bir ara konakçı aracılığıyla yarasalardan SARS-CoV-2 virüsü insanlara bulaştı ve solunum yoluyla insanlar arasında yayıldı (Lu *et al*. 2020, Zhu *et al.* 2020).

Güney Çin'de kaçakçılıkla mücadele operasyonlarında ele geçirilen Malayan pangolinlerinde (Manis javanica, Sunda pangolin, Javan pangolin) SARS-CoV-2 ile ilişkili koronavirüsler tespit edilmiş ve pangolinlerin yeni koronavirüslerin ortaya çıkmasında olası konaklar olarak düşünülmesi gerektiği ve zoonotik bulaşmayı önlemek için pazarlardan kaldırılması gerektiği öne sürülmüştür (Lam *et al.* 2020) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Koronavirüslerin bulaşma modeli (Jin *et al.* 2020)

At nalı yarasaları (Rhinolophus affinis, horseshoe bat): enfekte eden koronavirüs olan RATG13, SARS-CoV-2'nin tam genom dizilerine göre bilinen en yakın akrabasıdır (Zhou *et al.* 2020). Yarasa virüslerinden sonra en yakın akrabalar, tüm genom dizilimlerine göre pangolin ile ilişkili koronavirüslerdir. Bu nedenle pangolin ara konak olarak düşünülmektedir (Lam *et al.* 2020, Zhou *et al.*2020, Zhou *et al.* 2021, Frutos *et al.* 2020). Bununla birlikte pangolinin insan pandemisinin kökenindeki ara hayvan olmadığına dair sonuçlar da bildirilmiştir. Virüs genomunun filogenetik ağacı Şekil 2.8'de gösterilmektedir (Frutos *et al.* 2020).

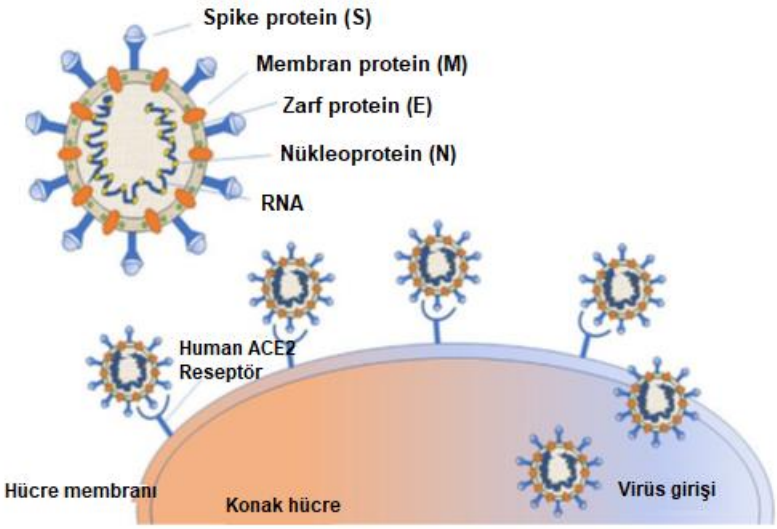


Şekil 2.8 Virüs genomunun filogenetik ağacı (Zhou *et al.* 2021)

2.3.3 SARS-CoV-2'nin hücreye girişi ve replikasyonu

SARS-CoV-2'nin bir konak hücreyi enfekte etmesi için, S proteinin önce konak hücre üzerindeki bir yüzey proteinine bağlanması gerekmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü

enzim (ACE) 2'nin SARS-CoV için bir hücre reseptörü olduğu düşünülmektedir (Li *et al.* 2003). SARS-CoV-2'nin hücresel giriş reseptörü olarak ACE2'yi kullanıp kullanmadığını belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmış ve SARS-CoV-2'nin de ACE2 eksprese eden hücrelere girmek için bir giriş reseptörü olarak kullanabildiği gösterilmiştir (Zhou *et al.* 2020). SARS-CoV-2 ayrıca hücreye girmek için transmembran serin proteinini (TMPRSS2) kullanmaktadır. Hedef proteinleri ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi Şekil 2.9'da sunulmuştur (Hoffmann *et al.* 2020).

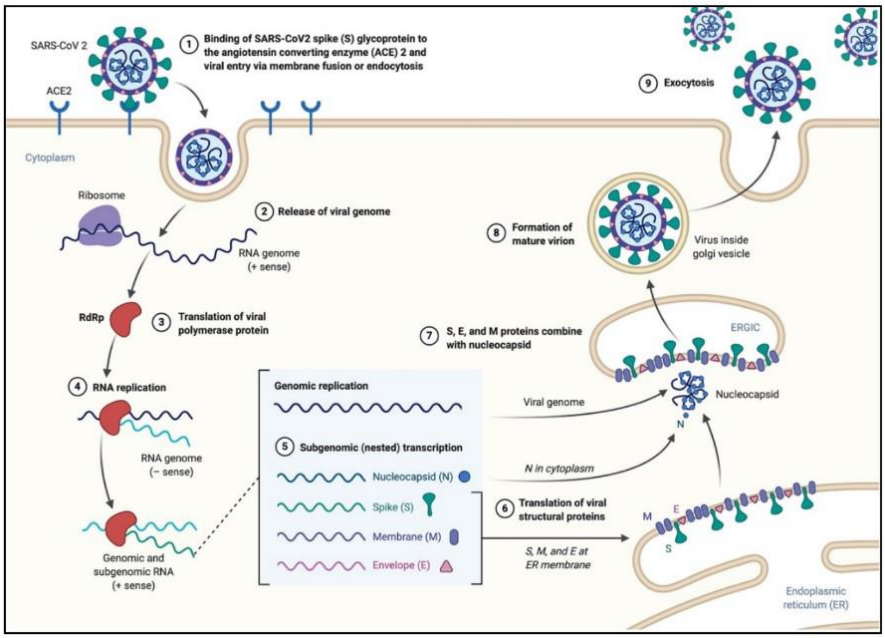


Şekil 2.9 Hedef proteinleri ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi (Nagvi *et al.* 2020)

Kalp, akciğer, böbrekler ve barsak gibi çeşitli dokularda eksprese olan ACE2, arteryel ve venöz endotelyal hücrelerde, arteryel düz kas hücrelerinde ve akciğerin de tip I ve tip II alveolar epitel hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu yaygın ekspresyonun COVID-19 hastalarındaki çoklu organ disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir (Zhang *et al.* 2020).

Virüsün konak hücreye girmesini takiben pozitif kutuplu genomik RNA sitoplazmada açığa çıkmakta ve mRNA olarak hizmet ederek ORF1a ve ORF1b'nin translasyonu

sonucu iki polipeptit (pp1a ve pp1ab) üretilmektedir. Replikasyon-transkripsiyon kompleksi, RNA'ya bağımlı RNA polimerazdan oluşmaktadır. Replikasyon sırasında RTK, genomun tam uzunluktaki (-) RNA kopyalarını üretmekte ve tam uzunluktaki (+) RNA genomları ve subgenomik RNA için kalıp olarak kullanılmaktadır. Subgenomik RNA yapısal proteinleri kodlamaktadır. SARS-CoV-2 yapısal proteinlerinin üretimini takiben, nükleokapsidler sitoplazmada toplanmakta ve ardından endoplazmik retikulum-Golgi ara kompartmanının lümenine tomurcuklanmaktadır. Virionlar daha sonra enfekte hücreden ekzositoz yoluyla salınmaktadır SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü Şekil 2.10'da sunulmuştur (Kim *et al.* 2020, Alanagreh *et al.* 2020).



Şekil 2.10 SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü (Alanagreh *et al.* 2020)

2.3.4 SARS-CoV-2'nin varyantları

SARS-CoV-2 de dahil olmak üzere her virüs gelişir. Çoğu değişiklik, virüsün özelliklerini önemli ölçüde etkilemez veya hiç etkilemez. Bununla birlikte, virüsün ne kadar kolay yayıldığı, aşıların, tedavi edici ilaçların, teşhis araçlarının ve diğer halk sağlığı ve sosyal önlemlerin etkinliği gibi değişimler, virüsün özelliklerini değiştirebilir (Al-Tawfiq *et al.* 2022).

SARS-CoV-2 genetik soylarının izlenmesi ve adlandırılması için genellikle GISAID, Nextstrain ve Pango gibi bir dizi adlandırma sistemi kullanılmaktadır. DSÖ, her sistemin farklı bir notasyon kullandığı için sınıflandırmayı kolaylaştırmak için Yunan alfabesini kullanmıştır. SARS-CoV-2 varyantları iki kategoriye ayrılır: dikkate alınması gereken varyantlar (Variant of Interest; VOI) ve endişe uyandıran varyantlar (Variant of Concern; VOC) (Schmidt *et al.* 2021). Endişe uyandıran varyantlar çizelge 2.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.1 Endişe uyandıran varyantlar (Schmidt *et al.* 2021)

DSÖ etiketi	**Pango soyu**	**GISAID dalı**	**Nextstrain dalı**	**Ek amino asit değişiklikleri izlenir***	**İlk görülme**	**Atama tarihi**
Alfa	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	Birleşik Krallık, Eylül 2020	18 Aralık 2020
Beta	B.1.351 B.1.351,2 B.1.351.3	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	Güney Afrika, Mayıs 2020	18 Aralık 2020
Gama	P.1 P.1.1 P.1.2 P.1.4 P.1.6 P.1.7	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brezilya, Kasım 2020	11 Ocak 2021
Delta	B.1.617.2 AY.1 AY.2 AY.3 AY.3.1	G/478K.V1	21A	+S:417N	Hindistan, Ekim 2020	VOI: 4 Nisan 2021 VOC: 11 Mayıs 2021
*Şu anda dizili numunelerin az bir kısmında rapor edilen, izleme altındaki kayda değer spike amino asit değişiklikleri						

Delta varyantının tahmini iletim avantajı nedeniyle önümüzdeki aylarda dolaşımdaki baskın soy haline gelmesi bekleniyor. Delta varyantının bulaşma avantajına ve modelleme tahminlerine dayanarak, 2021 yılı Ağustos ayı sonuna kadar Avrupa

Bölgesinde yeni SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının yaklaşık %90'ının deltadan kaynaklanması beklenmektedir. Delta varyantında nötralize edici aktivitede azalma, hastane mortalite riskinde artış ve bulaşıcılık ve sekonder atak oranları artmıştır. Delta varyantını hedefleyen aşılar hastalıktan korur (Korber *et al.* 2020). Delta varyantı ülkemizde de bulunmuştur ve hızla yayılmaktadır. Endişe uyandıran varyantların fenotipik etkilerinin özeti çizelge 2.2'de gösterilmektedir (Lin *et al.* 2021).

Çizelge 2.2 Endişe uyandıran varyantların fenotipik etkilerinin özeti (Lin *et al.* 2021)

DSÖ Etiketi	Alpha	Beta	Gamma	Delta
Bulaşıcılık	Artmış bulaşıcılık ve sekonder atak oranı	Artmış bulaşıcılık	Artmış bulaşıcılık	Artmış bulaşıcılık ve sekonder atak oranı
Hastalığın Şiddeti	Artmış hastaneye yatış riski, olası artan hastalık şiddeti ve ölüm riski	Doğrulanmamış olup hastane mortalite riskinde olası artış	Doğrulanmamış olup hastane mortalite riskinde olası artış	Doğrulanmamış olup hastane mortalite riskinde olası artış
Tekrar Enfeksiyon riski	Nötralizan aktivite korunmakta olup, yeniden enfeksiyon riski aynı kalmaktadır	Bildirilen nötralizan aktivitede azalma olup; D614G virüsü tarafından tetiklenen T hücresi yanıtı etkili kalmaktadır	Nötralizan aktivitede orta derecede azalma bildirilmiştir	Nötralizan aktivitede azalma bildirilmiştir
Tanı Üzerindeki Etki	Sınırlı etki – S geni hedef başarısızlığı (SGTF); çoklu hedef RTPCR'den elde edilen genel sonuç üzerinde hiçbir etki yoktur, Ag RDT'ler üzerinde bir etki gözlemlenmemiştir	RT-PCR veya Ag RDT'ler üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir	Bugüne kadar herhangi biri rapor edilmemiştir	Bugüne kadar herhangi biri rapor edilmemiştir

Dikkate alınması gereken varyantlar, virüsün bulaşıcılığı, hastalık şiddeti, bağışıklık sisteminin kaçışı, tanı veya tedaviden kaçış gibi virüs özelliklerini etkilediği bilinen veya tahmin edilen genetik değişiklikleri içerir. Zamanla artan vaka sayısı ve genel yaygınlık, birden fazla ülkede önemli topluluk bulaşmasına veya birden fazla COVID-19 kümesine

veya küresel halk sağlığı için bir tehdit oluşturan diğer önemli epidemilere yol açabilir (Huang *et al.* 2022).

Çizelge 2.3 Dikkate alınması gereken varyantlar

DSÖ etiketi	Pango soyu	GISAID dalı	Nextstrain dalı	İlk görülme	Atama tarihi
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Birden fazla ülke, Aralık 2020	17 Mart 2021
Lota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	Amerika Birleşik Devletleri, Kasım 2020	24 Mart 2021
Kappa	B1.617.1	G/452R.V3	21B	Hindistan, Ekim 2020	4 Nisan 2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Aralık 2020	14 Haziran 2021

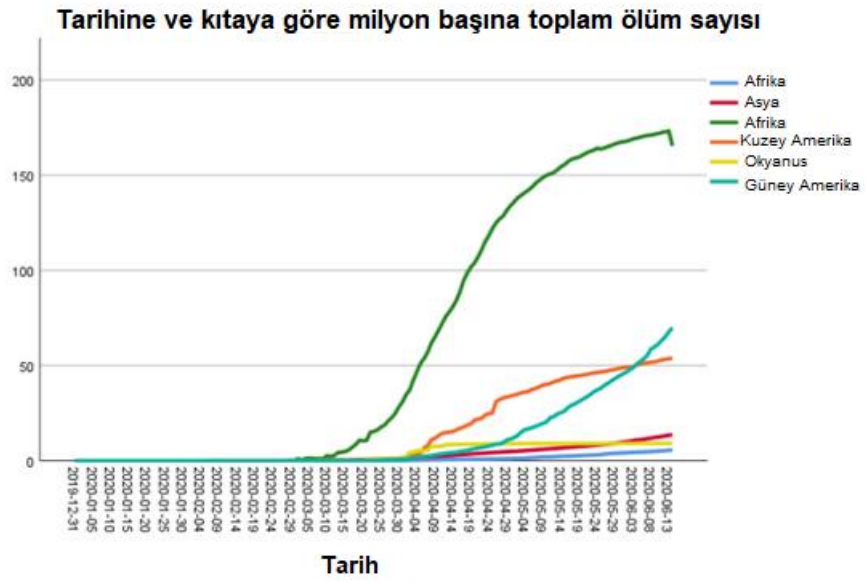
2.3.5 COVID-19

COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bir hastalıktır. CO ve VI koronavirüs (İngilizce Coronavirus): D harfi İngilizce'de hastalık anlamına gelen "disease" kelimesinden gelir ve 2019 vakaların görülmeye başladığı yıldır (Sağlam *et al.* 2020)

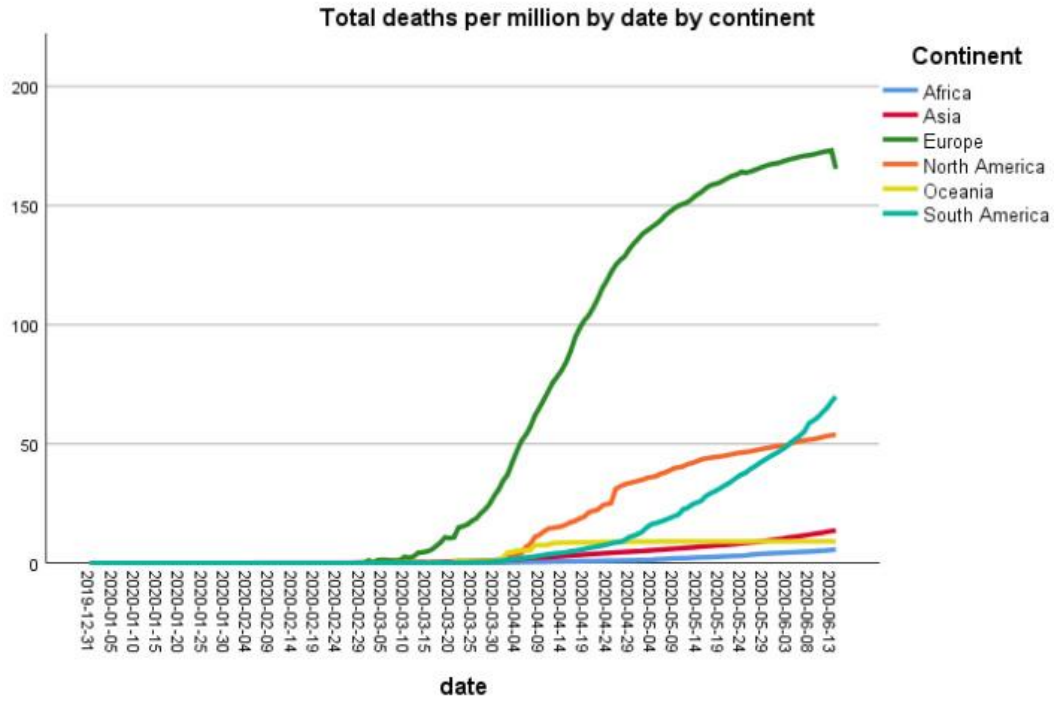
2.3.5.1 COVID-19 epidemiyolojisi

COVID-19 pandemisinde, 9 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla tüm dünyada 185 milyonu aşan doğrulanmış olgu ve dört milyondan fazla doğrulanmış ölüm söz konusu olmuştur. Pandeminin başından 9 Temmuz 2021 tarihine kadar günlük 895.030 onaylanmış vakayla en çok vaka 23 Nisan 2021'de, en çok günlük ölüm ise 28.01.2021 tarihinde 17.113 olarak gözlenmiştir. DSÖ bölgelerine göre bakıldığında 9 Temmuz 2021 tarihi itibariyle en çok onaylanmış vaka ve ölüm Amerika bölgesinde, ülke olarak ise Amerika Birleşik

Devletleri'nde gözlenmiştir (Lima *et al.* 2021). DSÖ bölgelerine göre vaka sayısı Şekil 2.11'de, DSÖ bölgelerine göre ölüm sayısı Şekil 2.12'de gösterilmektedir.



Şekil 2.11 DSÖ bölgelerine göre vaka sayısı (Zahid and Perna 2021)



Şekil 2.12 DSÖ bölgelerine göre ölüm sayısı (Zahid and Perna 2021)

Aralık 2019'dan sonra hasta sayısı hızla arttı ve sağlık personeli de hastalığa yakalanmaya başlandı. Hastalık insanlar arasında hızla yayılmıştır. 11 Mart 2020, ülkemizde ilk COVID-19 vakası kaydedildi. Bununla birlikte, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayısı artmıştır (Budak ve Korkmaz 2020).).

9 Temmuz 2021 itibariyle, Türkiye'de COVID-19 salgınında 5 milyonu aşan doğrulanmış olgu ve 50 binden fazla ölüm kaydedildi. Bu, Türkiye'de olgu ölüm hızının yaklaşık %0,9 olduğunu göstermektedir (Budak ve Korkmaz 2020). Li ve ark. tarafından 425 örnekte yürütülen çalışmada, bulaştırıcılık katsayısı (R0) 2,2 olarak bulundu. Her hasta ortalama 2,2 kişiye enfeksiyon yayıyor. R0 1'den büyük bir salgın tipik olarak artacaktır ve kontrol önlemleri R0 değerini 1'in altına düşürmeyi amaçlamaktadır (Li *et al.* 2020).

Yaş grubuna göre COVID-19 vaka oranı en düşük 0-4 yaş grubunda görülmüştür. Yaş kategorisinden 18-29 yaş en büyük kümülatif COVID-19 vaka sayısını oluşturduğundan referans olarak alındığında, yaş grubuna göre COVID-19 enfeksiyonu, hastaneye yatış ve ölüm riski çizelge 2.4 ‘de gösterilmektedir (Clark *et al.* 2020).

Çizelge 2.4 Yaş grubuna göre COVID-19 enfeksiyonu, hastaneye yatış ve ölüm riski (Clark *et al*. 2020)

	0-4 yaş	5-17 yaş	18-29 yaş	30-39 yaş	40-49 yaş	50-64 yaş	65-74 yaş	75-84 yaş	85+ yaş
Vaka	< 1x	1x	Referans grup	1x	1x	1x	1x	1x	1x
Hastaneye yatış	< 1x	< 1x	Referans grup	2x	2x	4x	6x	9x	15x
Ölüm	< 1x	< 1x	Referans grup	4x	10x	35x	95x	230x	610x
Örnek yorum: 18-29 yaşındakilerle karşılaştırıldığında, 30-39 yaşındakilerde ölüm oranı dört kat, 85 yaş ve üzerindekilerde ise 610 kat daha fazladır. (Tabloda 1x oranı, 18-29 yaş kategorisine göre herhangi bir farklılık göstermemektedir.)									

2.3.5.2 COVID-19 bulaş yolları

SARS-CoV-2 dışkı, kan, göz salgıları ve meni dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir. COVID-19 solunum sıvılarına maruz kalma yoluyla bulaşmakta ve maruziyet üç ana yolla gelişmektedir (Chen *et al.* 2020, Wang *et al.*2020, Colavita *et al.* 2020, Li *et al.* 2020).

- Virüs içeren küçük damlacıkları ve partikülleri taşıyan havayı soluyarak.
- Virüs içeren bu küçük damlacıklar ve partiküllerin, özellikle öksürük veya hapşırma gibi sıçramalar yoluyla gözlerde, burunda veya ağızda açıkta kalan mukoza zarlarında birikmesiyle.
- Virüs içeren solunum sıvılarıyla doğrudan veya üzerinde virüs bulunan yüzeylere dolaylı olarak dokunarak kontamine ellerle göz, burun veya ağız gibi mukozal zarlara dokunarak.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski, kişinin maruz kaldığı virüs miktarına göre değişmektedir. Enfekte kişiden 3-6 fitten daha yakın olan kişilerin enfekte olma riski en yüksektir. Kaynaktan ayrıldıktan sonra geçen süre ve çeşitli yüzeylerde virüsün dayanma süreleriyle ilgili araştırmalar yapılmıştır. Aerosollerle havada üç saat, bakır yüzeylerde dört saat, kartonda bir gün, paslanmaz çelikte iki gün ve plastikte üç gün virüse dayanabileceğini göstermektedir (Doremalen *et al.* 2020).

SARS-CoV-2 salgınının raporları, kapalı, yetersiz havalandırılmış alanlarda (örneğin bir restoranda, bir otobüste) daha uzun mesafede hava yoluyla bulaşma potansiyeli olduğunu vurgulamıştır (Lu *et al.* 2020, Shen *et al.* 2020).

COVID-19'la enfekte bir kişinin enfeksiyonu başkalarına bulaştırabileceği kesin aralık henüz belirsizliğini korumaktadır. SARS-CoV-2'yi bulaştırma potansiyeli, semptomların gelişmesinden önce başlamakta ve hastalığın seyrinin erken dönemlerinde en yüksek düzeye çıkmaktadır. Daha sonra bulaşma riski azalmaktadır (Cevik *et al.* 2021). Bulaşma

büyük olasılıkla semptomların başlamasından iki gün önce ve bir gün sonra meydana gelir ve ardından yedi gün içinde azalmaktadır (He *et al.* 2020).

Viral RNA tespiti semptomların gerilemesiyle azalırken, SARS-CoV-2 RNA günler veya haftalarca tespit edilmeye devam edebilmektedir. Bu nedenle, iyileşme döneminde viral RNA'nın saptanması, replikasyon yetkin virüsü (bulaşıcılık) veya yeni bulaşıcı virüsün varlığını göstermemektedir (Al-Tawfiq *et al.* 2022). İyileşen bazı kişilerde, hastalığın başlangıcından 3 ay sonrasına kadar üst solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı saptanabilmektedir ancak hastalık sırasında olduğundan çok daha düşük konsantrasyonlarda, replikasyon yetkin virüsün geri kazanılmadığı ve bulaşıcılık olasılığının olmadığı aralıktadır (Xu *et al.* 2020). Ağır hastalığı olan bazı kişiler, semptomların başlamasından sonra 20 güne kadar izolasyon ve önlemlerin uzatılmasını gerektirebilecek, 10 günden uzun süre replikasyon yetkin virüs üretebilmektedirler (Al-Tawfiq *et al.* 2022). Sınırlı veriler, bazı ciddi düzeyde bağışıklığı baskılanmış hastaların (örneğin, lenfoma, hipogamaglobulinemi, hemopoietik kök hücre nakli alıcıları, AIDS, kemoterapi alanlar, sistemik kortikosteroidler ve biyolojik ilaçlarla immünosupresyonu olanlar) 20 günden uzun süre replikasyon yetkin virüs üretebildiğini gösterdiği için ek testler ve konsültasyon gerektirebilmektedir (Zahid and Perna 2021).

2.3.5.3 COVID-19 klinik özellikleri

COVID-19 hastalarında sık görülen semptom veya belirtiler Çizelge 2.5'te gösterilmektedir (Giacomelli *et al.* 2020).

Çizelge 2.5 COVID-19 hastalarında sık görülen semptom veya belirtiler (Giacomelli *et al.* 2020)

Öksürük	Boğaz ağrısı	Halsizlik
Ateş	İshal	Göğüste ağrı veya bası
Miyalji	Bulantı, kusma	Konfüzyon

Burun akıntısı veya tıkanıklığı	Koku kaybı veya diğer koku anormallikleri	Tat kaybı veya diğer tat anormallikleri
Dispne	Titreme	Baş ağrısı

Hastaların üçte birinde, özellikle kadınlarda ve genç veya orta yaşlı hastalarda koku veya tat kaybı bildirilmiştir (Giacomelli *et al.* 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonu olanların %33'ünün hiçbir zaman semptom göstermedikleri de ortaya çıkmıştır (Oran ve diğerleri, 2021).

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanan yetişkinler genellikle hastalığın şiddetine göre gruplandırılır. Bununla birlikte, her kategori için kriterler, klinik yönergeler ve klinik çalışmalar farklı olabilir ve bir hastanın klinik durumu zaman içinde değişebilir (Zahid and Perna 2021).

Hastalığın şiddeti hafiften ağıra kadar değişmektedir. COVID-19'un hafif hastalığı, ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı ve nefes darlığı olmayan hastalar için tanımlanmıştır. Görüntüleme veya klinik değerlendirme sırasında alt solunum yolu hastalığı kanıtı gösteren ve deniz seviyesinde oda havasında oksijen satürasyonu (SpO2) en az %94 olan hastalar orta derecede hastalık olarak kabul edilir. Hastaların yaklaşık %81'inin hafif veya orta derecede hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir. Ağır hastalık ise, dispne, hipoksi, SpO2 <%94, solunum sayısı >30 soluk/dakika, parsiyel arteriyel oksijen basıncı / solunan havadaki fraksiyone oksijen (PaO2/FiO2) <300 mm/Hg ve görüntülemede %50'den fazla akciğer tutulumu olan hastalar olarak ifade edilmektedir. Hastaların yaklaşık %14'ünün ağır hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir (Xu *et al.* 2020). Kritik hastalıkta ise akut respiratuvar distres sendromu (ARDS): kardiyak disfonksiyon, hiperinflamatuvar yanıt, solunum yetmezliği, septik şok veya multi-organ yetmezliği görülebilmektedir. Akciğer ve kalp hastalığına ek olarak, kritik hastalığı olan hastalarda hepatik, renal, santral sinir sistemi veya trombotik hastalıklar da görülebilmektedir. Kritik hastalığın hastaların yaklaşık %5'inde görüldüğü tahmin edilmektedir (Wu and McGoogan 2020).

COVID-19 hastalığına bağlı artan inflamatuvar yanıt gösteren hastaların bir kısmında, özellikle enfeksiyonun ilk haftasından sonra, makrofaj aktivasyon sendromu ya da sitokin fırtınası tabloları gelişebilir. Çoklu organ yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi ölümcül komplikasyonlar, virüse verilen inflamatuar yanıtın çok daha abartılı ve kontrolsüz olması nedeniyle erken tanı ve etkili tedavi ile önlenebilir (Clark *et al.* 2020).

COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda sık görülen komplikasyonlar arasında pnömoni (%75), ARDS (%15), akut böbrek yetmezliği (%9) ve akut karaciğer hasarı da (%19) yer almaktadır. Troponin yükselmesi, akut kalp yetmezliği, aritmiler ve miyokardit dahil olmak üzere kardiyak hasar giderek daha fazla not edilmiştir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarının %10-25'inin venöz ve arteriyel tromboembolik olaylarla sonuçlanan protrombotik koagülopati yaşadığı bildirilmiştir. Nörolojik belirtiler arasında mental durum bozukluğu ve serebrovasküler olay (SVO) bulunmaktadır (Cennimo *et al.* 2019).

Pandeminin başlarında yapılan raporlamalarda tüm ölümler kritik hastalığı olan hastalarda meydana gelmiş ve genel vaka ölüm oranı %2.3, kritik hastalığı olan hastalarda vaka ölüm oranı ise %49 olarak tespit edilmiştir. Çocuklar arasında hastalık şiddeti yetişkinlerden daha hafif ve etkilenen çocukların %94'ünde asemptomatik, hafif veya orta derecede hastalık, %5'inde ağır hastalık ve %1'den azında kritik hastalık görülmüştür (Wu and McGoogan 2020).

Yaşın, ağır hastalık, komplikasyonlar ve ölüm için güçlü bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çin'de 44.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının bulunduğu kohort çalışmasında, vaka ölüm oranı ilerleyen yaşla birlikte artış göstermiş ve en yaşlı grupta en fazla ölüm gözlenmiştir. Seksen yaş ve üzeri kişilerde ölüm oranı %14,8; 70-79 yaşta %8.0; 60-69 yaşta %3.6; 50-59 yaşta %1.3; 40-49 yaşta %0.4 ve 40 yaşından küçükler için %0,2 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada vaka ölüm oranı komorbidite ile artmaktadır ve altta yatan kardiyovasküler hastalığı olanların %10,5'inin, diyabetlilerin %7,3'ünün, kronik solunum hastalığı olanların %6,3'ünün ve kanserlilerin

%5.6'sının COVID-19 ilişkili sebeplerden öldüğü belirtilmiştir (Wu and McGoogan 2020).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım (orta ila ağır şiddette): interstisyel akciğer hastalığı, kistik fibrozis ve pulmoner hipertansiyon dahil olmak üzere kronik akciğer hastalıkları, geçmişte veya şimdi kanser öyküsü, herhangi bir evredeki kronik böbrek yetmezliği (KBY), alzheimer ve diğer nörolojik hastalıklar, tip-1 veya tip-2 diabetes mellitus (DM), down sendromu, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler ve hipertansiyon gibi kardiyak hastalıklar, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu, immünsupresyon yaratan durumlar (primer immün yetmezlik veya kortikosteroid veya diğer immünsupresif ilaçların uzun süreli kullanımı sekonder bağışıklık yetmezliği vb.): alkole bağlı karaciğer hastalığı, non-alkolik steatohepatit veya siroz gibi kronik karaciğer hastalığı, fazla kilolu [Beden kitle indeksi (BKİ) > 25 kg/m^2 fakat < 30 kg/m^2): obezite (BKİ ≥ 30 kg/m^2 fakat < 40 kg/m^2): ya da morbid obezite (BMI ≥ 40 kg/m^2)], gebelik veya lohusalık, orak hücreli anemi veya talasemi gibi hemoglobinopatiler, geçmişte veya şimdi sigara içicisi olmak, solid organ veya kök hücre transplantasyonu geçirmiş olmak, SVO geçirmiş olmak, bir madde kullanım bozukluğuna (alkol, opioid veya kokain kullanım bozukluğu gibi) sahip olmak COVID-19'u ağır şiddette geçirme olasılığını arttırmaktadır COVID-19'da ciddi hastalık riskini artıran temel tıbbi durumlar çizelge 2.6'da listelenmektedir (Razzaghi *et al.* 2020).

Çizelge 2.6 COVID-19'da ciddi hastalık riskini artıran temel tıbbi durumların listesi (Razzaghi et *al.* 2020)

Kanser	Serebrovasküler hastalık
Kronik böbrek yetmezliği	KOAH
Tip 1 DM	Tip 2 DM
Kalp rahatsızlıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopatiler gibi)	Diğer akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon dahil)

Sigara içmek (şimdi veya geçmişte)	Gebelik
Altta yatan belirli hastalıklara sahip çocuklar	Kortikosteroidlerin veya diğer immünosupresif ilaçların kullanımı
HIV	Nörolojik hastalıklar
Fazla kilo	Obezite
Down sendromu	Solid organ veya kök hücre nakli
Madde kullanım bozuklukları	Orak hücre hastalığı
Kistik fibrozis	Talasemi
Astım	Hipertansiyon
Karaciğer hastalığı	Immun yetmezlikler

Uzamış (Long) COVID-19, Kronik COVID-19 Sendromu veya Post-akut COVID-19 olarak adlandırılan akut COVID-19'dan sonra kalıcı semptomlar ve/veya organ disfonksiyonu yaşayan hastaların sayısında artış gözlenmiştir. Bu semptomların insidansı, doğal seyri ve etiyolojisi hakkında veriler bulunmakdadır. Bununla birlikte, bu raporların, üzerinde anlaşmaya varılmış bir vaka tanımının olmaması ve çoğu raporun yalnızca COVID-19 sonrası kliniklere giden hastaları içermesi ve karşılaştırmalı gruplar içermemesi nedeniyle çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. COVID-19'un kalıcı etkileri için henüz spesifik bir tedavi tanımlanmamıştır (Chen *et al.* 2020).

Uzamış COVID-19, COVID-19'dan dört veya daha fazla hafta sonra ortaya çıkan çeşitli sağlık sorunları olarak tanımlanmaktadır. Akut COVID-19 hastalığını takiben olağan sağlık durumuna dönüş eksikliği olarak da kabul edilebilmektedir. Dört veya daha fazla haftalık zaman çerçevesi, akut dönemin ötesinde meydana gelen etkilerin kabaca bir tahminini sağlamaktadır ancak daha fazla bilgi edindikçe terminolojinin güncelleneceği tahmin edilmektedir. Bu etkiler hakkında, bunlara neyin sebep olduğu ve ne sıklıkta meydana geldikleri de dahil olmak üzere, bilimsel bilgiler hala sınırlıdır. Uzamış COVID-

19’da sık bildirilen semptom veya bulgular Çizelge 2.7’de gösterilmektedir (Clark *et al.* 2020).

Çizelge 2.7 Uzamış COVID-19’da sık bildirilen semptom veya bulgular (Clark *et al.* 2020).

Dispne	**Tükenmişlik, yorgunluk**
Fiziksel veya zihinsel aktivitelerden sonra kötüleşen semptomlar	Zayıf bellek veya zayıf konsantrasyon (bazen ―beyin sisi olarak anılır)
Öksürük	Göğüs veya karın ağrısı
Baş ağrısı	Çarpıntı
Eklem veya kas ağrısı	Parestezi
İshal	Ateş
Uyku problemleri	Ayaktayken baş dönmesi
Döküntü	Duygudurum değişiklikleri
Koku veya tat değişikliği	Menstrual siklus değişikliği
Ağrı	Bozulmuş günlük işlev ve mobilite

Hafif, orta, ağır, kritik gibi hastalık şiddeti kategorileri için yapılan tanımlar gebe hastalar için de geçerliliğini korumaktadır. Bununla birlikte, bazı müdahaleler eşik, gebe hastalar ve gebe olmayan hastalar için farklı olabilmektedir. Örneğin gebelik sırasında oksijen talebinde fizyolojik değişikliklere uyum sağlamak ve fetüse yeterli oksijen sunumunu sağlamak için deniz seviyesinde oda havasında satürasyon %95 altına düştüğünde oksijen takviyesi gebe hastalar için önerilmektedir (Eid *et al.* 2022).

Artan kanıtlar, çocuklarda COVID-19'un yetişkinlerdekine benzer klinik semptomlara neden olduğunu göstermektedir, ancak hastalık genellikle çocuklarda daha hafiftir ve semptom şiddeti yaşa göre değişebilmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan birçok çocuk asemptomatik kalmakta veya hafif hastalık geçirmektedir. COVID-19’lu çocuklarda yaygın olarak bildirilen semptomlar arasında öksürük veya ateş bulunmakta ve birçok çocuk ayrıca gastrointestinal veya başka semptomlar yaşamaktadır. Multisistem inflamatuar sendrom (MIS) kalp, akciğerler, böbrekler, beyin, cilt, gözler veya gastrointestinal organlar dahil olmak üzere farklı vücut bölümlerinin inflamasyonuyla

seyreden COVID-19 ile ilişkili nadir fakat ciddi bir durum olarak belirtilmiştir. Çocukları (MIS-C) ve yetişkinleri (MIS-A) etkileyebilmektedir.

MIS-C ve MIS-A birçok yönden benzemekte ve MIS-C, MIS-A'dan daha yaygın görülmektedir. Çocuklara kıyasla yetişkinlerin bağışıklık sistemlerindeki farklılıklar ve yetişkinlerde altta yatan ek hastalıkların daha fazla olması nedeniyle MIS-A için ağır sonuçlar daha olası görünmektedir (Chen *et al.*2020).

MIS-C vaka tanımı CDC tarafından 21 yaşından küçük kişileri, MIS-A vaka tanımı ise 21 yaş ve üzeri kişileri kapsamaktadır (Clark *et al.* 2020). ABD'de MIS-C vaka sayısı Haziran 2021 itibariyle dört bini aşmıştır (Xu *et al.* 2020). CDC'nin MIS-C tanı kriterleri çizelge 2.8'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.8 CDC MIS-C tanı kriterleri

CDC MIS-C Vaka Tanımı
4 kriterin tümü karşılanmalıdır.
1. yaş <21
2.Aşağıdakilerin tümünü içeren MIS-C ile uyumlu klinik sunum
Ateş ≥24 saat süren kanıtlanmış ateş >38,0°C veya ≥24 saat süren subjektif ateş
Enflamasyonun laboratuvar kanıtı Aşağıdakilerden herhangi biri dahil ancak bunlarla sınırlı değildir: Artmış CRP, ESR, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, LDH, IL-6seviyesi Nötrofili Lenfositopeni Hipoalbüminemi
Birden fazla sistem tutulumu Kardiyovasküler (örn. şok, artmış troponin, BNP, anormal elektrokardiyografi, aritmi)

Solunum (örn. pnömoni, ARDS, pulmoner emboli) Renal (örn. Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği) Nörolojik (örn. nöbet, SVO, aseptik menenjit) Hematolojik (örneğin koagülopati) Gastrointestinal (örn. karın ağrısı, kusma, ishal, ileus, gastrointestinal kanama, artmış karaciğer enzimleri) Dermatolojik (örneğin eritroderma, mukozit, diğer döküntüler)
Hastaneye yatmayı gerektiren ağır hastalık
3.Alternatif tanı yokluğu
4. Yakın zamanda veya mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti
Aşağıdakilerden herhangi biri: Pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR Pozitif seroloji Pozitif antijen testi Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti

Şu anki verilere dayanarak, MIS-C veya MIS-A'yı önlemenin en iyi yolu, COVID-19 aşısı ve COVID-19'a yakalanmaktan korunmak için gerekli önlemlerin alınmadır (Yousaf *et al.* 2022).

2.3.5.4 COVID-19 tanı yöntemleri

Enfeksiyon şüphesi olan tüm semptomatik hastalarda COVID-19 olasılığının düşünülmesi ve hasta maske takmadıysa maskesi takılarak COVID-19 için ayrılmış alana yönlendirilerek test yapılması önerilmektedir. Solunum semptomları ve yeni başlayan ateşi olan hastaların veya bariz bir nedeni olmayan ciddi alt solunum yolu semptomları olan hastaların COVID-19'a yakalanma riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu tür hastalar, SARS-CoV-2 bulaşının olduğu bir bölgede bulunuyorsa veya önceki 14 gün içinde COVID-19'u doğrulanmış veya şüphelenilen bir kişiyle yakın temas halindeyse, şüphe artmaktadır (Zahid and Perna 2021). COVID-19 vaka tanımı çizelge 2.9'da gösterilmektedir (Clark *et al.* 2020).

2.3.5.4.1 COVID-19 tanısında kullanılan mikrobiyolojik testler

Mevcut enfeksiyonu göstermek için viral testler kullanılırken, serolojik testler SARS-CoV-2 ile geçirilmiş enfeksiyon olduğuna dair kanıt elde etmek için kullanılmaktadır (Al-Tawfiq *et al.* 2022).

Bir kişiye SARS-CoV-2 bulaşıp bulaşmadığını belirlemek için kullanılabilecek 3 tür test bulunmaktadır:

- Viral nükleik asit (RNA) tespiti
- Viral antijen tespiti
- Virüse karşı antikorların tespiti (Cennimo *et al.* 2019).

Altın standart, COVID-19 vakalarını rutin olarak doğrulamak için gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir NAAT kullanarak virus RNA'sının özgül dizilerini belirlemek ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemini kullanmaktır.

Üst solunum yolu numunelerinin hem nazofarengeal hem de orofarengeal sürüntüleri aynı eküvyonla alınmıştır. Kombine sürüntü örnekleri alındığında, önce orofaringeal sürüntü alınmalıdır. Ardından, aynı eküvyon kullanılarak nazofarengeal sürüntü alınmalıdır. Virüs taşıma ortamına girdikten sonra, örnekler aynı ortamda tutulmalıdır. Orafarengeal sürüntü yapılırken, eküvyon hem posterior farenkse hem de tonsil alanlarına sürülmelidir. Viral taşıma ortamı ve viral nükleik asit koruyucu sıvı, dili dişlere ve diş etlerine dokunmaktan kaçınmak için kullanılır. Nazafarengeal sürüntü için de aynı eküvyon kullanılır (Al-Tawfiq *et al.* 2022).

Nazofarengeal sürüntü uygulanmadan önce hastadan burun pasajı sorunları (polip, deviasyon, kanama eğilimi vb.) hakkında bilgi alınır. Hastanın başı 70° arkaya itildikten sonra tavana bakması tavsiye edilir. Kulağın dış açıklığından ağız tavanına ya da arka farinks duvarına kadar olan mesafe, eküvyonun itilmesine izin verir. Bu, hastanın o

taraftaki gözünden yaş gelmesinin uygun bir yerde olduğunu göstermektedir. Hedef derinliğe ulaşıldığında, çubuk kendi etrafında döndürülerek kademeli olarak geri çekilmeden önce yerde birkaç saniye bırakılır. Her iki burun deliğinden aynı çubukla numune alınabilir. İlk uygulamada fırçamsı uç yeterince sıvıyla doymuşsa, her iki taraftan ayrı numune alınması gerekmez (Chen *et al.* 2020).

Tanı testi için kullanılan NAAT, rRT-PCR testinde negatif çıktı. SARS-CoV-2 virüsünün PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik sorunlar, enfekte bireyden hasta materyalinin çok az olması, enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması (örneğin uygun bir şekilde işlenmemiş veya gönderilmemiş örnekler): bu negatif çıktı, kişinin COVID-19 hastası olduğu halde elde edilebilir (Mouliou and Gourgoulianis 2021).

Bildirilen yanlış negatif sonuçların, referans standardı olmadığı için tahminler sınırlı olsa da %4- 40 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Long *et al.*2020). COVID-19 olduğundan şüphelenilen ve SARS-CoV-2 NAAT'si negatif olan hastalarda, karakteristik laboratuvar veya görüntüleme bulguları COVID-19'un klinik tanısını daha fazla destekleyebilmektedir. Hastalıktan üç ila dört hafta sonra NAAT'si negatif olan bu hastalar için serolojik test de bilgilendirici olabilmektedir (Caliento *et al.* 2021).

2.3.5.4.2 COVID-19'da laboratuvar bulguları

2.3.5.4.2.1. Hemogram (tam kan sayımı CBC)

Hemogram en yaygın kan testi türüdür. Düşük maliyeti nedeniyle düzenli tıbbi kontrollerin hayati bir parçasıdır (Cabitza *et al.*2021).

İstenilen testler arasında eritrosit sayısı (RBC): hemoglobin (Hb): ortalama korpüsküler hacim (MCV): ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH): ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC): trombosit (PLT): nötrofiller, bazofiller, eozinofiller ve lökositlerin sayısı ve miktarı yer alır (Celkan 2020).

Eritrositler, çapı 6 ila 9 mikron olan bikonkav disk şeklindeki çekirdeksiz hücrelerdir (Celkan 2020, Roberts *et al.* 2002). Kan başına eritrosit sayısı (RBC): mikrolitre (mikroL) veya RBC x 1012/L olarak tanımlanır. Yüksek RBC polisitemi veya globin sentezi bozukluğu gösterebilir. Düşük RBC tipik olarak anemiyi göstermektedir (George *et al.* 2021).

Eritrosit gaz alışverişini sağlayan protein hemoglobin (Hb) olarak bilinir (Aksungar *et al.* 2020). Bu, gram/desilitre (g/dL) cinsinden toplam kan miktarıdır. Hb artışının nedeni dehidrasyon veya reaktif veya neoplastik bir polisitem olabilir. Düşük Hg tipik olarak anemiyi temsil eder ve anemileri sınıflandırmak için kullanılır (Celkan 2020).

Hematokrit (HCT), eritrositlerin tam kan içindeki hacim oranıdır ve yüzde olarak gösterilir (Celkan 2020). HCT = (RBC x MCV) /10 olarak bulunabilir. Artmış hematokrit, reaktif veya neoplastik olan polisitemi gösterebilir (George et al. 2021).

Hastanın eritrositlerinin ortalama hacmi MCV olarak bilinir. Femtolitre (fL) 10 x HCT (yüzde) ve RBC (milyon/microL) cinsinden hesaplanır. MCV'nin düşük, normal veya yüksek olması anemilerin sınıflandırılmasında kullanılır (Celkan 2020, George *et al.* 2021).

Bir eritrositteki ortalama hemoglobin miktarı, ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH) olarak bilinir (Celkan 2020). MCH pikogram (pg)/hücre = Hb (g/dL) x 10 "RBC (milyon/microL). Hücre başına düşen hemoglobin içeriğine işaret eden düşük MCH tipik olarak periferik kan yaymasında hipokromi olarak görünür. Demir eksikliği ve globin sentezi bozuklukları bu duruma neden olabilir (George *et al.* 2021).

Gram/dL cinsinden eritrosit başına düşen ortalama hemoglobin konsantrasyonu, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) olarak bilinir. MCHC (g/dL) = Hgb (g/dL) X 100 "HCT (%)'dir. Bu parametre, cihazların kontrolü için sıklıkla kullanılır (Celkan 2020). MCHC'nin düşük veya yüksek olması anemiyi kategorize edebilir. MCHC, bir kişinin ömrü boyunca önemli ölçüde değişmez. MCHC düzeyini etkileyen

çok az patoloji vardır. Düşük MCHC değerleri (<32) genellikle demir eksikliği anemisi ile ilişkilendirilir ve yüksek MCHC değerleri (>36) genellikle sferositozu göstermektedir (Aksungar *et al.* 2020). Bu sonuçlar, periferik kan yaymasının incelenmesiyle ayırt edilebilir (George *et al.* 2021).

Eritrosit dağılım aralığı (RDW) testi, tam kan sayımının bir parçası olarak eritrosit boyutundaki veya hacmindeki değişimi ölçer ve özellikle ortalama korpüsküler hacim (MCV) ile birlikte anemi nedenlerini belirlemeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır (Curry and Staros 2021).

Trombositler (PLT) kanın pıhtılaşmasını başlatan hücrelerdir (Roberts *et al.* 2002). Tam kan sayımları trombosit fonksiyonları açısından bilgi vermemektedir (Celkan 2020). Trombosit sayısı, mikroL kan başına düşen trombosit sayısıdır (veya trombosit sayısı x 109/L). Reaktif ve neoplastik durumlarda trombositoz görülebilmektedir (George *et al.* 2021).

Trombositopeni tespit edildiğinde, öncelikle trombositopeninin izole olup olmadığı ve diğer hücrelerin (RBC'ler ve WBC'ler) dahil olup olmadığının incelenmesi önerilmektedir. Her üç serinin de dahil olduğu pansitopeni varlığında durum genellikle kemik iliğinden kaynaklanmaktadır. Trombositopeniye eşlik eden hepatosplenomegali ve lenfadenomegali varlığında enfeksiyon bulguları tespit edilemezse en sık nedenlerden biri lösemidir. Hepatosplenomegali ve lenfadenomegali olmaksızın trombositopeni varlığında, son 10-15 gün içinde viral enfeksiyon veya aşı öyküsü varsa en olası tanı immün trombositopenidir (Celkan 2020).

Periferik kan yaymasının incelenmesi olası nedenleri ayırt etmede yardımcı olmaktadır (George *et al.* 2021). Trombositopeni, kemik iliğinde trombosit üretiminde azalma, antikorlar tarafından periferik trombosit yıkımı, trombüs nedeniyle trombosit tüketimi, sıvı resüsitasyonu veya yoğun transfüzyonu takiben trombosit dilüsyonu olan altta yatan bir dizi patofizyolojik süreçten kaynaklanabilir. Portal hipertansiyonu ve/veya splenomegalisi olan kişilerde dalakta trombosit sekestrasyonu yer almaktadır. Karaciğer, trombopoetin yapım yeridir ve karaciğer hastalığı, karaciğer sentetik fonksiyonu önemli

ölçüde bozduğunda, düşük trombopoetinin seviyeleri nedeniyle trombositopeniye neden olabilmektedir. Kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, parvovirüs, hücre içi parazitler (örneğin sıtma, babesia) hepatit C, Epstein-Barr virüsü (EBV): malignite, heparine bağlı trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura, ilaca bağlı immün trombositopeni, B12 vitamini, folat, bakır eksikliği, romatolojik/otoimmün bozukluklar (örneğin sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA)), alkol kullanımı, gebelik ve herediter nedenler diğer trombositopeni nedenleri arasında yer almaktadır (Arnold *et al.* 2021).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), hastanın trombositlerinin femtolitre (fL) cinsinden ölçülen ortalama hacmidir (boyutudur). MPV'nin değerlendirilmesinin trombosit sayısı bağlamında yapılması önerilmektedir (George *et al.* 2021). Artan MPV ve artan sayıda büyük trombosit, artmış trombopoezin bulgularıdır. Trombositopenisi olan tüm hastalarda ortalama trombosit hacmine bakılması önerilmektedir. MPV >8 fL ise kanama riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. MPV değeri >11 fL ise ailevi makrotrombosit bozukluklarını düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ve bazı kalp hastalığı olan hastalarda MPV değerlerinin prognoz ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Celkan 2020).

Trombosit dağılım genişliği (PDW) trombosit boyutundaki varyasyonu yansıtır ve trombositopeninin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (Takeuchi *et al.* 2017).

Lökositler (WBC) ışık mikroskobu altında alyuvarlara göre renksiz göründükleri için bu adı almışlardır. Işık mikroskobunda görünüşlerine göre beş ayrı türe ayrılmaktadırlar: Nötrofil, lenfosit, bazofil, monosit ve eozinofil (Aksungar *et al.* 2020). Lökosit sayısındaki artış enfeksiyonla ilişkili bulunsa da yaş, vücut ısısı, egzersiz ve nöbet geçirmek gibi faktörler WBC sayısını etkilemektedir (114). Neoplastik ve neoplastik olmayan koşullarda lökositoz görülebilmektedir. WBC azalırsa hangi hücre tipinin azaldığını belirlemek için periferik kan yaymasını incelemek gerekmektedir (George *et al.* 2021). Hem düşük lökosit sayısı hem de yüksek lökosit sayısı bir enfeksiyona işaret edebilir. Lökopeni tipik olarak viral bir enfeksiyonun başlamasından 1-2 gün önce başlar ve haftalarca sürebilmektedir (Celkan 2020). Periferik kan ve kemik iliğindeki

lökositlerin çoğunluğunu nötrofiller oluşturduğundan, neredeyse tüm lökopeni vakaları nötropeni olarak kendini göstermektedir (Berliner *et al.* 2021).

Nötrofiller mikrobiyal enfeksiyonlara karşı savunmada önemli görev üstlenen fagositoz yapan ve istilacı bakterileri yok eden lökositlerdir (Roberts *et al.* 2002, Aksungar *et al.* 2020). Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık %50-70'i nötrofillerdir (Aksungar *et al.*2020). Nötropeni etnik, ailesel, konjenital, EBV, hepatit, HIV gibi viral, bakteriyel, paraziter veya riketsiyal enfeksiyonlar, B12, bakır veya folat gibi vitamin veya eser element eksiklikleri, maligniteler, SLE, RA gibi romatolojik hastalıklar ve otoimmün nedenler olmak üzere birçok etmenden kaynaklanabilmektedir (Berliner *et al.* 2021).

Lenfositler, lökositlerin yaklaşık %20-40 kadarını oluşturmaktadır. T hücresi, B hücresi ve doğal öldürücü hücre (NK) gibi alt sınıflara ayrılırlar. Bu hücreler, hem kalıtsal hem de edinsel bağışıklıkta görev alırlar ve immün sistemin neredeyse tüm savunma olaylarına katkıda bulunurlar (Aksungar ve diğerleri, 2020). Lökositler, antikorlar üreten, virüs bulaşmış hücreleri öldüren ve diğer lökositlerin aktivitelerini kontrol eder (Roberts *et al.* 2002). Lenfositopeni; HIV, influenza, koronavirüsler (örn. SARS, SARS-CoV-2): hepatit, kızamık gibi viral enfeksiyonlar; bakteriyel, mikobakteriyel, mantar ve parazit enfeksiyonları; malnutrisyon, stres, travma, çinko eksikliği; böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklar, yaygın değişken immün yetmezlik gibi konjenital immün yetmezlik hastalıkları ve glukokortikoidler dahil olmak üzere kemoterapi, radyoterapi veya immünosupresif tedavi gibi durumlarda görülebilmektedir (Berliner *et al.* 2021).

Monositler istilacı mikroorganizmaları ve yabancı cisimleri ve ayrıca hasarlı yaşlanan hücreleri fagosite eden ve doku makrofajları haline gelen lökositlerdir (Roberts *et al.* 2002). Lökositlerin yaklaşık %2-10'nunu oluşturmaktadırlar (Aksungar *vd.* 2020). Monositler kemik iliğinde gelişmekte ve makrofajlara veya dendritik hücrelere farklılaştıkları dokulara yerleşmeden önce kanda dolaşmaktadır. Makrofajlara dönüşmeden önce, bu hücrelerin bazılarının önce antijenleri toplaması ve bunları yakındaki lenf düğümlerine taşıması gerekir. Çoğu, konak dokularına özgü makrofajlara dönüşmektedir (örneğin akciğerde interstisyel ve alveolar makrofajlar, karaciğerde

kupffer hücreleri, kemikte osteoklastlar, kardiyak makrofajlar ve beyin ve retinadaki mikroglia) (Johnston *et al.* 2021).

Eosinofiller özellikle paraziter enfeksiyonlara karşı savunmada görev alan, alerjik durumlarda da sayıları artan ve alerjik inflamatuar yanıtları modüle edin lökositlerdir (Roberts *et al.* 2002, Aksungar *et al.* 2020). Lökositlerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturmaktadırlar (Aksungar *et al.* 2020). Eozinofiller kanda dolaşmakta ancak esas olarak gastrointestinal sistemin lamina propriasında bulunmaktadır (Johnston *et al.* 2021). Ateş, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve sistemik glukokortikoid uygulaması, kandaki eozinofil sayılarını önemli ölçüde baskılayabilmektedir. Tam bir eozinofil yokluğu son derece nadirdir ancak timoma (Good sendromu) olan hastalarda tanımlanmıştır (Weller *et al.* 2021).

Bazofiller, yalnızca kanda görülen miyeloid kökenli lökositlerdir (Johnston *et al.* 2021). Bazofiller belirli immün reaksiyonlarda histamin (ve bazen serotonin) salgılayan lökositlerdir (Roberts *et al.* 2002, Aksungar *et al.* 2020). Özellikle alerjik durumlarda sayıları artmaktadır. Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık %0.5-1'ni oluşturmaktadırlar (Aksungar *et al.* 2020).

2.3.5.4.2.1.2 İnflamatuar biyobelirteçler

C- Reaktif protein (CRP) merkezi bir gözenek etrafında simetrik olarak düzenlenmiş, her biri yaklaşık 23 kilodalton moleküler ağırlığa sahip beş özdeş, kovalent olmayan ilişkili alt birimden oluşmaktadır. CRP, doğuştan immun cevapta yer alan bir yapısal tanıma molekülleri ailesi olan pentraksinler ailesindendir. CRP yüksekliği, bulaşıcı hastalıklar ve enfeksiyöz olmayan inflamatuar bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı olarak akut ve kronik inflamasyonla bağlantılı olarak ortaya çıkmaktadır. Akut veya kronik inflamatuar durumların yokluğunda metabolik streslerle ilişkili olarak da CRP yüksekliği ortaya çıkabilmektedir (Kappert *et al.*2020).

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) plazmada asılı duran eritrositlerin dikey bir tüpe yerleştirildiğinde düşme hızı (milimetre (mm)/saat olarak ifade edilen) olarak tanımlanmaktadır ve akut faz yanıtının dolaylı bir ölçümüdür. ESR, eritrosit boyutu, şekli ve sayısındaki değişiklikler dahil olmak üzere, inflamasyon ile ilgili olmayan değişikliklerden de etkilenebilmektedir (Kushner *et al.* 2021).

Ferritin demirin depolanmasında görev almaktadır. Ferritin, enfeksiyon veya iltihaplanma durumunda artan bir akut faz reaktanıdır. Karaciğer hastalığı olan hastalarda da ferritin yükselebilmektedir. Bununla birlikte, aşırı demir yüklenmesinin yanı sıra serum ferritininin yükselmesine neden olabilecek birçok durum vardır, bu nedenle bu test çok spesifik değildir. Ferritin maligniteler, sistemik jüvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, böbrek yetmezliği, hemofagositik lenfohistiyositoz /makrofaj aktivasyon sendromu ve metabolik sendrom dahil olmak üzere çeşitli enflamasyon ortamlarında artabilmektedir (Bacon *et al.* 2021).

2.3.5.4.2.1.3 Kardiyak testler

Kardiyak Troponin I ve T, miyokard hasarının spesifik ve hassas biyobelirteçleridir. Akut miyokard enfarktüsü şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi için tercih edilen testlerdir (Inker *et al.* 2021).

2.3.5.4.2.1.4 Renal fonksiyon testleri

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), fonksiyonel tüm nefronlardaki filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Sonuç olarak, GFR fonksiyone nefronların miktarını net bir şekilde göstermektedir. Günde, böbrek glomerülleri yaklaşık 180 litre (125 ml/dk) plazmayı süzmektedir. Yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğü, GFR'nin normal değerini belirler. Böbrek hastaları GFR'yi azaltır. GFR, özellikle böbrek yetmezliğinin şiddetini değerlendirmek ve hastalığın ilerlemesini izlemek için klinik olarak kullanılmaktadır (Inker *et al.* 2021).

Böbrek fonksiyonunu en iyi gösteren parametre GFR'dir. 2009 yılında geliştirilen Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği (CKD-EPI) formülü, kreatinin üzerinden tahmini glomerüler filtrasyon hızını (eGFR olarak da bilinir) hesaplamak için kullanılır. CKD-EPI formülü, 90 mL/dakika (dk)/1.73 m2 üzerindeki GFR değerlerini sayısal olarak da verebilir. CKD-EPI, 60 mL/dk'dan fazla eGFR seviyelerini güvenle verebilmektedir. Sonuç olarak, eGFR'yi serum kreatinini üzerinden otomatik olarak verirken CKD-EPI formülünün kullanılması önerilir (Doğan 2015).

Kreatinin iskelet kasında bulunur. Glomerülden serbestçe süzülen kreatinin, tübülüsler tarafından tekrar absorbe edilmez ve metabolize edilmez. Bununla birlikte, proksimal tübüldeki organik katyon salgılama yolları, üriner kreatinininin yaklaşık %10-40'ını oluşturmaktadır. Kreatin alımı ve vücudun kreatin havuzunun (kas kütlesi) boyutu aynı kalırsa, böbrekler aynı miktarda kreatin sallar. Bu nedenle, plazma kreatinin konsantrasyonu da aynı kalacaktır. Hafif böbrek hastalığı olan hastalarda, serum kreatinin düzeyindeki küçük bir artış tipik olarak GFR'de önemli bir düşüşü gösterirken, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda serum kreatinin düzeyindeki önemli bir artış, GFR'de önemli bir mutlak azalmayı göstermektedir.

Kan üre nitrojeni (BUN) böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer testtir. (Inker *et al.* 2021)

Sodyum (Na) bir katyondur ve ekstraselüler sıvıda bol miktarda bulunmaktadır. Bu nedenle ekstraselüler sıvı hacmi ve vücuttaki dağılımı büyük ölçüde sodyum tarafından kontrol edilmekte ve yine kanın ve ekstraselüler sıvının ozmalitesi büyük ölçüde sodyum tarafında belirlenmektedir. Vücut sodyumunun tükenmesi, ekstraselüler sıvının azalmasına neden olduğu için kanda hiponatremiye neden olmaktadır. Hiponatremi ishal, kusma, ileus gibi üçüncü boşluğa sıvı kaybı, böbrek yetmezliği, diüretik kullanımı gibi su tutulumuna bağlı dilüsyon veya sodyum kaybına bağlı olabilirken, hipernatremi nedenleri arasında ise orofaringeal veya özofagus hastalığı, yüksek ortam sıcaklıkları, terleme, yorucu egzersiz, antidiüretik hormon üretiminde veya yanıtta azalma, şiddetli yanıklar gibi su kaybı veya alımının azaldığı durumlar bulunmaktadır (Chen *et al.* 2020).

Potasyum (K) başlıca hücre içi katyondur ve hücre içi hacmin korunmasından ve hücresel membran potansiyelinin belirlenmesinden sorumludur. Hipokalemi diüretikler, gastrointestinal kayıp, ishal ve/veya kusma, böbrek hastalıkları, böbrek yetmezliği, insülin ve glukoz tedavisine bağlı olabilirken, hiperkalemiye potasyum tutucu diüretikler, azalmış idrar potasyum atılımı, böbrek yetmezliği (anürik veya oligürik): travma, rabdomiyoliz gibi nedenler yol açmaktadır (Coregliano-Ring *et al.* 2022).

Ekstraselüler sıvıda en bol bulunan anyon olan klorür (Cl): ozmotik basınç üzerindeki etkisiyle hücre bütünlüğünü korumaktadır. Asit-baz dengesi ve su dengesinin izlenmesinde de önemlidir. Azalan klorür seviyeleri şiddetli kusma, şiddetli ishal, ülseratif kolit, pilorik tıkanıklık, şiddetli yanıklar, ateş ve pnömoni gibi akut enfeksiyonlarda görülebilirken, dehidratasyon, cushing sendromu, hiperventilasyon, eklampsi, anemi ve kardiyak dekompansasyonda artan düzeylerde klorür tespit edilmektedir (Parker 2016).

2.3.5.4.2.1.5 Karaciğer enzimleri

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), karaciğer hasarının biyokimyasal belirteçleridir. Serum aminotransferazlar olarak da adlandırılmaktadırlar. Karaciğer enzimlerindeki yükselmeler sıklıkla karaciğerdeki hasarı veya biliyer obstrüksiyonu yansıtmaktadır. Viral hepatit, ilaçlardan veya toksinlerden kaynaklanan hepatotoksisite, alkolik karaciğer hastalığı, iskemik hepatit ve malign infiltrasyon, yüksek serum aminotransferazlarının olası nedenleridir (Kwong *et al.* 2019).

Laktat dehidrogenaz (LDH), vücuttaki dokularda bulunan sitoplazmik bir enzimdir. LDH'nin beş izoenzimi vardır ve çeşitli elektroforetik tekniklerle ayrılabilmektedir. Hemoliz belirteci olarak, iskemik hepatiti viral hepatitten ayırt etmek için ve miyokard enfarktüsünün bir belirteci olarak kullanılabilmektedir (Ermaya and Prasetyo 2023).

Serum alkalen fosfataz (ALP), ağırlıklı olarak karaciğer ve kemiklerden elde edilmektedir. Yükselmiş bir alkalen fosfatazın, karaciğerden mi yoksa kemiklerden mi

kaynaklandığını belirlemek için pratikte karaciğer kaynaklıysa genellikle diğer kolestaz ölçümlerinin (örneğin gama-glutamil transpeptidaz (GGT) veya serum 5'-nükleotidaz) aynı anda yükselmesiyle doğrulanmaktadır (Agrawal *et al.*2016).

Gama-glutamil transferaz (GGT), pankreas, dalak, kalp, böbrek, seminal veziküller ve beyinde bulunur. GGT, hepatositlerde ve biliyer epitel hücrelerinde de bulunabilir. Yüksek serum GGT seviyeleri, pankreas hastalığı, miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, alkolizm ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı dahil olmak üzere çok sayıda klinik durum bildirilmiştir (Friedman *et al.* 2021).

2.3.5.4.2.1.6 Koagülasyon testleri

Protrombin zamanı (PT), pıhtılaşmanın ekstrensek ve ortak yollarını değerlendirmekte ve doku faktörüne maruz kaldığında plazmanın pıhtılaşması için geçen süreyi ölçmektedir (Zehnder *et al.* 2021, Aksungar *et al.* 2020). Uzamış PT nedenleri arasında protrombin, fibrinojen, faktör V veya faktör X eksikliği, karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC): K vitamini eksikliği, antikoagülanlar, edinilmiş protrombin, fibrinojen, faktör V veya faktör X inhibitörü bulunmaktadır (Zehnder *et al.* 2021).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kontakt faktörü aktive eden maddelere maruz kalındığında plazmanın pıhtılaşması için geçen süreyi ve pıhtılaşmanın intrensek ve yaygın yollarını değerlendirir (Zehnder *et al*. 2021, Aksungar *vd*. 2020). Uzamış aPTT'nin nedenleri arasında antikoagülanlar, karaciğer hastalığı, DIC, von Willebrand hastalığı, hemofili A ve B, lupus antikoagülanları ve heparin kullanımı yer almaktadır (Zehnder et al. 2021).

D-dimer koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu sırasında, plazmin çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtılarını yıkar (134). D-dimer derin ven trombozu, pulmoner emboli ve DIC gibi hastalıkların teşhisi için kullanılır (Zehnder *et al.* 2021).

COVID-19'da kötü prognozla ilişkilendirilen laboratuvar parametreleri Çizelge 2.10'da gösterilmektedir.

Çizelge 2.9 COVID-19'da kötü prognozla ilişkilendirilen laboratuvar parametreleri

Lenfopeni (<800/microL)	Trombositopeni
Artmış ALT	Artmış AST
Artmış LDH (>245 ünite (U)/L)	Artmış kreatin fosfokinaz (CPK)
Artmış inflamatuar belirteçler (CRP, ferritin)	Artmış inflamatuar sitokinler (IL-6, TNF-α)
Artmış D-dimer (>1 mcg/mL)	Artmış protrombin zamanı (PT)
Artmış troponin (>2× normalin üst sınırı)	Akut böbrek hasarı

2.3.5.5 COVID-19 tedavisi ve korunma yolları

COVID-19'un patogenezi iki ana süreçten kaynaklanmaktadır. Klinik seyrin ilk aşamalarında, hastalık esas olarak SARS-CoV-2 replikasyonundan kaynaklanmaktadır. Daha sonra, SARS-CoV-2 enfeksiyonu, hastalığın klinik seyrinde doku hasarına neden olan düzensiz bir bağışıklık/inflamatuar yanıtla bağlantılıdır. Bu anlayışa göre, doğrudan SARS-CoV-2'yi hedef alan tedavilerin hastalığın ilk aşamalarında en büyük etkiye sahip olacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, immünosupresif/antiinflamatuar tedaviler, COVID'in daha sonraki aşamalarında daha etkili olacaktır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu, hafif, orta, ağır ve kritik hastalıklara kadar uzanır.

COVID-19 için tedavide Anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar, konvalesan plazma, IVIG-SARS-CoV-2, antiviral ilaçlar, hücre bazlı tedaviler, immun modülatörler gibi çeşitli ilaçlar kulanılmakta ve çalışmalar devam etmektedir (Cennimo *et al.* 2019).

COVID-19 aşıları, özellikle ağır hastalık ve ölüm olmak üzere COVID-19 hastalığını önlemede etkilidir ve insanların COVID-19'u yayma riskini azaltmaktadır. Çalışmalar aşıların COVID-19'a neden olan virüsün bazı varyantlarına karşı işe yarayabileceğini,

bazılarına karşı daha az etkili olabileceğini göstermektedir. COVID-19 aşılarının zayıflamış bağışıklık sistemi olan kişileri ne kadar iyi koruduğu veya insanları ne kadar süre koruyabildiği henüz net olarak belli değildir (Gargano *et al.* 2021).

Temmuz 2021 itibariyle, Pfizer/BionTech (BNT162b2) ve Sinovac (CoronavacTM) COVID-19 aşısı, DSÖ tarafından COVID-19'a karşı güvenlik ve etkinlik için gerekli kriterleri karşıladığı belirtildi (Tanir ve diğerleri, 2022). Pfizer/BionTech aşısı, SARS-CoV-2 spike proteinini kodlayan ilgili mesajcı RNA (mRNA) dizisinin hücresiz ortamda in vitro olarak çoğaltılması yoluyla yüksek derecede saflaştırılmış tek zincirli mesajcı RNA kullanır. mRNA, lipid nanopartikülleri içerir(Patel *et al.* 2019).

Amerika Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) tarafından 23 Haziran 2021'de yapılan fayda-risk analizi, COVID-19 aşısının 12 yaş ve üstü herkese yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (Gargano *et al.* 2021). Aşıların ayrıca endişe verici varyantlar üzerindeki etkinlik/etkililiği çizelge 2.14'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.10 Aşıların endişe verici varyantlar üzerindeki etkinlik/etkililiği

Alfa	Beta	Gama	Delta
Hastalık veya enfeksiyona karşı etkinlik/etkililik (tam aşılanma)			
Sağlanmıştır	Semptomatik hastalığa karşı koruma azalmıştır ancak şiddetli hastalığa karşı korunmuştur; sınırlı kanıt	Belirsiz etki; çok sınırlı kanıt	Şiddetli hastalığa karşı koruma; semptomatik hastalık ve enfeksiyona karşı olası azalmış koruma
Şiddetli hastalık			
• ↔ to ↓: Moderna-mRNA-1273, Pfizer BioNTech-Comirnaty, Moderna-mRNA1273/Pfizer BioNTech-Comirnaty • ↓: AstraZeneca-Vaxzevria	• ↔: Janssen Ad26.COV 2.5, Pfizer BioNTech-Comirnaty	Kanıt yok	↔: AstraZeneca-Vaxzevria, Pfizer BioNTech-Comirnaty
Semptomatik hastalık			
• ↔: Moderna-mRNA-1273/Pfizer BioNTech-Comirnaty, Pfizer BioNTechComirnaty • ↔ to ↓: AstraZeneca-Vaxzevria • ↓: Novavax-Covavax	• ↔: Janssen-Ad26. COV • ↓↓↓: AstraZeneca-Vaxzevria, NovavaxCovavax	• ↔ to ↓: Sinovac-CoronaVac	• ↔ to ↓: Pfizer BioNTech-Comirnaty • ↓: Bharat-Covaxin • ↓↓: AstraZeneca-Vaxzevria
Enfeksiyon			

• ↔: Pfizer BioNTech-Comirnaty • ↔ to ↓: AstraZeneca-Vaxzevria	• ↓: PfizerBioNTech-Comirnaty	Kanıt yok	• ↓: AstraZeneca-Vaxzevria, Pfizer BioNTech-Comirnaty
Nötralizasyon (Tam aşılanma)			
↔: Beijing CNBG-BBIBP-CorV, BharatCovaxin, Gamaleya-Sputnik V, Novavax-Covavax, Sinovac-CoronaVac • ↔ to ↓: Janssen-Ad26.COV 2.5, Moderna- mRNA-1273, Pfizer BioNTechComirnaty • ↓ to ↓↓: AstraZeneca-Vaxzevria	• ↔ to ↓: Anhui ZL-Recombinant, Beijing CNBG-BBIBP-CorV • ↓: Bharat-Covaxin • ↓ to ↓↓: Pfizer BioNTech-Comirnaty, Sinovac-CoronaVac • ↓ to ↓↓↓: Janssen-Ad26.COV 2.5 • ↓↓: AstraZeneca-Vaxzevria, GamaleyaSputnik V, Moderna-mRNA-1273 • ↓↓to ↓↓↓: Janssen-Ad26.COV 2.5 • ↓↓↓: Novavax-Covavax	• ↔: Sinovac-CoronaVac • ↔ to ↓: Pfizer BioNTechComirnaty • ↓: AstraZeneca-Vaxzevria, Janssen-Ad26.COV 2.5, Moderna-mRNA-1273	• ↔: Janssen-Ad.COV 2.5 • ↓: AstraZeneca-Vaxzevria, BharatCovaxin, Moderna-mRNA-1273 • ↓ to ↓↓: Pfizer BioNTech-Comirnaty

2.4 İnterlökin-6

Interlökin 6, preaktivasyon durumunda hem normal insan lenfositlerini hem de Ebstein Barr virüsü tarafından değiştirilmiş B lenfositlerini güçlendirerek immunglobulin üretmeye yardımcı olabilir. 26 kDa ağırlığında olan IL-6, 184 aminoasittir. T ve B lenfositler tipik olarak fibroblastlar, monositler, keratinositler, endotelyal hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücrelerden oluşur. Kardiyak miksoma, hipernefroma, myeloma ve lenfosit, monosit ve idrar kesesi hücreleri olabilir. Hibritoma büyüme faktör (HBF), interferon b2 (INF b2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktör, B hücre sitimulatör faktör II (BCSF II), IL-6 ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktör olarak bilinir (Zhang ve ark., 1989).

B lenfositlerin immunglobulin G (IgG), immunglobulin M (IgM) ve immunglobulin A (IgA) üreten plazma hücrelerine dönüşmesi için gerekli temel etkenlerden biri interlökin 6'dır. Pokeweed mitojenlerinin provake ettiği lenfositlerin bu hücrelere dönüşmesini sağlar. İstirahat halindeki B lenfositlerinde IL-6 reseptörleri yoktur, ancak T lenfositlerinde vardır. Bu, IL-6'nın B lenfositlerinde çok güçlü olduğunu göstermektedir. IL-2 reseptör ekspresyonunu artırır, bu da dalak ve timosit tarafından sitotoksik T lenfositler oluşturur. Hücre kültürlerinde IL-3 ile birlikte çalışır. Ek olarak, C3b ve Fc

gamma reseptör belirginleşmesini ve fagositozu makrofajlarda artırır (Kishimoto 1989, Zhang *et al.* 1989).

Interlökin-6'nın hepatositler ve B lenfositler üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için çalışmalar yapılmıştır. Hepatositler, akut faz tepkilerini desteklemek için IL-6, Fb, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör, a1 antikimotripsin ve a2 makroglobulin gibi çeşitli plazma proteinleri sentezler. IL-6, Ig salgılanmasını kontrol eder. B lenfositleri için büyüme faktörüdür ve ayrışım sıralamasının ileri dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörüdür. Aynı şekilde, myelom veya plasmositoma olarak da bilinen malign plazma hücrelerinin büyümesine neden olur. Sonuç olarak, kendiliğinden büyüyen plazmasitom hücreleri IL- 6'yı salgılayarak otokrin büyümeyi engeller (Horii *et al.* 1989, Stahl, 1995). İl-6'nın timositleri ve T hücrelerini kostimulatör olduğu invitro çalışmalarda da gösterilmiştir. Kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için IL-6 büyümesini uyarır (Horii *et al.* 1989).

Interlökin-6, doku hasarına ve enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen bir pleotropik sitokindir (Tanaka *et al.* 2014). Bu sitokin, fibroblastlar, keratinositler, mezangiyal hücreler, vasküler endotel hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreleri ve B hücreleri gibi çok çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir (Mauer *et al.* 2015). IL-6üretiminin biyolojik sonuçları, hem pro- hemde anti-inflamatuvar etkilerle ilişkilendirilmiştir (Scheller *et al.* 2011): bu da IL-6'nın bağışıklık tepkisinin aktivasyonu ve düzenlenmesindeki temel rolünü vurgulamaktadır. IL-6 üretiminden etkilenen biyolojik aktiviteler şunları içerir: makrofaj koloni uyarıcı faktör ekspresyonunu düzenleyerek monositlerin makrofajlara farklılaşmasının kontrolü (Chomarat *et al.* 2001): IL-21 ekspresyonunu düzenleyerek B-hücresi IgG üretimini arttırır (Yang *et al.* 2016). STAT3 sinyal yolunun aktivasyonu ile dendritik hücre olgunlaşmasının negatif düzenlenmesi (Park *et al.* 2004) ve ayrıca Th1 polarizasyonunu inhibe ederek Th2 tepkisinin desteklenmesi (Diehl ve Rincon, 2002). Önemli olarak, IL-6 güçlü bir pirojenik sitokindir ve ateşli olaylar sırasında lenfoid organlara lenfosit kaçakçılığını organize etmede önemli bir role sahiptir (Evans *et al.* 2015).

Interlökin-6, yalnızca bağışıklık sistemini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda diğer biyolojik sistemlerde ve hücre büyümesinin düzenlenmesi, ayrıca gen aktivasyonu, çoğalma, hayatta kalma ve farklılaşma gibi birçok fizyolojik olayda da etkili olan bir pleiotropik sitokindir. IL-6, çeşitli lökosit tiplerini ve karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini uyarır. B hücrelerinin antikor üreten hücrelere (plazma hücreleri) dönüşmesini teşvik etmek için çok önemlidir. IL-6'nın reseptörüne bağlanması, Janus Kinaz (JAK) kinazlarının aktivasyonu ve Ras aracılı sinyalleşmenin aktivasyonu dahil hücresel olayları başlatır (Turner 2014).

Interlökin'in sinir hasarına karşı nöronal reaksiyonda merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (Hirota *et al.* 1996) IL-6 ayrıca mikroglial ve astrositik aktivasyonun yanı sıra nöronal nöropeptit ekspresyonunun düzenlenmesinde de rol oynar (Klein, 1997). IL-6'nın periferik sinir yaralanmasını takiben nöropatik ağrı davranışının gelişimine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar vardır (Gordon 1995, Ramer *et al.* 1998).

Çeşitli hastalıklarda, interlökinler ve özellikle IL-6, erken inflamasyon ve prognozun bir belirteci gibi görünmektedir (Barton 1997). Sarmal 208-AA glikoprotein IL-6, birkaç hücre tipi tarafından üretilmekte ve esas olarak akut faz yanıtın bir indükleyicisi olarak çalışmaktadır. Bu nedenle, inflamatuar sürecin erken safhasında artar ve 12 ila 24 saat sonra hızla azalır (Volante *et al.* 2004). Bu nedenle IL-6, inflamasyon klinik olarak belirgin hale gelmeden önce serum titreleri arttığı için inflamasyon için erken bir belirteç görevi görmektedir.

Sığırlarda IL-6'nın tanısal ve prognostik potansiyelinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, subklinik mastitli ineklerde IL-6 değerleri, hastalığın erken evrelerinde, somatik hücre sayısı artmadan önce bile yükseldiği belirlenmiştir (Sakemi *et al.* 2011). Diğer araştırmacılar, gebe ineklerde doğum öncesi IL-6 serum değerlerini araştırmışlardır (Ishıkawa *et al.* 2004). Postpartum endometrit gelişen ineklerde yüksek IL-6 serum konsantrasyonları belirlemişlerdir. Koliform mastit durumunda, serum IL-6'nın, klinik semptomların başlangıcının 0 ila 9. gün örneklendiğinde, hayatta kalmayanlarda anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Nakajima *et al.* 1997).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Materyal

Çizelge 3.1, çalışmada kullanan malzemeler listelenmektedir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanan malzemeler

Ekipmanlar	**şirket/menşe**
Jel tüpü ve EDTA tüpü	Biyota, ABD
RB Sütunu	Geneaid, ABD
Santrifüj	Fisher Scientific, ABD
Mic-q PCR Döngüleyici	Biyo Moleküler Sistem, Avustralya
Tüp	Biyo Moleküler Sistem, Avustralya
Mikro Döndürmeli Santrifüj	My Fugene, Çin
Mikropipet	İnsan, Almanya
Buzdolabı	TEKA, İspanya
Su banyosu	Çin

3.2 Kit

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanan kitler

Kitler	**Şirket/menşei**
CRP 4	Roche / cobas c111, Almanya
Ferritin kiti	Roche / cobas e4, Almanya
LDHI2	Roche / cobas c111, Almanya
D-Dimer	BioZEK, Hollanda
İnsan IL-6 (Interleukin 6) ELISA Kiti	Roche, Almanya
AccuPower SARS-CoV-2 Multiplex Rral-Timr RT-PCR kiti	BioNEER, Güney Kore
TriRNA Saf Kiti (RNA ekstraksiyonu)	Geneaid, ABD

3.3 Çalışma Grubu

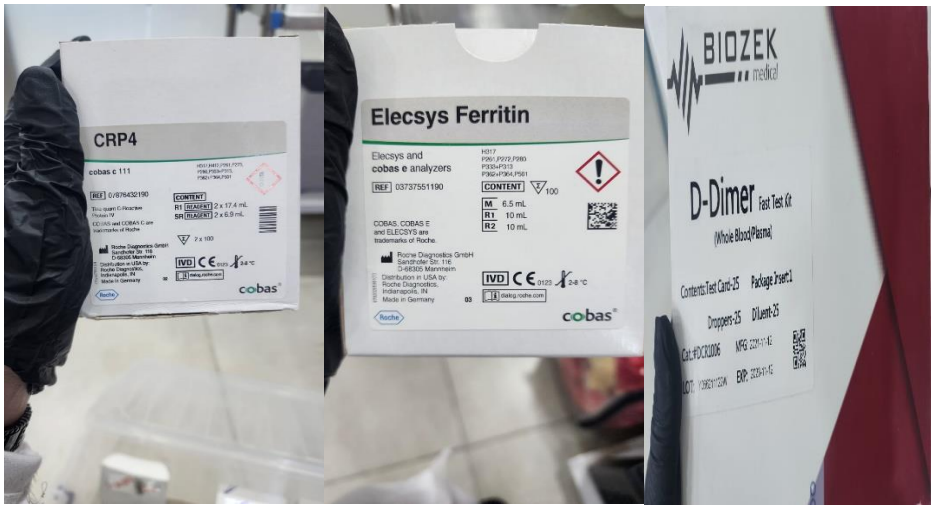
Bu çalışma Nisan -Temmuz 2022 tarihleri arasında Irak Kerkük Hastanesi'nde 6 ila 80 yaş arasında olan hastalarda yapıldı. Bu çalışmaya COVID-19 enfeksiyonu olan 150 hasta ve 50 sağlıklı hasta katılmıştır. Hastaların dosyalarından, yaş, cinsiyet, herhangi bir kronik hastalıkları olup olmadığı, varsa kullandıkları ilaçlar, sigara içip içmedikleri gibi bilgiler elde edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu olan 150 hasta Irak Kerkük Hastanesi'nde, yatarak tedavi görmüşlerdir. Numuneler hastalardan, ateş, halsizlik, ateş, baş ağrısı, göğüs ağrısı, miyalji, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kusma ve bulantı ile burun akıntısı gibi hastalık semptomlarına göre şiddetli, hafif ve orta olarak üç gruba ayrılmıştır. Covid 19 semptomlarının şiddeti şiddetli ile hafif arasında değişir. Hafif COVID-19 enfeksiyonu hafif olan kişilerde sadece birkaç belirti görülebilir ya da hiçbir belirti görülmez, ancak hastalığı yayabilirler (belirti göstermeden bulaştırabilirler). Orta düzeyli hastalıkta solunumsal semptomlar biraz daha yoğun ve dirençli ateş görülmektedir. Şiddetli hastalık evresinde ise nefes darlığı ve zatürre gibi semptomlar görülmekte ve hastalık başladıktan bir hafta sonrasına kadar kötüleşebilir. COVID-19'un ciddi semptomlarının gelişme riski yaşlı kişilerde daha yüksektir ve bu risk yaşla birlikte artar. COVID-19 enfeksiyonunun bir sonucu olarak ciddi semptomlar geliştirme riskini artırabilecek ve acil tıbbi müdahale gerektiren bir dizi tıbbi durum vardır; %37'nin üzerinde sıcaklık artışı ve %85'e kadar oksijen yoksunluğu; patolojik kemoterapi, gerçek zamanlı PCR ve enfekte hastaların yönetimi gereklidir.

3.4 Araştırmanın Metodu

Bu çalışma Nisan ve Temmuz 2022 tarihleri arasında retrospektif olarak yapılmıştır. COVID-19 virüsünü erken dönemde engelleyebilmek, koronavirüs hastalığını hızlı ve doğru teşhis edebilmek amacıyla yapılmış kesitsel bir çalışmadır.

3.5 Biyokimyasal Çalışma

COVID-19 hastalarında IL-6, CRP, Ferritin, LDH ve D-dimer biyokimyasal testler yapılmıştır



Şekil 3.1 Biyokimyasal kitler

3.5.1 Numune hazırlama

Çalışılan gruptan 5 ml kan alınmuş ve iki tüpe bölünmüştür.

- Jel tüpü ve EDTA tüpü
- Tüpün ilk kısmı, çalışma ve tahmin (elisa IL-6) ve biyokimyasal belirteçler (CRP, LDH, ferritin ve d-dimer) için santrifüj ile ayrılmış plazma/serum
- Gerçek zamanlı PCR ile RNA kürk çalışması gen ekspresyonu ekstraksiyonu için EDTA tüpünün ikinci kısmıdır

3.5.2 IL-6 serum seviyesi

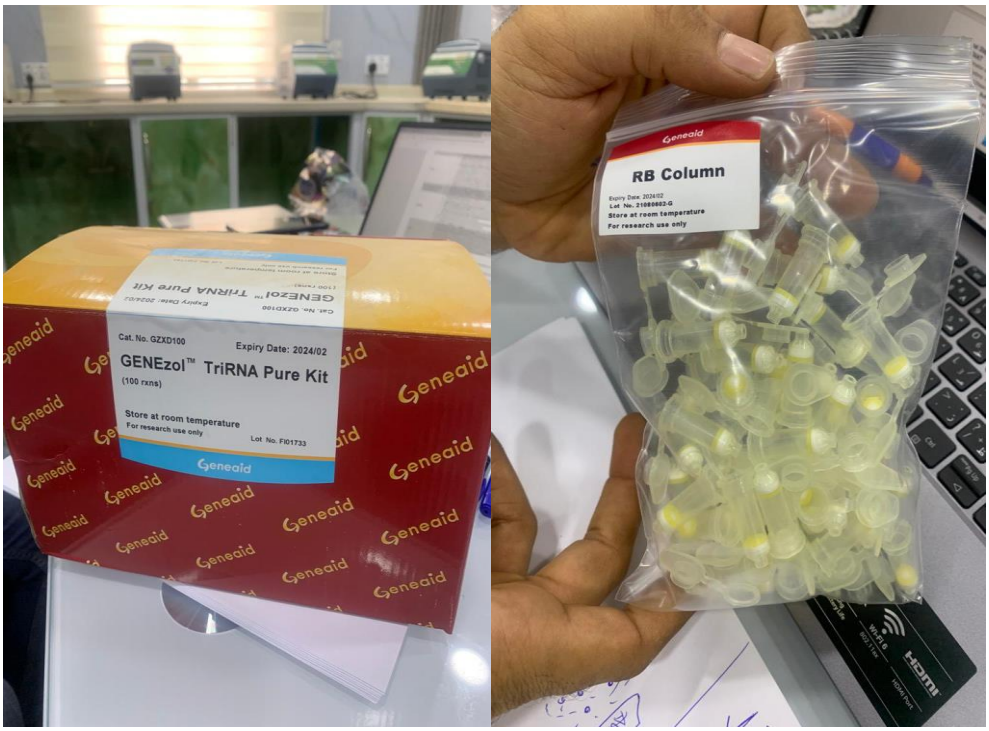
- Enzim bağlantılı immünosorbent tahlili ile ölçülmüştür.

- Otomatik analiz (cobas E4) aleti kullanılarak değerlendirilen serum (CRP, D-dimer, ferritin ve D-dimer) tayini

3.6 Genetik Çalışması

3.6.1 DNA ekstraksiyonu

Ekstraksiyon işlemini takiben, kan örneğinden genomik DNA ekstrakte edilmiştir:



Şekil 3.2 Kitler

1. Bir kan örneği, tamamen karışana kadar oda sıcaklığında 15 dakika boyunca bir karıştırıcıda karıştırılmıştır.
2. Hücre parçalanması ve protein sindirimi

- Hücreleri parçalamak ve proteinleri sindirmek için, 200 µl kan ve 1,5 µl Proteinaz K, 1,5 ml'lik bir tüpte birleştirildi ve karışım, 200 µl GB tampon daha eklenmeden önce 10 saniye vortekslenmiştir.
- Karıştırdıktan sonra 60 derecede yarım saat inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyondan sonra hava kabarcıklarından kurtulmak için örnekler yüksek hızda 10 saniye santrifüj edilmiştir.

3. Bağlama

- Örnek lizatına 200 µl %100 etanol eklendi ve DNA bağlanmasını kolaylaştırmak için hızla çalkalanmıştır. Daha sonra karışımı (çözünmeyen çökelti dahil) 12,000 rpm'de 1 dakika santrifüj etmek için bir GD Kolonu kullanılmıştır.
- Akışlı GD Toplama Tüpü atılmış ve GD Kolonunu barındırmak için yeni bir GD Toplama Tüpü kullanılmıştır.

4. Yıkama

- GD kolonu, 400µl W1 tamponu eklenerek, 12.000 rpm'de 30 saniye santrifüj edilmiş ve akış atılarak yıkanmıştır.
- GD kolonu 2 ml'lik toplama tüpüne geri konulmuş ve 600 L yıkama tamponu eklenmiştir.
- GD kolonu 2 ml'lik toplama tüpünde 3 dakika 12.000 rpm'de tekrar santrifüjlenmiş ve akış atılmıştır.
- 12.000 rpm'de üç dakika süreyle, nemi uzaklaştırmak için boş bir kolon matrisi santrifüjlenmiştir.

5. Elüsyon

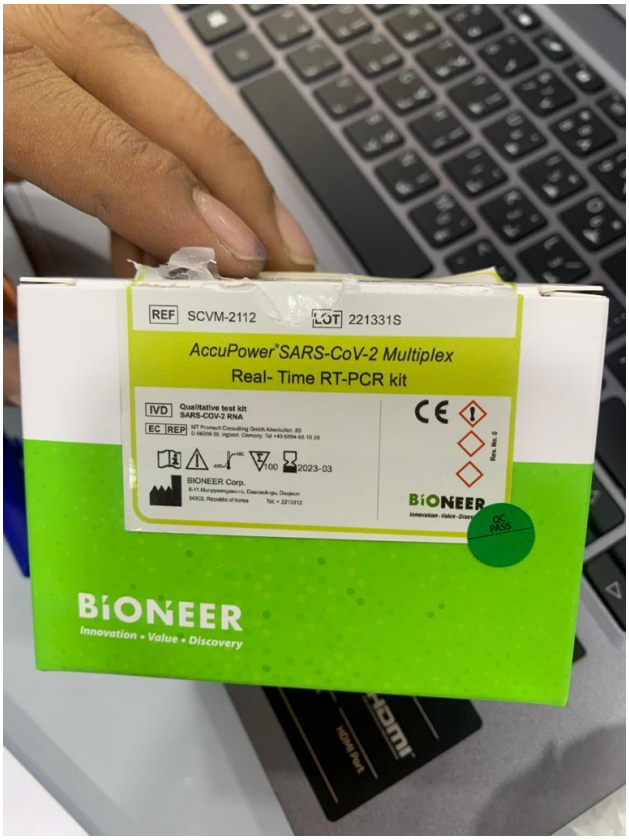
- GD kolonu çıkarılarak kurutulmuş ve 1,5 ml'lik boş bir mikrosantrifüj tüpüne yerleştirilmiştir.
- Sütun dizisinin ortasına 100 µl sıcak Elüsyon tamponu1 eklenmiştir. En az 3 dakika bekledikten sonra (Elüsyon tamponunun tamamen emilmesini sağlamak için) izole edilen DNA, 9,000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilerek ayrıştırılmıştır.



Şekil 3.3 Elüsyon malzemeleri

3.6.2 Gerçek zamanlı PCR

Covid-19 geninin (SARS-CoV-2) teşhisi ve Gerçek zamanlı PCR ile biyokimyasal analizler (CRP. ferritin. LDH ve D-dimer) ve interlökin-6 ile karşılaştırılması ve fayda sağlanması amacıyla yapılmıştır.

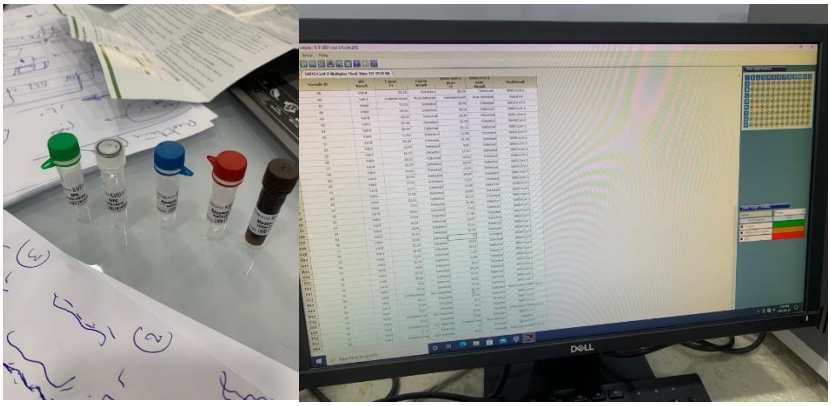


Şekil 3.4 PCR kitleri

PCR Hazırlığı

1. Gerekli miktarda reaktifin ve ekstrakte edilmiş nükleik asitlerin (dondurulmuşsa) çözülmesi için oda sıcaklığında en az 10 dakika bekletilmiştir. Deneysel kontrol olarak test başına en az bir negatif kontrol (NTC) ve bir pozitif kontrol (PC) kullanıldı.
2. Kullanımdan önce tüm reaktifleri, kontrolleri ve numuneleri 10 saniyeden fazla vortekslendi. Kullanmadan önce ana karışımı ve enzim karışımını sıcaklığı korumak için buz tepsisine yerleştirildi.
3. Bir reaksiyon karışımı yapıldı ve karışımı kullanmadan önce 10 saniyeden fazla döndürüldü.
4. Adım 3'te yapılan reaksiyon karışımından 10 ml veya 11 ml'lik tüm PCR tüplerine yüklendi.

5. Tüplere 10 ml NTC eklendi. Sonraki adımlardan kontaminasyonu önlemek için tüpler kapatıldı.
6. Kontaminasyonu önlemek tüpler ayrı bir yere taşındı. Tüplere 10 ml PC eklendi.
7. Kalan tüplere 10 ml nükleik asit ekstraktı eklendi.
8. Reaktifi RNA numunesi ile karıştırmak için yavaşva döndürüldü.
9. PCR cihazında PCR protokolünü ayarlandı.
10. PCR tüpünü PCR cihazına yerleştirildi ve testi yapıldı.



Şekil 3.5 PCR işlemi

Gerçek Zamanlı PCR Programı, ısı ve süreyi kontrol ederek Çizelge 3.3'de gösterildiği gibi bu çalışmada PCR kullandık.

Çizelge 3.3 Gerçek Zamanlı PCR Programı

Adımlar	°C	M:S	Döngü
Ters transkripsiyon	50	20 dk	1
Ön denatürasyon	95	5 dk	1
Touchdown	95	5 san	5
	60	30 san	
Denatürasyon	55	5 san	40
Tavlama ve Uzatma	58	30 san	

DNA konsantrasyomı (ng/µl)
DNA Konsantrasyon aralığı 20-35ng/µl

3.7 İstastitik Analizi

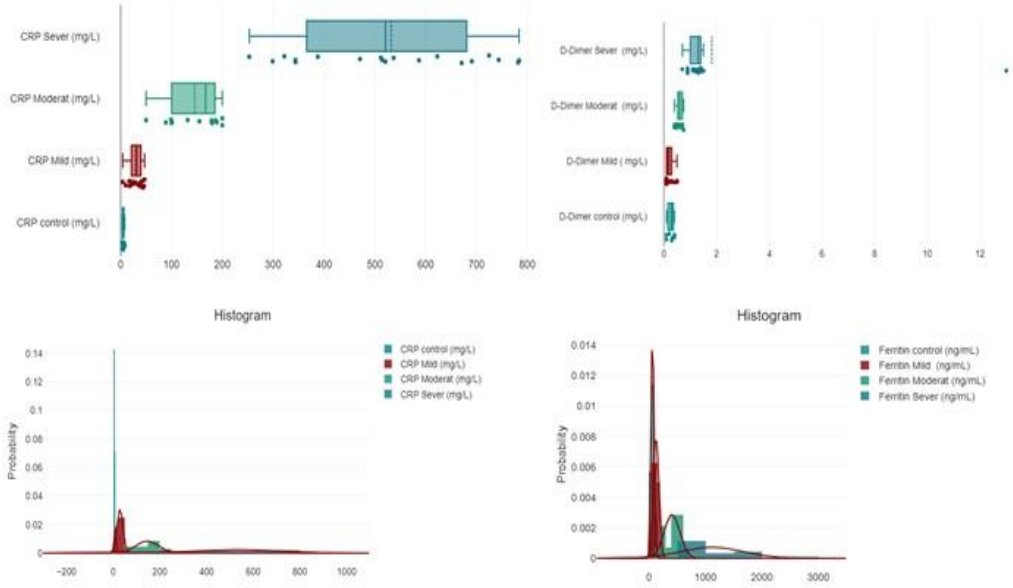
Tüm sonuçları analiz etmek için MiniTab 18 yazalımı ve microsoft excel kullanılmaktadır. ANOVA, gruplar arasında önemli farklılıkları test etmek için kullanılmıştır.

Karşılaştırmalı analizler Ki kare testi kullanılarak yapılmıştır. 0.05'ten küçük bir p değeri anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızın verilerini analiz etmek ve varyasyon kaynaklarını aramak için SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

SONUÇ

Tekrarlanan ölçümlerle bir varyans analizi (ANOVA) ile belirlendiği üzere, dört grup (Kontrol, Hafif, Orta ve Şiddetli) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmuştur. CRP (F= 37,77> F-Kritik=5,43): Ferritin (F= 16,28>F=Kritik=3,6): LDH (F= 77,11>F-Kritik=8,21) ve D-Dimer (F= 40,82>F-Kritik=7,42) için p-değerlerinin hepsi 0,001'den daha düşüktü, bu da farkın istatistiksel olarak belirgin olduğunu işaret etmektedir.



Şekil 4.1 CRP ve Ferritin değişkenleri arasındaki pozitif korelasyon

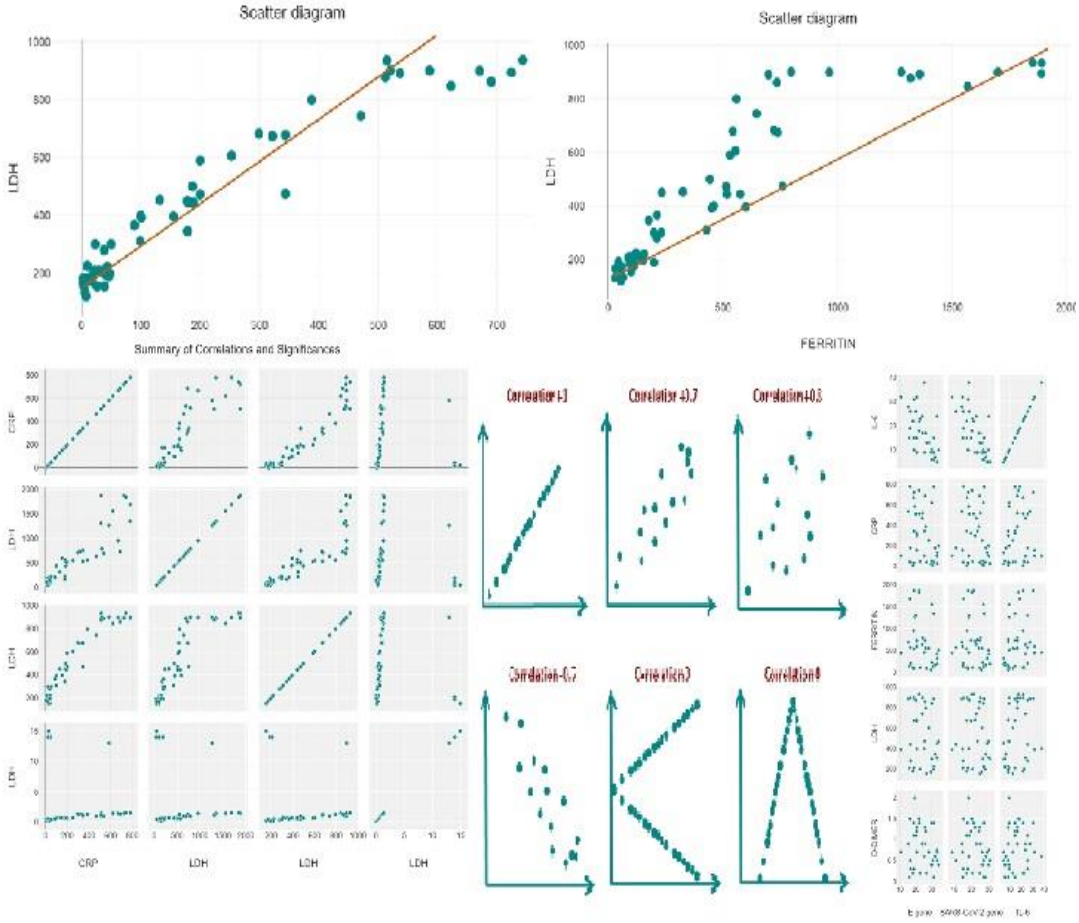
Parametre çalışmasında fark grupları arasındaki karşılaştırmanın sonuçları:

Ferritin biyobelirteci, hafif, normal ve şiddetli gruplarda (16,28>F=Kritik=3,6) sırasıyla (F= 37,77> F-Kritik=5,43, F= 77,11>F-Kritik=8,21 ve F= 40,82>F-Kritik=7,42) seviyelerinde C-reaktif protein (CRP): LDH ve D-dimer biyobelirteçleri ile karşılaştırıldığında ($p<0,01$) seviyesinde istatistiksel olarak önemli derecede daha düşüktü. Ayrıca, şiddetli vakalarda CRP, hafif ve normal vakalara kıyasla istatistiksel

olarak (p<0,001) daha yüksek bulundu. Buna ek olarak, ferritin düzeyleri, şiddetli vakalarda, hafif ve kontrol grubuna kıyasla (p<0,001) istatistiksel olarak belirgin şekilde daha yüksekti. Ayrıca, şiddetli vakalarda LDH ve D-dimer hafif ve normal vakalara kıyasla (p<0,001) seviyesinde istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (Çizelge 4.1, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).

Çizelge 4.1 CRP, Ferritin, LDH ve D-Dimer parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

	CRP (mg/L)	Ferritin (ng/mL)	LDH (IU/L)	D-Dimer (mg/L)
Kontrol	3,15 ± 1,95	61,43 ± 7,93	154 ± 15,29	0,26 ± 0,13
Hafif	29,88 ± 3,27	122,5 ± 5,13	206,81 ± 4,77	0,21 ± 0,15
Orta	145,71 ± 9,45	407,14 ± 14,36	418,93 ± 7,22	0,6 ± 0,12
Şiddetli	532,26 ± 8,61	1,115,21 ± 65,82	809,63 ± 19,69	1,82 ± 1,72
p-Değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001



Şekil 4.2 E geni ve SARS-CoV-2 geni değişkenleri arasındaki pozitif korelasyon

E geni Ct (döngü süresi) SARS-CoV-2 geni Ct ve IL-6 sonuçları:
E geni Ct dağılımı (24,42 ± 6,25). Ancak SARS-CoV-2 geni Ct dağılımı (22.23 ± 5,61). Ayrıca, IL-6dağılımı (16,8 ± 8,47) (Çizelge 4,2).

Çizelge 4.2 E geni Ct, SARS-CoV-2 geni Ct ve IL-6 sonuçları

	E geni	SARS-CoV-2 geni	IL-6
Ortalama ± Std.	24,42 ± 6,25	22,23 ± 5,61	16,8 ± 8,47
Minimum	10,59	9,05	5
Maksimum	34,55	30,9	38

Tartışma

Çalışmanın sonuçları, dört grup (kontrol, hafif, orta ve şiddetli) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. CRP, Ferritin, LDH ve D-Dimer için p değerlerinin tümü 0,001'den azdır ve bu da gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Spesifik olarak, ferritin (F= 16,28 > F-Kritik=3,6), CRP (F= 37,77 > F-Kritik=5,43), LDH (F= 77,11 > F-Kritik=8,21) ve D-Dimer için F değerleri (F= 40.82 > F-Kritik=7.42) kritik değerin üzerindedir ve istatistiksel anlamlılığı daha da desteklemiştir.

Ek olarak, bazı çalışmalara göre, bir "akut faz reaktanı" olan serum ferritini, vücuttaki hem kronik hem de akut inflamatuar yanıtların yoğunluğunu yansıtmaktadır. Hiperserotoneminin inflamasyonun bir nedeni mi yoksa aracısı mı olduğu açık değildir (Wang *et al.* 2021). Ayrıca Edeas *et al.* (2020), ferritin seviyeleri daha yüksek olduğunda monosit-makrofaj sisteminin tetiklendiğini göstermiştir. Ferritin sentezi, hem transkripsiyonel hem de translasyonel seviyelerde monositlerde ve makrofajlarda sitokin durumundaki değişikliklere yanıt vermektedir.

Colafrancesco *et al.* (2020), COVID-19'un, özellikle şiddetli hastalığı olan hastalarda proinflamatuar belirteçler (örn. CRP, ESR) ve proinflamatuar sitokinler (örn. IL-6, TNF-alfa) içeren sistemik bir inflamatuar sendrom olduğunu ortaya koymuştur. COVID-19 ile yüksek ferritin düzeylerinin "proinflamatuar sitokinlerin salınmasından" (IL-6, IL-1B ve TNF-alfa dahil): hücresel hasardan, metabolik asidozdan, ilişkili ROS üretiminden ve müteakip doku hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bireysel çalışmalara göre, serum ferritini ve onun yerine geçen c-reaktif protein, COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkilidir.

Çalışmamızın ana dezavantajı, karşılaştırmaların çoğu için dahil edilen çalışmalar arasında yüksek heterojenlik görülmesidir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar bu çarpıcı varyasyonun nedenlerini araştırmak için meta-regresyon analizini ve tanımlanmış alt grup analizini kullanmıştır (Drakesmith and Prentice 2008). Bu arada, Liu *et al.* (2020), önemli heterojenliği ortaya çıkaran birkaç karşılaştırma bulmuştur

(COVID-19 negatife karşı COVID-19 pozitif, şiddetli ile kritik hastalığa karşı hafif ila orta şiddette hastalık). Pretorius *et al.* (2014), alt grup çalışmalarında kullanılan önceden tanımlanmış alt grup analizlerinin, karşılaştırmaların herhangi birinde önemli heterojenliğin nedenini belirlemede başarısız olduğunu bulmuştur.

Lipinski *et al.* (2012) regresyonunun iki karşılaştırma için yapıldığını açıklamıştır; şiddetli ve kritik hastalığa karşı hayatta kalana karşı hayatta kalmayan ve hafif ila orta şiddette hastalık. Ağır ile kritik ve hafif ile orta arasında karşılaştırma yapan regresyonunda görülen önemli heterojenlik, iki şiddet grubu arasındaki "ortalama yaş" ve "komorbid hastalıkları olan popülasyon yüzdesi" arasındaki farkla açıklanabilmektedir. Zhang *et al.* (2020), hayatta kalmayan ve hayatta kalan karşılaştırması için met regresyonundaki yüksek heterojenlik düzeylerinin, iki grup arasındaki "ortalama yaş" ve "erkek cinsiyet yüzdesi" farkından kaynaklanabileceğini göstermiştir, bu da yaş ve cinsiyetin de olabileceğini düşündürüyor. Serum ferritin seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

Shahcheraghi *et al.* (2022), hastaneye yatış ile LDH ve CPK düzeyleri arasında ve CRP ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Son olarak, yaş grupları arasında ESR'de anlamlı bir fark bulunmuştur. Bhowmik *et al.* (2022), şiddetli hastalık vakalarının, şiddetli olmayan bireylere kıyasla daha yüksek biyobelirteç seviyelerine sahip olduğunu bulan araştırmalara göre, D-dimer, CRP, ferritin, LDH ve serum kreatinininin COVID-19 ciddiyeti ile yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir. COVID-19'un şiddetinin yalnızca azalmış hemoglobin seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Yapılan araştırmalara göre hastalığı ağır geçiren kişilerde IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (He *et al.* 2020). IL-6, organların fonksiyonlarını bozan ve damar geçirgenliğini artıran sitokin fırtınalarında en önemli proinflamatuar faktörlerden biridir. Bu çalışma, SARSCoV-2 virüs popülasyonunun hızlı bir şekilde genişlemesi ve sonuç olarak IL-6 gibi yüksek sitokin seviyeleri tarafından belirlenen bir sitokin fırtınası olasılığını dışlamamaktadır. Sonuç olarak, IL-6 ve COVID19 arasındaki etkileşim, yaklaşan olumsuz sonuçları saptamak için geleneksel klinik değerlendirmeler için yararlı

bir belirteç olarak kabul edilebilmektedir. Tespit kitlerinin eksikliği ek sitokinler için veri toplamamızı engellediğinden, gelecekteki çalışmalar için ek araştırmalar gerekli görülmektedir.

Son olarak, Chen *et al.* (2020) bulguları, IL-6 monoklonal antikora yönelik tedavinin etkinliğini göstermiştir, ancak daha fazla çalışma gereklidir. Araştırmamızdan elde edilen daha fazla kanıt, şiddetli COVID-19 hastaları için antiviral ve antiinflamatuar tedavileri birleştirmenin potansiyel yararına işaret etmektedir. Yüksek sitokin seviyeleri ve SARSCoV-2 enfeksiyonu, ciddi COVID-19 hastalarını önlemektedir.

Ferritin sentezi, nitrik oksit, glutatyon ve reaktif oksijen türleri dahil olmak üzere çeşitli oksidan ve antioksidan uyarıcılardan etkilenmektedir. Enflamatuar süreçler, birbiriyle ilişkili olarak FTL ve FTH'nin ifadesini etkilemektedir. mRNA'nın "5' çevrilmemiş bölgesi"ndeki demir yanıt elemanı (IRE): FTH ve FTL mRNA'nın çevirisini modüle ederek demir düzenleyici proteinler 1 ve 2 (IRP1 veya IRP2) ile etkileşime girmektedir. Bu düzenleyici mekanizmalar, hem transkripsiyonel hem de translasyonel seviyelerde gerçekleşmektedir (UTR 2021).

Biyobelirteçlerle ilgili olarak, ferritin düzeylerinin hafif, normal ve şiddetli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu göstermiştir ($F= 16.28 > F\text{-}Kritik=3.6$). Ek olarak, CRP, LDH ve D-dimer biyobelirteçlerinden anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p\leq0.01$). Ayrıca ağır vakalarda CRP düzeyleri hafif ve normal vakalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Şiddetli vakalarda ferritin seviyeleri, hafif ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca ağır vakalarda LDH ve D-dimer seviyeleri hafif ve normal vakalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Bu bulgular, COVID-19 yönetimi için prognostik biyobelirteçler olarak ferritin, CRP, LDH ve D-dimer'in potansiyelini vurgulamaktadır (Tablo 4.1, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).

COVID-19 bağlamında, yüksek ferritin seviyeleri, proinflamatuar sitokinlerin salınması, hücresel hasar, metabolik asidoz, artan reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve müteakip doku hasarı ile ilişkilendirilmiştir. C-reaktif protein (CRP) ile birlikte serum

ferritini, COVID-19 hastalarında hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, araştırmalar IL-6 seviyeleri ile hastalığın ciddiyeti arasında bir korelasyon göstermiştir ve bu da IL-6'nın aşırı inflamatuar yanıtları olan kritik hastalar için potansiyel bir terapötik hedef olduğunu düşündürmektedir (Colafrancesco *et al.* 2020; Chen *et al.* 2020; Shahcheraghi *et al.* 2022).

Bununla birlikte, bu araştırmanın bir sınırlaması olan, dahil edilen çalışmalar arasında yüksek heterojenliğin varlığını kabul etmek önemlidir. Bu varyasyonun nedenlerini araştırmak için diğer çalışmalarda meta-regresyon analizleri ve alt grup analizleri kullanılmıştır. Yaş, eşlik eden hastalıklar ve cinsiyet gibi faktörlerin farklı karşılaştırmalarda gözlenen heterojenliğe katkıda bulunduğu bulunmuştur (Liu *et al.* 2020; Pretorius *et al.* 2014; Lipinski *et al.* 2012; Zhang *et al.* 2020). Bu sınırlamaları ele almak ve şiddetli COVID-19 vakaları için antiviral ve antiinflamatuar tedavileri birleştirmenin potansiyel faydalarını araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Bhowmik *et al.* 2022; Huang *et al.* 2020).

COVID-19 salgını, hastalık yönetimi ve triyajda yardımcı olabilecek güvenilir prognostik biyobelirteçleri belirlemek için kapsamlı araştırmalara yol açmıştır (George *et al.* 2020). Bu çalışmada, COVID-19 şiddeti ile LDH ve D-Dimer biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. LDH, D-dimer ve COVID -19 şiddeti arasında gözlemlenen ilişkiler, bu biyobelirteçlerin hastalık ilerlemesine ve olumsuz sonuçlara dahil olduğunu vurgulayan önceki araştırmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. Yüksek LDH seviyeleri, viral enfeksiyonun neden olduğu kapsamlı doku hasarını ve hücresel hasarı yansıtabilmektedir. Benzer şekilde, yüksek D-dimer seviyeleri, düzensiz bir pıhtılaşma sistemine ve artmış trombotik olay riskine işaret edebilmektedir (Varikasuvu *et al.* 2021).

LDH ve D-dimer'in COVID-19'a özgü olmadığını ve çeşitli faktörlerden etkilenebileceğini not etmek önemlidir. Bununla birlikte, COVID-19 yönetiminde prognostik biyobelirteçler olarak faydaları, birden fazla çalışmada tutarlı bir şekilde bildirilmiştir (George *et al.* 2020)

LDH, D-dimer ve COVID-19 ciddiyetini birbirine bağlayan altta yatan mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması garanti edilmektedir. Ek olarak, gelecekteki çalışmalar, COVID-19 hastaları için kapsamlı risk sınıflandırma modelleri geliştirmek için bu biyobelirteçleri diğer klinik ve laboratuvar parametreleriyle birleştirme potansiyelini araştırmalıdır (Reis *et al.* 2021).

Sonuç olarak bulgularımız, LDH ve D-dimer'in COVID-19 hastalarında hastalık şiddetini değerlendirmek ve olumsuz sonuçları tahmin etmek için değerli biyobelirteçler olarak önemini desteklemektedir. Bu biyobelirteçler, klinisyenlerin hasta yönetimi ve kaynak tahsisi ile ilgili bilinçli kararlar almalarına yardımcı olabilmekte ve devam eden pandemi bağlamında genel hasta bakımını ve sonuçlarını potansiyel olarak iyileştirebilmektedir. CRP, D-dimer ve LDH gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte serum ferritinin ölçümü, COVID-19 yönetimi ve triyaj için önemli prognostik göstergeler olarak hizmet edebilmektedir. Ferritinin rolünü ve bunun inflamatuar yanıtlar ve hastalık ciddiyeti ile ilişkisini anlamak, COVID-19 patolojisinin daha geniş bir şekilde anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır (Kilic and Hokenek 2022).

KAYNAKLAR

Agrawal, S., Dhiman, R. K., and Limdi, J. K. 2016. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgraduate medical journal, 92(1086): 223-234.

Aksungar, F. B., Arslan, F. D., Avcı, E., Aykal, G., Coşkun, C., Çınaroğlu, İ. 2020. Koagülasyon Testlerinde Preanalitik Evre Kılavuzu. Ankara. Erişim: http://www.turkbiyokimyadernegi.org.tr/upload/48/Dosyalar/tmp/Koag%C3%BClasyon.pdf Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021.

Alanagreh, L. A., Alzoughool, F., Atoum, M. 2020. The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. Pathogens, 9(5): 331.

Almeida J. D., Tyrrell, D. A. 1967. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. J Gen Virol., 1: 175–178

Al-Tawfiq, J. A., Hoang, V. T., Le Bui, N., Chu, D. T., and Memish, Z. A. 2022. The emergence of the omicron (B. 1.1. 529) SARS-CoV-2 variant: what is the impact on the continued pandemic?. Journal of Epidemiology and Global Health, 12(2): 143-146.

American Academy of Ophthalmology. Eye Care During COVID-19: Masks, Vaccines and Procedures. Erişim: https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/coronavirus -covid19-eye-infection-pinkeye Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2021

Arnold D. M., Çukur, A., Leung, L. K. L. Tirnauer, J. S. Kunins, L. 2021. Diagnostic approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-with-unexplained-thrombocytopenia?search=n%C3%B6tropeni andtopicRef=90654andsource=see_link#H1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

Bacon, B. R., Kwiatkowski, J. L., Mentzer, W.C., Means, R. T., Tirnauer J. S., Kunins, L. 2021. Approach to the patient with suspected iron overload. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-suspected-ironoverload?search=ferritinandsource=search_resultandselectedTitle=1~150andusage_type=defaultanddisplay_rank=1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

Barton, B. E. 1997. IL-6: Insights into novel biological activities. Clin Immunol Immunopathol, 85: 16-20.

Berliner, N., Newburger, P., Rosmarin, A. G. 2021. Approach to the adult with pancytopenia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-pancytopenia.

Bhowmik, K. K., Barek, M. A., Aziz, M. A., Islam, M. S. 2022. A systematic review and meta- analysis of abnormalities in hematological and biochemical markers among Bangladeshi COVID- 19 cases. Health Science Reports, 5(4): e728.

Budak, F., and Korkmaz, Ş. 2020. COVID-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi, (1): 62-79.

Cabitza, F., Campagner, A., Ferrari, D., Di Resta, C., Ceriotti, D., Sabetta, E., ... and Carobene, A. 2021. Development, evaluation, and validation of machine learning models for COVID-19 detection based on routine blood tests. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM): 59(2): 421-431.

Caruana, G., Croxatto, A., Coste, A. T., Opota, O., Lamoth, F., Jaton, K., and Greub, G. 2020. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. Clinical Microbiology and Infection, 26(9): 1178-1182.

Carpenter, C.R., Mudd, P.A., West, C.P., Wilber, E., and Wilber, S.T. (2020). Diagnosing COVID-19 in the emergency department: A scoping review of clinical examinations, laboratory tests, ımaging accuracy, and biase. Academic Emergency Medicine, 27(8):653-670.

Castro, V. M., McCoy, T. H., Perlis, R. H. 2020. Laboratory findings associated with severe illness and mortality among hospitalized individuals with coronavirus disease 2019 in Eastern Massachusetts. JAMA network open, 3(10): e2023934.

Celkan, T. T. 2020. What does a hemogram say to us? Turkish Archives of Pediatrics 55(2): 103.

Cennimo, D. J., 2019. Bergman, S. J., Olsen, K. M., Miller, M. M., Bronze, M.S. Windle, M. L. 2019. Coronavirus disease (COVID-19) workup, laboratory studies. Medscape. Erişim: https://emedicine.medscape.com/article/2500114-workup#c2 Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2021.

Cevik, M., Marcus, J. L., Buckee, C., and Smith, T. C. (2021). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission dynamics

should inform policy. Clinical Infectious Diseases, 73(Supplement_2): S170-S176.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... and Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet, 395(10223): 507-513.

Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., Ding, J. 2020. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. Clinical infectious diseases, 71(8): 1937-42.

Chen, Y., Liu, Q., Guo, D. 2020. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of medical virology, 92(4): 418-423.

Clark, A., Jit, M., Warren-Gash, C., Guthrie, B., Wang, H. H., Mercer, S. W., ... and Jarvis, C. I. 2020. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. The Lancet Global Health, 8(8): e1003-e1017.

Colafrancesco, S., Alessandri, C., Conti, F., Prior,i R. 2020. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* 2020;19:102573. doi: 10.1016/j.autrev, 102573.

Colavita, F., Lapa, D., Carletti, F., Lalle, E., Bordi, L., Marsella, P. 2020. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. Annals of internal medicine, 173(3): 242-243.

Coregliano-Ring, L., Goia-Nishide, K., and Rangel, É. B. 2022. Hypokalemia in diabetes mellitus setting. Medicina, 58(3): 431.

Cuker, A., Peyvandi, F., Leung, L. L. K., Tirnauer, J. S. 2020. COVID-19: Hypercoagulability. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulabilitysectionName=Coagulation%20abnormalitiesandtopicRef=128323and anchor=H3003851766andsource=see_link#H643779615 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

Curry, C. V. and Staros, E. B. 2021. Red Cell Distribution Width (RDW) Test. Medscape. Erişim: https://emedicine.medscape.com/article/2098635-overview# showall Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2021.

Diehl, S., Rincon, M. 2002. The two faces of IL-6on Th1/Th2 differentiation. Mol Immunol, 39: 531-536.

Doğan Y. 2015. Kronik böbrek hastalığı konusunda tıbbi laboratuvar hizmetine yönelik kısa kılavuz. Ankara. Erişim: http://www.turkbiyokimyadernegi.org.tr/ upload/48/Dosyalar/tmp/201837131635.pdf Erişim Tarihi: 7 Temmuz 2021.

Doremalen, N. V., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N. 2020. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med., 382(16): 1564-1567.

Drakesmith, H., Prentice, A. 2008. Viral infection and iron metabolism. Nat Rev Microbiol, 6: 541–552.

Edeas, M., Saleh, J. 2020. Peyssonnaux C. Iron: innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? Int J Infect Dis., 10: 1016-05.110.

Eid, J., Stahl, D., Costantine, M. M., and Rood, K. M. 2022. Oxygen saturation in pregnant individuals with COVID-19: time for re-appraisal?. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 226(6): 813-816.

Ermaya, Y. S., and Prasetyo, D. 2023. How to Interpret Liver Function Test in Daily Practice. Archives of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, 2(1): 40-52.

Evans, S. S., Repasky, E. A., Fisher, D. T. 2015. Fever and the thermal regulation of immunity:the immune system feels the heat. Nat Rev Immunol, 15: 335-349.

Fabricant, J. 1998. The early history of infectious bronchitis. Avian diseases, 42(4): 648-650.

Fang, F. C. 2020. Naccache SN, Greninger AL. The laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 frequently asked questions. Clinical Infectious Diseases, 71(11): 2996-3001.

Fouchier, R. A., Hartwig, N. G., Bestebroer, T. M., Niemeyer, B., Jong, J. C. D., Simon, J. H. 2004. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(16): 6212-6216.

Friedman, L. S., Chopra, S., Grover, S. 2021. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests?search=karaci%C4%9Fer%20fonksiyon%20testleriandsource=search_resultandselectedTitle=1~150andusage_type=defaultanddisplay_rank=1 Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021.

Frutos, R., Serra-Cobo, J., Chen, T., Devaux, C. A. 2020. COVID-19: Time to exonerate the pangolin from the transmission of SARS-CoV-2 to humans. Infect Genet Evol, 84: 104493.

Gargano, J. W., Wallace, M., Hadler, S. C., Langley, G., Su, J. R., Oster, M. E. 2021. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices.

George, P. M., Wells, A. U., and Jenkins, R. G. 2020. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. The Lancet Respiratory Medicine, 8(8): 807-815.

George, T. I., Uhl, L. 2021. Tirnauer JS (ed.). Automated hematology instrumentation. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/automated-hematology-instrumentation?search=pdw%20andsource=search_resultandselectedTitle=1~1andusage_type=defaultanddisplay_rank=1#H347283465.

Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L. 2020. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. Clinical Infectious Diseases, 71(15): 889-890.

Gorbalenya, A. E. A. 2020. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. BioRxiv.

Gordon, S. L. 1995. Low Back Pain: A scientific and clinical overview. AmericanAcademy of Orthopaedic Surgeons, 163-185.

Groot, R. J. D., Baker, S. C., Baric, R. S., Brown, C. S., Drosten, C., Enjuanes, L. 2013. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. Journal of virology, 87(14): 7790.

Guan, Y., Zheng, B. J., He, Y. Q., Liu, X. L., Zhuang, Z. X., Cheung, C. L. 2003. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science, 302(5643): 276-278.

Hamre, D., Procknow, J. J. 1966. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 121(1): 190-193.

He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X. 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature medicine, 26(5): 672-675.

He, X., Zhang, L., Ran, Q. 2020. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV. medRxiv, doi:10.1101/2020.02.03. 20020206.

Hemmat, N., Asadzadeh, Z., Ahangar, N. K., Alemohammad, H., Najafzadeh, B., Derakhshani, A., ... and Baradaran, B. 2021. The roles of signaling pathways in SARS-CoV-2 infection; lessons learned from SARS-CoV and MERS-CoV. Archives of virology, 166, 675-696.

Hirota, H., Kiyama, H., Kishimoto, T., Taga, T. 1996. Accelerated nerve regeneration in miceby upregulated expression of interleukin (IL) 6 and IL-6receptor after trauma. JExp Med., 183: 2627-2634.

Hoek, L. V. D., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Oost, W. V., Berkhout, R. J., Wolthers, K. C. 2004. Identification of a new human coronavirus. Nature Medicine, 10(4): 368-373.

Hoffmann, M., Pöhlmann, S., Weber, H. K., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell, 181(2): 271- 280.

Hoque, M. N., Chaudhury, A., Akanda, M. A. M., Hossain, M. A., and Islam, M. T. (2020). Genomic diversity and evolution, diagnosis, prevention, and therapeutics of the pandemic COVID-19 disease. PeerJ, 8: e9689.

Horii, Y., Muraguchi, A., Iwano, M. 1989. Involvement of IL-1 in mesengial proliferative glomerulonephritis. J Immunol, 143: 3949-3955.

Huang, C., Wang, Y., Li, X. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395:497–506.

Huang, J., Mi, Y., Li, J., and McLean, G. R. (2022). SARS-Cov-2 variants: biological and mathematical considerations for nomenclature. Medical Research Archives, 6(8): 1-8.

Inker, L. A., Perrone, R. D., Sterns, R. H. Forman, J. P. 2021 Assessment of kidney function. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidneyfunctionsearch=renal%20fonksiyon%20testlerandsource=search_resultandselectedTitle=1~150andusage_type=defaultanddisplay_rank=1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021.

Ishıkawa Y, Nakada K, Hagıwara K, Kırısawa R, Iwaı H, Morıyoshı M, Sawamukaı Y. 2004. Changes in interleukin-6 concentration in peripheral blood of pre- and post-partum dairy cattle and its relationship to postpartum reproductive diseases. J Vet Med Sci, 66: 1403-1408.

Jaffe AS, Morrow DA Kaski JC (ed.): Dardas TF (ed.). Troponin testing: Clinical use. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/troponin-testing-clinical-use?search=troponin%20%C4%B1andsource=search_resultandselectedTitle=1~150andusage_type=defaultanddisplay_rank=1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

Jaiswal NK, Saxena SK. In: Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Classical Coronaviruses. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Singapore: Springer. 2020: 141-150.

Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W *et al.* 2020. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses., 12(4): 372.

Johnston RB, Marsh R (ed.): Feldweg AM (ed.). An overview of the innate immune system. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-the-innate-immune-system?search=eozinofilandsource=search_resultandselectedTitle=4~150andusage_type=defaultanddisplay_rank=4#H9421192 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

Kappert, K., Jahić, A., and Tauber, R. 2020. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. Biomarkers, 25(8): 616-625.

Karimian M, Jamshidbeig A, Badfar G, Azami M. Laboratory findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020.

Kilic, M., and Hokenek, U. D. 2022. Association between D-dimer and mortality in COVID-19 patients: a single center study from a Turkish hospital. Disaster and Emergency Medicine Journal, 7(4): 225-230.

Kishimoto, T. 1989The biology of interleukin-6. Blood,74: 1-10.

Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., ... and Montefiori, D. C. 2020. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. BioRxiv.

Ksiazek, T.G., Erdman, D., Goldsmith, C.S., Zaki, S.R., Peret, T., Emery, S. et al. 2003. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. New England journal of medicine, 348(20): 1953-1966.

Kumar, K. R., Mufti, S. S., Sarathy, V., Hazarika, D., and Naik, R. 2021. An update on advances in COVID-19 laboratory diagnosis and testing guidelines in India. Frontiers in public health, 9: 568603.

Kushner I, Furst DE (ed.) Romain PL (ed.). Acute phase reactants. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=inflamatuvar%20markerlarandsource=search_resultandselectedTitle=1~150andusage_type=defaultanddisplay_rank=1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

Kwong, S., Meyerson, C., Zheng, W., Kassardjian, A., Stanzione, N., Zhang, K., and Wang, H. L. 2019. Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis. In Seminars in Diagnostic Pathology. 36(6),404-414.

Lam, T.T., Jia, N., Zhang, Y.W., Shum, M.H.H., Jiang, J.F., Zhu, H.C. *et al.* 2020. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature., 583: 282-285.

Lane, C. R., Sherry, N. L., Porter, A. F., Duchene, S., Horan, K., Andersson, P., ... and Howden, B. P. 2021. Genomics-informed responses in the elimination of COVID-19 in Victoria, Australia: an observational, genomic epidemiological study. The Lancet Public Health, 6(8): e547-e556.

Lau, S.K., Woo, P.C., Li, K.S., Huang, Y., Tsoi, H.W., Wong, B.H. et al. 2005. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Proceedings of the National Academy of Sciences.,102(39): 14040-14045.

Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W., Zhang, S. 2020. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. JAMA network open, 3(5): e208292-e208292.

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y. et al. 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med., 382:1199-1207.

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

Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J.H. et al. 2005. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. Science. 310(5748): 676-679

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... and Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. New England journal of medicine.

Lima, E. E., Vilela, E. A., Peralta, A., Rocha, M., Queiroz, B. L., Gonzaga, M. R., ... and Freire, F. H. 2021. Investigating regional excess mortality during 2020 COVID-19 pandemic in selected Latin American countries. Genus, 77(1): 30.

Lin, L., Liu, Y., Tang, X., and He, D. 2021. The disease severity and clinical outcomes of the SARS-CoV-2 variants of concern. Frontiers in public health, 9: 775224.

Lipinski, B., Pretorius, E., Oberholzer, H. M., Van Der Spuy W.J. 2012. Iron enhances generation of fibrin fibers in human blood: implications for pathogenesis of stroke. Microsc Res Tech., 75:1185–1190. doi: 10.1002/jemt.22047.

Liu, W., Zhang, S., Nekhai, S., Liu, S. Depriving iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival. Curr Clin Microbiol Rep. 2020:1–7. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.

Long, D.R., Gombar, S., Hogan, C.A., Greninger, A.L., Shah, V.O.R, Cahn, C.B. et al. 2020. Occurrence and timing of subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR positivity among initially negative patients. Clinical Infectious Diseases, 2(72):323-326.

Lu, J., Gu, J., Li, K., Xu, C., Su, W., Lai, Z. et al. 2020. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. Emerging infectious diseases, 26(7): 1628.

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H. et al. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. Lancet., 395:5 65–574

Mauer, J., Denson, J.L., Bruning, J.C. 2015. Versatile functions for IL-6in metabolism and cancer. Trends Immunol, 36: 92-101.

McIntosh, K., Becker, W.B., Chanock, R.M. 1967. Growth in suckling-mouse brain of" IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 58(6): 2268.

McIntosh, K., Dees, J.H., Becker, W.B., Kapikian, A.Z., Chanock, R.M. 1967. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 57(4): 933.

McIntosh, K., Hirsch, M.S. (ed.): Bloom A (ed.). COVID-19: Clinical features. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/COVID-19-clinical-features ?section Name= IMAGING%20FINDINGSandtopicRef= 128404and anchor= H1943793433 andsource=see_link#H1108316726 Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021

Monto, A.S, Cowling, B.J., Peiris, J.M. Coronaviruses. In Viral infections of humans. Kaslow RA, Stanberry LR, Duc JWL, editors. Boston: Springer;2014.p.199-223.

Mouliou, D. S., and Gourgoulianis, K. I. 2021. False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. Expert review of respiratory medicine, 15(8): 993-1002.

Nakajima, Y., Mikami, O., Yoshioka, M., Motoi, Y., Ito, T., Ishikawa, Y., Fuse, M., Nakano, K., Yasukawa, K. 1997. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) activities in the sera and milk of cows with naturally occurring coliform mastitis. Res Vet Sci, 62: 297-298.

Oran, D.P, Topol, E.J. 2021.The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. Annals of internal medicine, 174(5): 655-662.

Park, S.J., Nakagawa, T., Kitamura, H., Atsumi, T., Kamon, H., Sawa, S., Kamimura, D., Ueda, N., Iwakura, Y., Ishihara, K., Murakami, M., Hirano, T. 2004. IL-

6regulates in vivo dendritic cell differentiation through STAT3 activation. J Immunol, 173: 3844-3854

Park, W.B., Kwon, N.J., Choi, S.J., Kang, C.K., Choe, P.G., Kim, J.Y. et al. 2020. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. Journal of Korean medical science. 35(7): 84.

Parker, P. 2016. Complete electrolytes panel ınterpretatıon guıde. Erişim: https://www.idexx.nl/files/english_comp_electrolytes_mdb-analytes.pdf Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021

Patel, S., Ryals, R. C., Weller, K. K., Pennesi, M. E., and Sahay, G. 2019. Lipid nanoparticles for delivery of messenger RNA to the back of the eye. Journal of Controlled Release, 303: 91-100.

Pezzi, L., Charrel, R.N., Ninove, L., Nougairede, A., Molle, G., Coutard, B., Durand, G., Leparc-Goffart, I., Lamballerie X., and Thirion, L. (2020). Development and evaluation of a duo SARS-CoV-2 RT-qPCR assay combining two assays approved by the world health organization targeting the envelope and the RNA-Dependant RNA Polymerase (RdRp) coding regions. Viruses, 12, 686.

Pretorius, E., Kell, D. B. 2014. Diagnostic morphology: biophysical indicators for iron-driven inflammatory diseases. Integr Biol. 6:486–510. doi: 10.1039/c4ib00025k.

Ramer, M.S., Murphy, P. G., Richardson, P. M., Bisby, M. A. 1998. Spinal nerve lesion-induced mechanoallodynia and adrenergic sprouting in sensory ganglia are attenuated in interleukin-6 knockout mice. Pain, 78: 115-121

Razzaghi, H., Wang, Y., Lu, H., Marshall, K. E., Dowling, N. F., Paz-Bailey, G., ... and Greenlund, K. J. 2020. Estimated county-level prevalence of selected underlying medical conditions associated with increased risk for severe COVID-19 illness—United States, 2018. Morbidity and mortality weekly report, 69(29): 945.

Reis, S., Popp, M., Schmid, B., Stegemann, M., Metzendorf, M. I., Kranke, P., ... and Weibel, S. 2021. Safety and efficacy of intermediate-and therapeutic-dose anticoagulation for hospitalised patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Journal of clinical medicine, 11(1): 57.

Richardson, P., Griffin, I., Tucker, C., et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet 2020; 395:e30–1.

Rincon, M. 2012. Interleukin-6: From an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. Trends Immunol, 33: 571-577.

Roberts, K., Alberts, B., Johnson, A., Walter, P., Raff, M., Lewis, J. 2002. Renewal by Multipotent Stem Cells: Blood Cell Formation New York: Garland Science.

Robinson, C., Loeffelholz, M.J., Pinsky, M.A. 2016. Respiratory Pathogens. In: Loeffelholz M, Hodinka RL, Young SA, Pinksy BA, editors. Clinical Virology Manual. 5th ed. Washington, DC: ASM Books; 2016. p.258-264.

Sağlam, Ö., Salman, Ö., and Burcu, K. Ö. K. 2020. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Başvuran ve Cevizlibağ Atatürk Kız Öğrenci Yurdu'nda Karantinaya Alınan Şüpheli ve Kesin Covid-19 Tanısı Alan Bireylerin Uykusuzluk, Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Ölçülmesi. Türkiye Sosyal Hizmet Araştırmaları Dergisi, 4(3): 73-81.

Sakemi, Y., Tamura, Y., Hagiwara, K. 2011. Interleukin-6 in quarter milk as a further prediction marker for bovine subclinical mastitis. J Dairy Res., 78: 118-121.

Santoli, J. M. 2020. Effects of the COVID-19 pandemic on routine pediatric vaccine ordering and administration—United States, 2020. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 69.

Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., Rose-John, S. 2011. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochim Biophys Acta, 1813: 878-888.

Schmidt, M., Arshad, M., Bernhart, S. H., Hakobyan, S., Arakelyan, A., Loeffler-Wirth, H., and Binder, H. 2021. The evolving faces of the SARS-CoV-2 genome. Viruses, 13(9): 1764.

Shahcheraghi, S.H., Hamidfar, M., Heidari, F., Shahmohammadi, S., Akhondimeybodi, Z., Fallah, T., Aliakbarzade Yazdani, Y. 2022.Evaluation of ESR, CRP, LDH, CPK, D-Dimer, BS and FBS levels in hospitalized COVID-19 patients with mucormycosis. Health Biotechnology and Biopharma (HBB). 2022 Jun 27.

Shen, Y., Li, C., Dong, H., Wang, Z., Martinez, L., Sun, Z. et al. 2020. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. JAMA internal medicine, 180(12): 1665-1671.

Stahl, R.A.K. 1995. Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury. Nephrol Dial Transplant, 10: 307-319.

Stebbing, J., Phelan, A., Griffin, I., et al. 2020. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. Lancet Infect Dis., 20:400–2.

Stegeman, I., Ochodo, E.A, Guleid, F., Holtman, G.A., Yang, B., Davenport, C. et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID- 19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020.

Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A.C.K., Zhou, J. et al. 2016. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 24:490-502.

Takeuchi, H., Abe, M., Takumi, Y., Hashimoto, T., Kobayashi, R., Osoegawa, A. et al. 2017. The prognostic impact of the platelet distribution width-to-platelet count ratio in patients with breast cancer. PloS one, 12(12): e0189166.

Tanaka, T., Narazaki, M., Kishimoto, T. 2014. IL-6in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol., 2: 1-17

Tanir, F., Mete, B., Demirhindi, H., Kara, E., Nazlican, E., Dağlıoğlu, G., ... and Kanat, C. 2022. Protectivity of COVID-19 Vaccines and Its Relationship with Humoral Immune Response and Vaccination Strategy: A One-Year Cohort Study. Vaccines, 10(8): 1177.

Turner, M.D. 2014. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling andinflammatory disease. Biochim Biophys Acta, 1843: 2563-2582..

Tyrrell, D.A., Almeida, J.D., Cunningham, C.H., Dowdle, W.R., Hofstad, M.S, McIntosh, K. et al. 1975. Coronavirüs. İnteviroloji, 5 (1-2): 76.

United States Environmental Protection Agency. List N Tool: COVID-19 Disinfectants. Erişim: https://cfpub.epa.gov/wizards/disinfectants/ Erişim Tarihi: 2. 07.2021

Varikasuvu, S. R., Varshney, S., Dutt, N., Munikumar, M., Asfahan, S., Kulkarni, P. P., and Gupta, P. 2021. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. Scientific reports, 11(1): 1-11.

Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. 2004. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. J Matern Fetal Neonatal Med., 16 (Suppl. 2): 13-16.

Wadoum, R. E. G., and Clarke, A. 2020. How prepared is Africa to face COVID-19?. The Pan African Medical Journal, 35(Suppl 2).

Wang, B., Thompson, M.S., Adkins, K.M. 2021. Characteristics of the iron-responsive element (IRE) stems in the untranslated regions of animal mRNAs. Open Biochem J. 2021;15 doi: 10.2174/1874091X02115010026.

Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G. et al. 2020. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. Jama., 323(18): 1843-1844.

Weller, P.F, Klion, A.D., Mahoney, D.H (ed.): Newburger P(ed.): Rosmarin AG(ed.): Feldweg AM(ed.). Eosinophil biology and causes of eosinophilia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/eosinophil-biology-and-causes-of-eosinophilia?search=l%C3%B6kositandsource=search_ resultandselectedTitle=6~150andusage_type=defaultanddisplay_rank=6#H1714 9701 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

Wertheim, J.O., Chu, D.K, Peiris, J.S., Kosakovsky Pond, S.L., Poon, L.L. 2013. A case for the ancient origin of coronaviruses. J Virol., 87:7039-7045.

Woo, P.C, Lau, S.K, Chu, C.M., Chan, K.H., Tsoi, H.W., Huang, Y. et al. 2005. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. Journal of virology. 79(2): 884-895.

Woo, P.C.Y., Lau, S.K.P., Lam, C.S.F., Lau, C.C.Y., Tsang, A.K.L., Lau, J.H.N. et al. 2012. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alpha coronavirus and Beta coronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gamma coronavirus and Delta coronavirus. J. Virol., 86(7):3995-4008.

Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Xiao, D., Xianyue, W., Niu, P. et al. 2020. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe., 27(3): 325-328.

Wu, Z., McGoogan, J. M. 2020. Outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA, 323(10.10): 1001.

Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J.J. et al. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan pangolins. BioRxiv.

Xu, Y. H., Dong, J. H., An, W. M., Lv, X. Y., Yin, X. P., Zhang, J. Z., ... and Gao, B. L. 2020. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. Journal of Infection, 80(4): 394-400.

Yang, R., Masters, A.R., Fortner, K.A., Champagne, D.P., Yanguas-Casas, N., Silberger, D.J., Weaver, C.T., Haynes, L., Rincon, M. 2016. IL-6promotes the differentiation of a subsetof naive CD8+ T cells into IL-21-producing B helper CD8+ T cells. J Exp Med. 213: 2281-2291

Yousaf, A. R., Cortese, M. M., Taylor, A. W., Broder, K. R., Oster, M. E., Wong, J. M., ... and Soslow, J. H. 2022. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12–20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. The Lancet Child and Adolescent Health, 6(5): 303-312.

Zahid, M. N., and Perna, S. 2021. Continent-wide analysis of COVID 19: Total cases, deaths, tests, socio-economic, and morbidity factors associated to the mortality rate, and forecasting analysis in 2020–2021. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(10): 5350.

Zehnder, J.L, Leung, L.L.K. (ed.): Tirnauer JS (ed.). Clinical use of coagulation tests. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulationests?search=koag%C3%BClasyon%20testleriandsource=search_resultandselectedTitle=1~150andusage_type=defaultanddisplay_rank=1 Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021

Zhang, G., Klein, B., Bataille, R. 1989. Interleukin-6 is a potent myeloma cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. Blood, 74: 11-13.

Zhang, H., Penninger, J.M., Li, Y., Zhong, N., Slutsky, A.S. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS- CoV- 2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Medicine, 46(4): 586–590.

Zhang, Y., Cao, W., Xiao, M., Li, Y.J., Yang, Y., Zhao, J., et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2020;41 doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.

Zhang, Z. L, Hou, Y. L., Li, D. T., Li, F. Z. 2020. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 80(6): 441-447.

Zhou, H., Ji, J., Chen, X., Bi, Y., Li, J., Wang, Q., et al. 2021. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. Cell., 29(7): 1031-1033.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature., 579(7798): 270-273.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. et al 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England journal of medicine. 2020; 382: 727-733.

Chan, J. F. W., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K. W., Yuan, S., & 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 & infections, 9(1), 221-236.

Kucirka, L. M., Lauer, S. A., Laeyendecker, O., Boon, D., & Lessler, J. 2020. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction–based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. Annals of internal medicine, 173(4), 262-267.

Pezzi, L., Charrel, R. N., Ninove, L., Nougairede, A., Molle, G., Coutard, B., ... & Thirion, L. 2020. Development and evaluation of a duo SARS-CoV-2 RT-qPCR assay combining two assays approved by the World Health Organization targeting the envelope and the RNA-dependant RNA polymerase (RdRp) coding regions. Viruses, 12(6), 686.

Valesano, A. L., Rumfelt, K. E., Dimcheff, D. E., Blair, C. N., Fitzsimmons, W. J., Petrie, J. G., ... & Lauring, A. S. 2021. Temporal dynamics of SARS-CoV-2 mutation accumulation within and across infected hosts. PLoS pathogens, 17(4), e1009499.

Hodcroft, E. B., Zuber, M., Nadeau, S., Vaughan, T. G., Crawford, K. H., Althaus, C. L., ... & Neher, R. A. 2021. Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. Nature, 595(7869): 707-712.

Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology, 19(3), 141-154.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı: Zaınab Sınan Azzat AZZAT

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020- 2023

Lisans