T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Antikor Düzeylerinin Araştırılması

SAADET İBİŞ

Doktora Tezi

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. ALİ ÜNLÜ

KONYA-2022

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Antikor Düzeylerinin Araştırılması

SAADET İBİŞ

Doktora Tezi

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. ALİ ÜNLÜ

KONYA-2022

ÖNSÖZ

Doktora ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini anlayış ve özveri ile aktaran, etik ve bilimselliği ile örnek teşkil eden, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum hayatımın her anlamda bilgi ve tecrübesinden faydalanacağım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda danışmanım olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali ÜNLÜ' ye gerek eğitimim ve gerekse tez çalışmamda, her türlü yardım ve desteği sağladığı için saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her birisi birbirinden değerli olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı hocalarına ve laboratuvar çalışanlarına ve personelimize,

Bana her konuda abilik yapan ve yanımda olan, kendisiyle sohbet etmekten çok hoşlandığım iyi ki tanımışım dediğim ve her zaman arayabileceğim biri olduğu için şanslı olduğum, değerli meslektaşım Dr. Öğr. Üyesi Turan AKDAĞ 'a

Benim hayatımda en önemli kişilerden biri olan ve bana verdiği destekle bugünlere gelmemi sağlayan; beni her konuda koşulsuz seven ve destek olan kendim için en büyük şansım dediğim manevi kızı olmaktan gurur duyduğum sevgili ablam, Canan BOZBAĞ 'a

Hayatıma iyi ki girmiş ve iyi ki beni bulmuş dediğim sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana olan hoşgörü ve anlayışı için benim temiz, iyi yürekli ve yardımsever sevgili eşim Dr. Oğulcan İBİŞ' e

Ve her daim yanımda olan, değerli aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

SUMMARY ..... **ix**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

1.1 GENEL BİLGİLER 2

1.1.1 Koronavirüsler 2

1.1.2 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) 3

1.1.3 Epidemiyoloji 4

1.1.4 Patofizyolojisi 5

1.1.5 Covid-19 bulaşma yolları 8

1.1.6 Covid-19 Tanısı 9

1.1.7 Covid-19'un Görüntüleme Bulguları 10

1.1.8 Covid-19'un Laboratuvar Bulguları 11

1.1.9 Laboratuvar tanısı 12

1.1.10 Viral RNA testleri 12

1.1.11 Serolojik testler 13

1.1.12 Antijen testleri 16

1.1.13 Covid-19 Tedavisi 16

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER **18**

2.1 Kullanılan Cihaz ve Malzemeler 18

2.1.1 Cihazlar 18

2.1.2 Kimyasallar ve Malzemeler 18

2.2 YÖNTEM 19

2.2.1 Örnek Toplama 19

2.2.2 Serum Ayrıştırma ve Saklama 19

2.2.3 SARS-COV2 Antikor Analizleri 19

2.3 İstatistiksel Analiz 22

3. BULGULAR **23**

4.TARTIŞMA 28

5.SONUÇ VE ÖNERİ 36

6.KAYNAKLAR..... 37

7.EKLER..... 44

EK-A Anket Formu 44

EK-B Etik Kurul Raporu .....**Error! Bookmark not defined.**

EK-C Turnitin Raporu..... 46

8.ÖZGEÇMİŞ..... Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

ACE2 Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

ARDS Akut solunum sıkıntısı sendromu

BAP Bilimsel Araştırma Proje

BSA Bovin Serum Albumin

CLIA Kemilüminesans enzim immuno testler

CMIA Kemiluminesans Mikropartikül Immunoassay

COI Cut off Index

DIC Dissemine intravasküler koagülopati

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

ELISA Enzime Bağlı Immünosorbent Testleri

FDA Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

G-CSF Granülosit koloni stimüle edici faktör

Ig G Immünglobulin G

Ig M Immünglobulin M

IFA Immünofloresans Testleri

LFA Lateral Flow Testleri

MAS Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MCP-1 Monosit kemoatraktan peptid

MERS-CoV Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü

MIP-1A, MIP-1B Makrofaj inflamatuar protein

N Nükleokapsid proteini

NaN3 Sodyum Azid

NAb Nötralize edici antikorlar

ORF Open reading frame

RAS Retiküloendotelyal Sistem

RBD Reseptör Bağlanma Bölgesi

RLU Relative light unit

RNA Ribonükleik asid

S Spike proteini

SARS-CoV-2 Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü

sHLH Sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz

TMPRSS2 Transmembran proteaz serin 2

TNF-α Tümör nekroz faktörü-alfa

VNT Virüs Nötralizasyon Testleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 1. Coronaviridae yapısı [9]. 3
Şekil 1. 2. SARS-CoV 2'nin Yaşam Döngüsü[23] 6
Şekil 1. 3. SARS CoV-2 tanısında temel yöntemler ve etkin kullanılabileceği dönemler 15
Şekil 3. 1. Antikor Oranları Ve Firmalara Göre Değerlendirilmesi 25

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3. 1. Sağlık Çalışanlarına İlişkin Demografik Özellikler. 23
Tablo 3. 2. Antikor Değerlerinin Üreticilere Göre COI biriminde Değerlendirilmesi 24
Tablo 3. 3. Antikor Değerlerinin Üreticilere Göre AU/mL biriminde Değerlendirilmesi 24
Tablo 3. 4. Üreticilerin Negatiflik /Pozitiflik Oranları 26
Tablo 3. 5. Cinsiyet açısından 4 üreticinin ortalama antikor değerleri 27

ÖZET

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Antikor Düzeylerinin Araştırılması

SAADET İBİŞ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ / KONYA 2022

Giriş ve Amaç: COVİD 19 pandemisi ile birlikte kullanıma PCR temelli tanı kitleri yanı sıra farklı firmaların antikor yanıtını ölçen serolojik testleri kullanıma sunulmuştur. Yaygın kullanılan firmaların bir kısmı spike bir kısmı ise nükleokapside yönelik antikor düzeyini ölçmekte ölçümlerde bir standardizasyon olmadığı görülmektedir. Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi sağlık çalışanlarında SARS-CoV-2 serolojisi 4 ayrı yaygın kullanılan firma kiti kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metot: Çalışmamıza Selçuk Üniversitesinde aşı olmuş 120 sağlık çalışanı dahil edildi. Çalışmaya alınan katılımcılardan Nisan 2021-Mayıs 2021 de kan alımı yapıldı. Alınan numuneler kalibrasyon ve kontrol verildikten sonra Abbott Architect i2000, Siemens Advia Centaur XP, Maglumi 4000 Plus ve Beckman Coulter Access immünassay analizörlerinde çalışıldı. Sonuçların birbirleriyle olan ilişkileri, nükleokapsid veya spike proteinlerine karşı oluşan antikor düzeyleri karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Sağlıklı çalışanlarından alınan 120 kan örneği dört cihazda analiz edilip antikor sonuçları karşılaştırıldı. Abbott firması %44,17 oranında pozitif; %55,83 oranında negatif; Beckman firması % 80,83 oranında pozitif; %19,17 negatif oranında; Maglumi firması %55 oranında negatif; % 45 oranında pozitif ve Siemens firması % 88,83 oranında pozitif; %11,67 oranında negatif oranında antikor sonuçları elde etmişlerdir.

Sonuç: Serolojik testlerin nispeten kolay uygulanabilir olması nedeniyle daha fazla ve hızlı çalışma olanağı sağlar ve böylece toplumsal karar verme süreçlerde hızlı tedbirler almak için yardımcı olabilirler. Ayrıca Anti SARS CoV 2 antikorlarının immunoassay otomatize sistemlerde çalışılması çok yenidir. Bu çalışma antikor düzeylerinin varlığı saptanmasının gerekli olduğu durumlar açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Anti SARS CoV-2 IgG, COVID-19, RT-PCR, SARS CoV-2

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALT SCIENCES INSTITUTE

Investigation Of COVID-19 Antibody Levels İn Healthcare Professionals

SAADET İBİŞ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PhD THESIS / KONYA- 2022

Objective: For use with the COVID 19 pandemic; In addition to PCR-based diagnostic kits, serological tests measuring the antibody response of different companies are available. Some of the commonly used companies measure the antibody level for spike and some others for nucleocapsid, it is seen that there is no standardization in the measurements. In our study, it was aimed to investigate SARS-CoV-2 serology in Selcuk University health workers using 4 different commonly used company kits.

Material Method: 120 healthcare workers who were vaccinated at Selçuk University were included in our study. Blood was drawn from the participants in the study between April 2021 and May 2021After the samples were calibrated and controlled, they were studied on Abbott Architect i2000, Siemens Advia Centaur XP, Maglumi 4000 Plus and Beckman Coulter Access immunoassay analyzers. The correlation of the results with each other was evaluated by comparing the antibody levels against nucleocapsid or spike proteins.

Results: 120 blood samples taken from healthy workers were analyzed in four devices and antibody results were compared. Abbott positive at the rate of 44.17%; 55.83% negative; Beckman is positive at the rate of 80.83%; 19.17% negative rate; Maglumi is negative 55%; 45% positive and Siemens 88.83% positive; It was found to be negative at a rate of 11.67%.

Conclusion: Since serological tests are relatively easy to apply, they provide more and faster work opportunities, and thus they can help to take quick measures in social decision-making processes.In addition, the study of Anti SARS CoV 2 antibodies in immunoassay automated systems is very new. This study is important in cases where it is necessary to determine the presence of antibody levels.

Key Words: COVID-19, Anti SARS CoV-2 IgG, COVID-19, RT-PCR, SARS CoV-2

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei/Wuhan kentinde 2019 yılı aralık ayında etiyolojisi bilinmeyen dört pnömoni vakası Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bildirildi (Li, Guan ve ark 2020). Bildirimden sonra kısa bir süre içerisinde Çin'in diğer şehirlerinde ve dünya çapında enfekte bireyler tespit edildi. Dünya Sağlık örgütü (DSÖ), Şubat 2020'de hastalığı Covid-19, etken olan virüsü ise "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" olarak tanımladı. DSÖ 12 Mart 2020' de salgını bir pandemi olarak tanımladı (announces COVID). Birçok ülkede kısıtlamalar uygulandı ve acil olmayan sağlık hizmetleri kaynakları covid-19 bakım sunumuna odaklamak için sınırlandırıldı (Organization 2020).

COVİD 19 pandemisi ile birlikte kullanıma polimeraz zincir reaksiyon (PCR) temelli tanı kitleri yanı sıra farklı firmaların antikor yanıtını ölçen serolojik testleri kullanıma sunulmuştur. İnsanlarda antikor cevabını oluşturan temel proteinler spike ve nükleokapsid proteinleridir. Spike proteini, virüsün akseptör hücre membranı ile reseptör bağlanmasına ve fizyonuna aracılık eder. Bu protein nötralizan antikoru uyaran ana antijendir ve sitotoksik lenfositlerin hedefidir. N proteini, nükleokapsid meydana gelmesi için ribonükleik asid (RNA) genomu ile birleşir, viral RNA sentezinin regülasyonunda rol oynar. N proteinin bazı epitoplarını tanıyan sitotoksik T lenfositleri tanımlanmıştır. SARS-CoV-2' ye karşı oluşan immün yanıt; B ve T hücre aktivasyonunu gerektirir. Bu yanıt sırasında oluşan antikorlar virüsün yapısal proteinlerine bağlanırlar ve virüsü nötürleştirirler. Ayrıca oluşan antikor yanıtı hem korumada hem de immün aracılı yıkımda rol oynamaktadır. Covid 19 enfeksiyonuna karşı erken dönemde N proteinine karşı antikorlar saptanmakta, fakat N proteinine karşı antikorlar S proteinine karşı olanlardan daha erken kaybolmaktadır (burcin 2019). Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi sağlık çalışanlarında SARS-CoV-2 serolojisi 4 ayrı yaygın kullanılan firma kiti kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Yaygın kullanılan firmaların bir kısmı spike bir kısmı ise nükleokapside yönelik antikor düzeyini ölçmekte ölçümlerde bir standardizasyon olmadığı görülmektedir. Amacımız, ölçüm yönteminde standardizasyon olup olmadığı, pozitif ya da negatif ölçümlerde tüm sistemlerde benzer sonuç alınıp alınmadığını araştırmaktır.

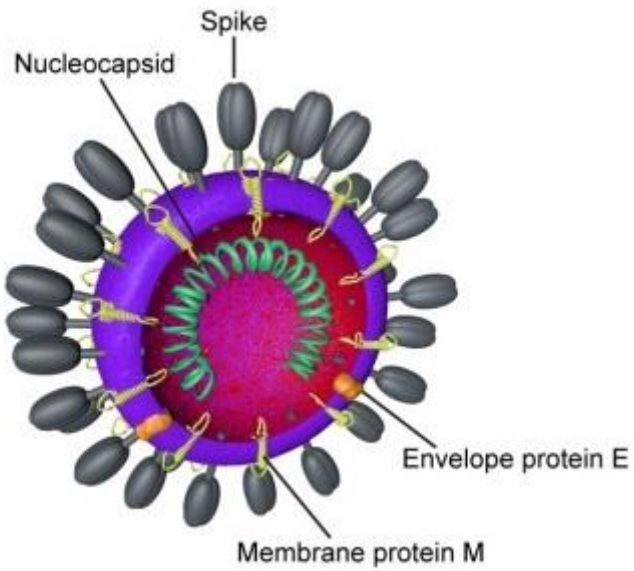
1.1 GENEL BİLGİLER

1.1.1 Koronavirüsler

"Corona", "taç" anlamına gelen Latince bir kelimedir. İki boyutlu transmisyon elektron mikroskobu altında bakıldığında, virüs partiküllerinin taç şeklinde görünmesi nedeniyle koronavirüsler bu ismi almıştır (Shah, Davariya ve ark 2020).

Koronavirüsler, nidovirales sırasına göre coronaviridae ailesine aittir. Koronavirüsler küçük boyutlu olup (65-125 nm çapında) ve nükleik materyal olarak 26 ila 32 kb arasında değişen boyutlarda tek sarmallı bir RNA içerir. Tüm koronavirüsler, viral replikasyon, nükleokapsid ve spike oluşumu için proteinleri kodlayan ORF1 (open reading frame) aşağı akış bölgelerinde spesifik genler içerir. Koronavirüslerin dış yüzeyindeki glikoprotein sivri uçları, virüsün konakçı hücrelere bağlanması ve girişinden sorumludur. Diğer koronavirüsler çoğunlukla aminopeptidazları veya karbonhidratları insan hücrelerine giriş için anahtar reseptör olarak tanır, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ise ekzopeptidazları tanır (Wang, Shi ve ark 2013). Altı koronavirüs türünün insanlarda hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında en yaygın olanları HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoVHKU1 suşları olup tipik olarak yeterli bağışıklığa sahip kişilerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olurlar (Su, Wong ve ark 2016).

İnsanlarda hastalığa neden olan altı koronavirüs türüne ek olarak 2019 yılında Covid-19 hastalığının etkeni olarak ortaya çıkan ve pandemiye neden olan HCoV türü ise önce 2019-nCoV (yeni koronavirüs) olarak adlandırılmıştır. Sonrasında ise bu virüse Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından SARS salgınına ve SARS-CoV' e benzerliğinden ötürü SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2) ismi verilmiştir (Cascella, Rajnik ve ark 2021). Böylece son 20 yılda başrollerini SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin oynadığı üç büyük koronavirüs kaynaklı salgın yaşanmıştır. Yirmi birinci yüzyıla damgasını vuran Covid-19 salgını, üzerinden bir yıldan fazla zaman geçmesine rağmen halen bitmemiş olup, covid-19 virüsü ile ilgili araştırmalar dünya çapında devam etmektedir.



Şekil 1. 1. Coronaviridae yapısı (2019).

1.1.2 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)

SARS-CoV, H5N1 influenza A, H1N1 2009 ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), akut akciğer hasarına ve akciğer yetmezliğine yol açan akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olur ve ölümle sonuçlanır. Çin'in Guangdong eyaletinde 2002 yılında SARS-CoV'un etken olduğu şiddetli bir akut solunum sendromu (SARS) salgınına neden olduğunun saptanmasına değin bu virüslerin yalnızca hayvanları etkilediği düşünülüyordu (Zhong, Zheng ve ark 2003). Hastaların bronkoalveolar sıvılarından saptanan nükleik asitin yeni bir tip betacoronavirüs olduğu belirtildi. The New England Journal of Medicine dergisinde 25 Ocak'ta yayınlanan bir makaleye göre yeni koronavirüsü, insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olarak kabul edildi (Zhu, Zhang ve ark 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu salgın 3 ay içerisinde pandemi olarak ilan edilmiştir.

Hastalığın klasik sunumunda ateş, öksürük ve nefes darlığı görülmektedir. Bununla birlikte üst solunum yolu semptomları, baş ağrısı, yaygın vücut ve kas ağrıları, yorgunluk, ishal, koku ve tat kaybı gibi semptomlarla da sık karşılaşılmaktadır. Özellikle tat ve koku kaybı gibi bazı semptomlar diğer viral hastalıklara göre COVID-19' da daha ön plana çıksa da hastalıkla ilişkili patognomonik bir semptom gösterilememektedir (Struyf, Deeks ve ark 2021).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada COVID-19' da en çok karşılaşılan 16 semptomun prevalansı değerlendirilmiş olup; ateş ortalama %83,3 (%78,4-%87,7) ile en sık görülen semptom olarak öne çıkmıştır. Takip eden semptomlar; öksürük (%60,3 [%54,2-%66,3]) ve yorgunluk (%38,0 [%29,8-%46,5]) idi. Bunları balgam artışı, dispne ve miyalji takip etmiştir. Her birinin tahmini prevalansı sırasıyla %30'un altındaydı (Fu, Wang ve ark 2020).

SARS-CoV-2 tanılı bireylerin büyük çoğunluğu hastalığı hafif semptomlar ile atlatmaktadır. Çin hastalık kontrol ve önleme merkezinin 44.500 vakayı içeren raporunda; hastaların %81'inin hafif semptomlar ile seyrettiği, %14'ünde şiddetli semptomların görüldüğü rapor edilmiştir. Hastaların %5'inde ise hastalık kritik şiddette seyretmiştir. Raporda belirtilen ölüm oranı ise %2,3 idi (Wu ve McGoogan 2020).

1.1.3 Epidemiyoloji

Wuhan'da yapılan epidemiyolojik araştırmalarda; COVID 19'a yakalanan hastaların çoğu deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir pazarda çalışma veya burayı ziyaret öyküsüne sahiptir ve hastalığın hayvan orijinli olduğu bildirilmiştir (Thomas, Baldwin ve ark 2020). Sonrasında bu hastalığın deniz ürünleri tüketenler dışında da ortaya çıktığı görülmüştür. Salgın tüm dünyaya yayılarak, ana bulaş insandan insana şeklinde olmuştur (Kang 2020, Li, Guan ve ark 2020).

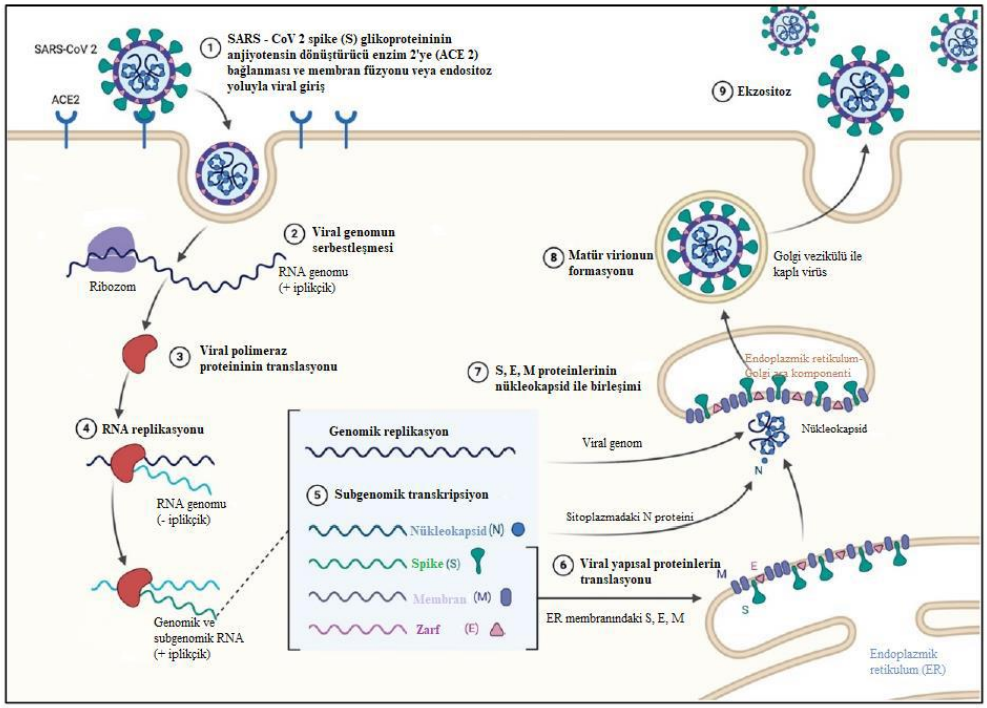
DSÖ tarafından 7 Ocak 2020 tarihinde korona ailesinden yeni bir virüsün insanlarda hastalığa yol açtığı belirtilerek bu virüs tanımlandı ve 12 Ocak'ta virüse 2019-nCoV ismi verildi. Çin' de 10 Ocak'ta 2019-nCoV kaynaklı ilk ölüm açıklandı. Çin dışında ilk teyitli vakalar 12 Ocak'ta Tayland ve Japonya'da tespit edildi. Tespit edilen bu vakaların ortak özellikleri yakın zamanda Wuhan' a seyahat öykülerinin bulunmasıydı. Daha önce virüsün insanlar arası geçtiğine dair bir kanıt bulamayan DSÖ, 20 Ocak'ta yayınladığı bir raporda virüsün insandan insana geçtiğini duyurdu. Dünyanın çeşitli yerlerinden yapılan vaka bildirimlerinin artması üzerine 30 Ocak'ta DSÖ tarafından global acil durum ilan edildi. İlk olarak kamuya duyuran kişi olan Dr. Li Wenliang, salgın hastalıktan dolayı hayatını kaybetti. DSÖ 11 Şubat 2020'de 2019-nCoV'den kaynaklanan hastalığı covid-19 olarak tanımladı. Virüsün SARSCoV' e benzerliğinden dolayı 14 Şubat'ta SARS-CoV-2 olarak isimlendirdi. Tarihler 5 Mart' ı gösterdiğinde salgın artık 84 ülkeye sıçramış

durumdaydı. Olgu sayısı tüm dünyada 95 bini, can kaybı ise 3 bini aşmış vaziyetteydi. Türkiye'de ilk vakaya 11 Mart 2020 tarihinde rastlandı ve DSÖ aynı tarihte Covid-19' u pandemi olarak ilan etti. Türkiye'de laboratuvar teyitli ilk ölüm bildirimi ise 17 Mart 2020 tarihinde yapıldı (Özer ve Suna 2020).

Küresel olarak, 11 Şubat 2021 tarihinde DSÖ' ne 6.512.438 mortalite dahil olmak üzere 611.421.786 doğrulanmış covid-19 olgusu bildirilmiştir (WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2020). Türkiye'deki güncel koronavirüs tablosuna baktığımızda ise toplam vaka sayısı 16.873.793' e, toplam vefat sayısı ise 101.139' a ulaşmıştır.

1.1.4 Patofizyolojisi

SARS-CoV-2 esas olarak kirpikli bronşial epitel hücrelerini ve tip II pnömositleri enfekte eder, burada yüzey reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2), yüzeyinde bulunan S glikoprotein ile bağlanır (Qian, Travanty ve ark 2013, Zhou, Yang ve ark 2020). S glikoproteini S1 ve S2 olmak üzere iki alt ünit içerir. S1, hücresel tropizmi ve konakçı aralığını belirler, hedef hücrelere viral bağlanmayı kolaylaştırır. S2 ise viral ve hücresel membranların fizyonuna aracılık ederek, endositoz yoluyla viral girişi sağlayan bir birimdir. S glikoproteini ACE2' ye bağlandığında, hücre membranıyla ilişkili transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve katepsin molekülleri, trimer S proteininin bölünmesini tetikler (Hoffmann, Kleine-Weber ve ark 2020).



Şekil 1. 2. SARS-CoV 2'nin Yaşam Döngüsü (R. Lu 2020)

Koronavirüsün dokuda meydana getirdiği hasar arttıkça; makrofaj ve granülositler aşırı aktive olmakta ve proinfamatuar sitokinler aşırı üretilmektedir. Buna bağlı olarak MAS (Makrofaj Aktivasyon Sendromu) veya sHLH (sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz) olarak isimlendirilen sitokin fırtınası meydana gelmekte ve hasar gittikçe artmaktadır (George 2014, McGonagle, Sharif ve ark 2020). Sitokin fırtınası, IL-6, IL-1, TNF-α ve interferon dahil olmak üzere farklı pro-inflamatuar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerindeki ani akut artıştan kaynaklanır. Sitokinlerdeki bu artış, makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinin dolaşımdan enfeksiyon bölgesine geçmesine neden olur ve insan dokusu üzerinde, endotelyal hücre-hücre etkileşimlerinin dengesizleşmesinden kaynaklanan yıkıcı etkilere sebep olur. Bu etkiler; kılcal damar hasarı, vasküler bariyer hasarı, yaygın alveolar hasar, çoklu organ yetmezliği ve nihayetinde ölüme kadar gidebilmektedir (Arndt, Young ve ark 2005). Akciğer hasarı, sitokin fırtınasının akut akciğer hasarına veya onun daha şiddetli formu ARDS'ye ilerleyebilen bir sonucudur (Shimizu 2019). Düşük oksijen satürasyon seviyelerine yol açan ARDS, COVID-19'da önemli bir ölüm nedenidir (Chen, Zhou ve ark 2020, Lai, Shih ve ark 2020).

COVID-19' da sHLH' yi andıran sitokin profili (artmış IFN-y, IL-1β, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, makrofaj inflamatuar protein (MIP)-1A, monosit kemoatraktan peptid (MCP)-1, MIP-1B, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur (Huang, Wang ve ark 2020).

COVID-19 hastalarında inflamasyona bağlı akut faz reaktanları artar (Ye, Wang ve ark 2020). Bu artışa, hiperkoagulabilitiye sebep olan trombosit ve fibrinojen seviyeleri artışı da dahildir (bulaşıcı hastalıkların genelinde trombosit artışı bildirilmemiştir) . Çünkü proinflamatuar sitokinler, anormal pıhtı oluşumu ve trombosit hiperaktivasyonunda, ayrıca önemli fizyolojik antikoagülan yolakların işleyişinin bozulmasında kritik rol oynar (Dosquet, Weill ve ark 1995).

Hiperkoagülobiliteye sebep olduğu düşünülen başka bir durum, postmortem incelemelerde COVID-19 hastalarında pulmoner mikrotrombüs oluşumlarının görülmesidir (Marongiu, Grandone ve ark 2020). Bu mikrotrombüslere bağlı bozulan gaz değişiminin tekrar sağlanması için fibrinolitik sistem aktive edilir ve d-dimer gibi fibrin yıkım ürünleri artar (Thachil ve Agarwal 2020). Hastalığın şiddeti arttıkça pulmoner pıhtılaşma sistemi hızlı biçimde aktive olur ve fibrinolitik sistem bu durumu dengeleyemeyecek hale gelir. Tüm bunların sonucunda oksijen gereksinimi artışı, böbrek yetmezliği, intestinal ve serebral iskemi, arteryel ve venöz tromboz, ARDS, dissemine intravasküler koagülopati (DIC) (Yang, Yu ve ark 2020), çoklu organ yetmezliği hatta ölüme kadar giden ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir (Thachil ve Agarwal 2020). Sonuç olarak SARS ve MERS'e benzer şekilde, COVID-19 hastalarında inflamasyon ile ciddi organ hasarı arasında bir bağlantı olduğu aşikardır (Xu, Shi ve ark 2020).

Son vaka çalışmaları, COVID-19 hastalarının akciğer dokusu biyopsilerinde fibrin birikimlerini tanımlamaktadır (Tian, Hu ve ark 2020, Zhang, Zhou ve ark 2020) ve ARDS yaygın olarak bildirilmektedir (Wang, Hu ve ark 2020, Xu, Shi ve ark 2020). COVID-19 pozitif akciğer dokularında, özellikle monositler ve makrofajlarda fibrin, hiyalin membranlar ve pulmoner fibroz oluşumunun yanı sıra, çok sayıda infiltre olan immün hücre varlığı da gösterilmiştir (Xu, Kuang ve ark 2020, Yao, Li ve ark. 2020).

Retiküloendotelyal Sistem (RAS), işlevsel bir SARS-CoV-2 reseptörü olarak işlev gören ACE2 (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) ile COVID-19'da hayati bir rol oynar ve ACE-2' nin downregülasyonu ve anjiyotensin-II'nin daha yüksek ekspresyonu ile sonuçlanır. Anjiyotensin dönüştüren enzim 2, ağırlıklı olarak akciğerin vasküler endotel hücreleri tarafından eksprese edilir ancak aynı zamanda akciğer dışı doku, kalp, sinir sistemi, bağırsak, böbrekler, kan damarları ve hücre yüzeylerindeki kaslarda eksprese edilir ve bu durum, COVID-19 hastalarında gözlenen multiorgan disfonksiyonunu açıklayabilir (Hamming, Timens ve ark 2004).

1.1.5 Covid-19 bulaşma yolları

SARS-CoV-2 virüsünün insanlar arası damlacık yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Ayrıca enfekte bireyin hapşırma veya öksürme ile solunum sisteminden açığa çıkan sekresyonların diğer kişilerin ağız, burun veya göz mukozasına temas etmesinin de kontaminasyonda önemli rol aldığı belirlenmiştir . Çin'de SARS-CoV-2'nin yayılmasına ilişkin yapılan incelemeler hasta ile 1.8 metreden yakın temasta bulunan kişilerin, özellikle de hastanın aile üyelerinin ve hastaya sağlık hizmeti veren sağlık çalışanlarının bulaş açısından öncelikli risk altında olduğunu göstermiştir (Cascella, Rajnik ve ark 2021). Ancak özel görüntüleme yöntemleri ile havadaki partikül hareketlerini inceleyen bazı çalışmalar öksürme, hapşırma ve konuşma sonucu açığa çıkan damlacıkların güvenli olduğu varsayılan 2 metrelik mesafeden çok daha uzaklara yayılabildiğini göstermektedir (Guo, Wang ve ark 2020).

SARS-CoV-2 ile ilgili yapılan deneysel bir çalışma virüsün laboratuvar ortamlarında 3 saat sonra bile havada asılı kalarak yaşayabildiğini göstermiştir (24). Havalandırılmamış kapalı alanlarda bulunan yüksek konsantırasyonlardaki aerosollere maruziyetin de hastalığın bulaşında diğer bir yol olduğu düşünülmektedir (Cascella, Rajnik ve ark 2021). Enfeksiyöz bir aerosol, hastaların kullandığı tuvaletlerde daha yoğun konsantırasyonlarda tespit edilirken, havalandırılmış hasta odalarında nispeten daha az seviyelerdedir. Ayrıca bu aerosoller etkili bir temizlik sonucunda tespit edilemez seviyelere düşürülmüştür. Sonuçta açık hava ve havalandırılmış odaların bulaş riskini azalttığı ve uygun dezenfeksiyon yöntemlerinin SARS-CoV-2 düzeylerini hastalık bulaştıramayacak

seviyelere indirdiği anlaşılmıştır (Liu, Ning ve ark 2020). Covid-19 pandemisi ile birlikte SARS-CoV-2 de dahil solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açan patojenlerin hangi oranlarda aerosol veya damlacık yoluyla bulaşa neden olduğu ile ilgili tartışmalar tekrar gün yüzüne çıkmıştır. Ancak SARS-CoV-2 ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen bu oranlara dair hala bilinmeyen birçok şey vardır (Klompas, Baker ve ark 2020).

1.1.6 Covid-19 Tanısı

Covid-19 hastalığının tanısında temas öyküsü, klinik semptomlar, laboratuvar ve radyolojik bulgular çok önemli bir yere sahiptir. Ancak Covid-19 hastalığının tanısında altın standart tanı yöntemi SARS-CoV-2 virüsüne ait RNA'nın RT-PCR ile gösterilmesidir (Huang, Cheng ve ark 2020). Altın standart tanı yöntemi olmasına karşın viral RNA'nın Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu RT-PCR ile gösterilememesi Covid-19 hastalığını ekarte ettiremez. Çin'de Covid-19 hastalığının tanısında Bilgisayarlı Tomografi (BT)'nin duyarlılığının %97 oranında görüldüğü çalışmada PCR sonuçları negatif olan 413 hastanın 308'inde tipik BT bulguları izlenmiştir. PCR negatif olup BT uyumlu olan 15 hastanın ise tekrarlayan PCR testlerinin pozitifleştiği saptanmıştır (Ai, Yang ve ark 2020).

Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı rehberde;

- Hastadan alınan örneğin çok az olması
- Örneğin hastalığın çok erken ya da çok geç bir döneminde alınması
- Alınan örneğin işlenmesinde ve/veya gönderilmesinde gerekli prosedürlere uyulmaması
- Çeşitli teknik nedenler
- Virüsün vakalarda dalgalı bir dağılım göstermesi

gibi durumların testin negatif çıkmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Üst solunum sisteminden alınan örneklerin negatif geldiği yüksek şüpheli hastalardan mümkün olduğunca alt solunum sisteminden de örnek alınması tavsiye edilmiştir .

Covid-19 hastalığında, serolojik testler, devam eden bir salgının araştırılması veya salgının derecesinin geriye dönük değerlendirilmesi açısından

önemlidir. SARS-CoV-2 antijenini ve antikorunu saptamak üzere kullanılan, ELISA ve CLIA olmak üzere 2 çeşit test bulunmaktadır. Antijen testleri, enfeksiyon sırasında viral bileşenleri belirlerken, antikor testleri daha geç dönemde serumda virüse karşı immün yanıtını gösteren immunglobulin G (IgG) ve immunglobulin M (IgM) antikorlarını saptamaktadır (Patel, Babady ve ark 2020).

1.1.7 Covid-19'un Görüntüleme Bulguları

Covid-19 hastalığının diyagnozunda, yönetiminde ve prognozunda radyolojik görüntülemenin temel bir rolü vardır.

Göğüs Radyografileri

Hastalığın erken evrelerinde oldukça düşük bir duyarlılığa sahip olan akciğer grafisi bu dönemde akciğer tutulumlarını tespit etmede başarısız sayılmaktadır. Enfeksiyonun daha ileri aşamalarında ise birleşme eğilimi gösteren bilateral multifokal alveolar opasiteleri ve plevral efüzyonu saptayabilir (Cascella, Rajnik ve ark 2021).

Bilgisayarlı Tomografi

Pnömoni için standart bir tanı aracı olarak yararlanılan göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT), kolay uygulanabilir olmasından ve hızlı sonuç eldesinden dolayı Covid-19 hastalığının erken teşhisinde ve tedavi takibinde büyük bir öneme sahiptir. Covid-19 pnömonisinin erken evrelerinde bile yüksek duyarlılığa sahip olan göğüs BT, salgının en başından beri tanıda en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi olmuştur. Çin' de 1.014 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada göğüs BT'nin Covid-19 tanısında %25 özgüllüğe ve %97 gibi yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu ve bu oranın revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yönteminin duyarlılığına kıyasla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (Ai, Yang ve ark 2020). Yine yapılan başka bir çalışmada da göğüs BT'nin %97 duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (Caruso, Zerunian ve ark 2020). Çoğunlukla periferik/subplevral yerleşimli, alt ve arka lobların daha fazla tutulduğu, düzensiz dağılıma sahip multifokal bilateral buzlu cam görüntüsü covid-19 pnömonisini düşündüren en yaygın bulgudur (Cascella, Rajnik ve ark 2021).

Akciğer Ultrasonografisi

Ultrasonografi yaygın kullanılmamakla birlikte hasta takibinde, mekanik ventilatör ayarının seçiminde kullanılabilir (Cascella, Rajnik ve ark 2021).

1.1.8 Covid-19'un Laboratuvar Bulguları

Covid-19 ile enfekte hastalarda bazı laboratuvar parametrelerinin mortalite veya kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmektedir. Yapılan bir meta analiz çalışması lenfopeninin artmış mortalite ve yoğun bakım ihtiyacıyla seyreden şiddetli Covid-19 ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Huang ve Pranata 2020). Nötrofil lenfosit oranının prognostik gücü, toplum kökenli pnömonide CRP ve beyaz küre sayısı gibi geleneksel enfeksiyon belirteçlerinden daha yüksektir (Cataudella, Giraffa ve ark 2017). Nötrofil lenfosit oranı yüksek olan Covid-19 hastalarının daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (Ye, Chen ve ark 2020) .

Katılımcı sayısının 383 olduğu retrospektif bir kohort çalışmasında trombositopenisi olan Covid-19 hastalarının mortalite oranlarının trombositopenisi olmayanlara kıyasla üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Liu, Sun ve ark 2020). Bunun sebebinin kemik iliğinin SARS-CoV-2 ile enfekte olması sonucu trombosit sentezinin bozulması, bağışıklık sistemi tarafından trombosit yıkımının artması ve Covid-19 hastalığında artan trombosit agregasyonu ve mikrotrombüsler nedeniyle meydana gelen trombosit tüketimi olarak sayılabilir (Xu, Zhou ve ark 2020).

Çin'de SARS-CoV-2 ile enfekte 112 kanser hastası ve 105 kanser olmayan hastada yapılan retrospektif bir çalışma, kanserden bağımsız kritik Covid-19 hastalarında RBC ve Hb değerlerinin daha düşük seyrettiğini, nötrofil sayısının ve LDH, CK-MB, troponin-ı, prokalsitonin, CRP, IL-6 ve IL-10 seviyelerinin ise daha yüksek seyrettiğini göstermiştir. Kansersiz Covid-19 hastaları ile kıyaslandıklarında ise kanserli hastaların nötrofil sayılarının ve CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kanser hastalarında daha yüksek seyreden nötrofil ve CRP düzeylerinin muhtemelen sitokin fırtınası aracılığıyla hastalık seyrini daha da kötüleştirdiği düşünülmektedir (Zhang, Yu ve ark 2020). Fibrinin hidrolizi sonucu açığa çıkan d-dimer, Covid-19 hastalarında meydana gelen pıhtılaşma bozuklukları ve mikrotrombotik olaylar nedeniyle artmış olarak bulunabilir (Jin, Cai ve ark 2020). D-dimer yüksekliği Covid-19 hastalarında kötü prognostik bir göstergedir

(Huang, Pranata ve ark 2020). Bir akut faz reaktanı olan ferritinin Covid-19 hastalarında artmış yoğun bakım yatışları ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Huang, Pranata ve ark 2020).

Covid-19'da görülen yüksek prokalsitonin değerleri kötü prognostik bir belirteç olmasının yanı sıra bize bakteriyel bir süperenfeksiyonu düşündürebilir (Lippi ve Plebani 2020). Bu da tedaviye antibiyotik ekleme kararını almamızda yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ancak prokalsitonin seviyelerindeki erken yükselmenin kritik hastalık ve ölümle yakından ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmesine rağmen prokalsitonin seviyelerindeki artışın sekonder bakteriyel bir enfeksiyonu mu yoksa Covid-19'da görülen genel bir hiperinflamatuar durumu mu yansıttığı belirsizliğini korumaktadır (Petrilli, Jones ve ark 2020).

1.1.9 Laboratuvar tanısı

Covid-19 laboratuvar tanısında, direkt ve indirekt yöntemler kullanılabilmektedir. Direkt yöntemler, klinik örneklerde doğrudan virüs antijenlerin, partiküllerin veya viral nükleik asitlerin varlığını araştırır. İndirekt yöntemler ise enfeksiyona karşı gelişen serolojik yanıtı tespit eder. Direkt yöntemler daha spesifik tanı sağlarken, indirekt yöntemler hastalığın akut fazından sonra da tespit edilmesine olanak sağlar.

1.1.10 Viral RNA testleri

Salgın koşullarında hastaların hızlı bir şekilde tanımlanması için ucuz, hızlı, güvenilir ve pratik testler gereklidir. PCR, klinik numunelerde 10 kopya/ml gibi minimal düzeydeki virüs miktarlarını bile belirleyebilen, yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarına sahip, makul maliyetlerde ve kısa sürede sonuç veren bir tekniktir. Bu nedenle, SARS CoV-2 tanısında en yaygın kullanılan yöntem gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) ile nükleik asit amplifikasyon yöntemidir. RT-qPCR için kullanılan moleküler hedefler, genetik olarak yüksek korunmuş bölgeler olan ORF1, N, S, E ve RNA bağımlı RNA polimeraz proteinlerini kodlayan genlerdi . Çoğu test, tanı için iki viral hedef bölge kullanmaktadır. Ancak reaktif yetersizliği durumunda valide edilmiş testlerde ve salgın durumunda tek hedef bölge için primer setinin kullanımı da önerilmiştir . Kurum içi geliştirilen testlere ek olarak, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)

tarafından birçok moleküler test kiti onaylanarak, SARS CoV-2 RNA genomunun tespiti için acil kullanım onayı almıştır .

RT-qPCR testinin enfeksiyonun erken evresinde, hastalığın inkübasyon döneminde ve semptomlar ortadan kalktıktan sonra bile pozitif vakaları tanımlayabilmesi bu yöntemi serolojik yöntemlerden daha üstün kılmıştır (Wölfel, Corman ve ark 2020). Ancak yöntemin başarısı öncelikle toplanan örnekte viral RNA varlığına bağlıdır. Virüsün insan vücudundaki kinetiğine ve saçılımına bakıldığında önce orofarenks ve nazofarenkste bulunduğu daha sonra alt solunum yollarına yerleştiği görülmektedir. Bu olgularda örneğin alınma zamanı testin duyarlılığını etkilemektedir. Bu nedenle de, kullanılan bu testlerin gerçek klinik duyarlılığı bilinmemektedir Analitik sensitivite ve spesifitesi yüksek olan SARS CoV-2 RT-PCR testi, hastalığın klinik evresine, örneğin yeri ve alınma zamanına, örnek toplama tekniği ve transport şekline bağlı olarak olduğundan düşük klinik sensitivite ve spesifite gösterebilmektedir. Virüste meydana gelen mutasyonlar da primer bağlanma bölgelerinde değişikliğe neden olarak yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir. Bu nedenle negatif bir test sonucu, bireyin enfekte olmadığını göstermez. Test pozitif ise, sonuç muhtemelen doğrudur, ancak nadiren de olsa test sürecinde meydana gelecek kontaminasyonlar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Ayrıca, viral RNA varlığı, her zaman enfeksiyöz virüs varlığını göstermez. Bu nedenle viral RNA saptanması, virüsün o hastadan başkasına bulaşabileceği anlamına gelmez. Bununla birlikte, bu testler, akut hastalık durumunda etkeni gösteren en iyi testlerdendir. Testin doğruluğunun numunenin kalitesinden etkilendiğini bilmek ve numunenin uygun ve güvenli bir şekilde elde edilmesi önemlidir (Altındiş ve Toptan 2020).

1.1.11 Serolojik testler

Serolojik yöntemler; tanı, temas izleme, sürü bağışıklığı değerlendirmesi ve aşı etkinliği değerlendirilmesi amacı ile giderek daha fazla oranda kullanılmaktadır. Seroepidemiyolojik çalışmalar, salgının antikor tespiti yoluyla atak oranını veya ilerleyişini belirlemek için retrospektif değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır. Bu çalışmalar, sağlık yetkililerine ve hükümetlere, mevcut pandemi sırasında halk sağlığı önlemlerinin uygulanmasıyla ilgili sağlıklı kararlar almalarına katkı sağlamaktadır (da Silva, Silva ve ark 2020). Ayrıca, serolojik testler RT-qPCR ile

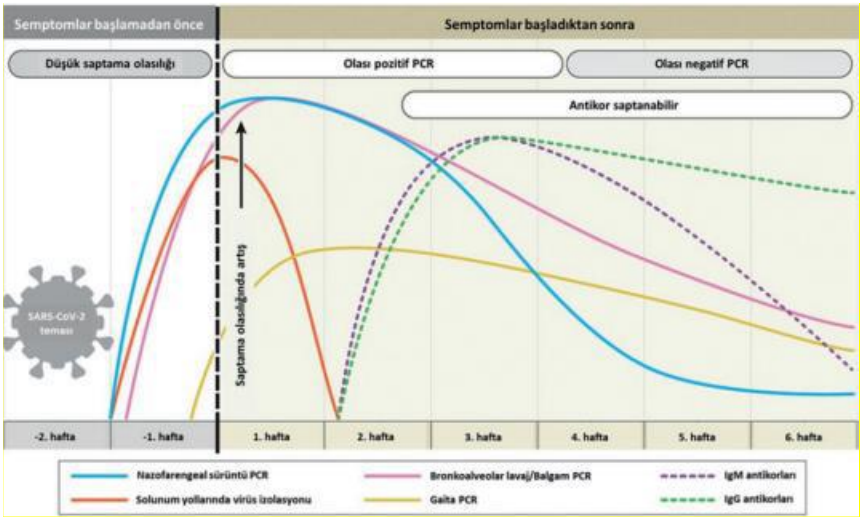
negatif sonuç alındığı halde güçlü bir COVID-19 enfeksiyonu şüphesi olan hastaların tanısında yararlı olabilmektedir (Long, Xu ve ark 2020). Bu durumda, akut ve konvelesan dönemde alınan çift serum örnekleri tanısal değere sahip olmaktadır (da Silva, Silva ve ark 2020).

SARS CoV-2 tanısı için geçen birkaç ayda içerisinde, enzime bağlı immünosorbent testleri (ELISA), immünofloresans testleri (IFA), kemilüminesans enzim immuno testler (CLIA) ve lateral flow testleri (LFA) olmak üzere çeşitli serolojik testler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden ELISA, CLIA ve LFA, COVID-19' lu hasta örneklerinin birinci basamak taraması için kullanılmaktadır. Serolojik testlerin çoğu, yüksek antijenik yapıları nedeniyle virüsün nükleokapsid proteini (N), spike proteini (S) veya reseptör bağlanma bölgesine (RBD) karşı geliştirilmektedir (Crawford, Eguia ve ark 2020, Tang, Schmitz ve ark 2020, Walsh, Jordan ve ark 2020).

Diğer yandan, serolojik testler ile hastalığın akut fazında yanlış negatif sonuçlar alınabileceği unutulmamalıdır. Serolojik testler çalışılırken semptomların başlangıcından itibaren örnek alma süresi dikkate alınmalıdır. Yanlış negatif sonuçlar, bir kişinin enfekte olmadığına dair yanlış varsayıma yol açarak hastalığın kontrol altına alınmasında engel oluşturabilir. Çoğu hastada enfeksiyondan sonraki ikinci haftada serokonversiyon geliştiğinden, hastalığın ilk 14 günü boyunca elde edilen negatif serolojik test sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır (Zhao, Yuan ve ark 2020). Antikorların bir alt grubu olan nötralize edici antikorlar (NAb'ler) enfeksiyonunun başlaması ve yayılımının önlenmesinde etkili antikorlardır. Enfeksiyon veya aşılama yoluyla indüklenen virüse özgü NAb'ler, viral enfeksiyonu bloke etme yeteneğine sahiptir. SARS CoV-2 S proteini hücre yüzey reseptörüne bağlanarak virüsün hücre içine geçişini sağlar. S proteinine karşı oluşan NAb'ler virüs-hücre yüzey reseptörü etkileşimini bloke ederek virüsün hedef hücrelere tutunmasını, hücre içine girişini ve enfeksiyonun yayılımını engeller. NAb'ler, virüs nötralizasyon testleri (VNT) ile saptanmaktadır. Bu testler, hasta serumunda bulunan özgül antikorların virüsü bloke etmesi ve hücre kültüründe sitopatik etki oluşumunun engellenmesi prensibine dayanmaktadır. Enfeksiyöz SARS-CoV-2 virüsü ile çalışıldığından BSL3 laboratuvarlar ve deneyimli personel gereklidir. Bu nedenle yüksek güvenlik önlemleri gerektirmesi ve zaman uzaması

nedeniyle rutin kullanımda uygulanması zordur (Bewley, Coombes ve ark 2021). Psödovirus nötralizasyon testlerinde ise enfeksiyöz SARS CoV-2 virüsü yerine S proteini içeren rekombinant psödovirüsler kullanılmaktadır. Rekombinanat proteinlerin kullanılması nedeni ile BSL 2 laboratuvarlarda çalışılabilmesi test için avantaj oluşturmaktadır. Testte en çok kullanılan psödovirüsler, veziküler stomatit virüsü ve retrovirüslerdir. Seyreltilmiş hasta serumu ve rekombinant psödovirüsler hücre kültürüne inoküle edilir. İnkübasyon sonrasında sitopatik etkilerin görülmemesi nötralizan antikor varlığını gösterir. Temsili virüs nötralizasyon testi [Surrogate virus neutralization test (sVNT)] ELISA mikro kuyucuklarında gerçekleşir. Testin prensibi RBD'nin rekombinant ACE 2' ye spesifik bağlanmasına ve bu bağlanmanın RBD' ye özgü serum antikorları tarafından bloke edilmesine dayanır. Plak tabanı rekombinant RBD antijeni ile kaplanmıştır. Kuyucuklara önce hasta serumu ardından işaretli ACE-2 eklenir. RBD'ye özgü serum antikorları varlığında antikorlarla kaplanmış RBD'nin ACE-2' ye bağlanması önlenir. Böylece, substrat ilavesi sonrasında renk değişikliği olmaz. Renk değişikliğinin olmaması sNAb varlığı gösterir. Bu testler, enfeksiyöz virüs varlığına veya hücre kültürüne ihtiyaç duyulmaması, BSL 2 laboratuvarlarda çalışılabilmesi ve 1-2 saat gibi kısa sürelerde sonuç alınabilmesi ile rutinde kullanılmaya adaydır (Dinç F , Embregts, Verstrepen ve ark 2021).

SARS CoV-2 tanısında kullanılan temel yöntemler ve etkin kullanılabileceği dönemler Şekil 1.3'te sunulmuştur.



Şekil 1. 3. SARS CoV-2 tanısında temel yöntemler ve etkin kullanılabileceği dönemler (Şirin, Çetin ve ark 2021).

1.1.12 Antijen testleri

Antijen tespit testleri, tanıda kullanılabilecek bir diğer alternatif testlerdir. Antijen saptama deneyleri, biyolojik numunelerdeki viral partikülleri hedef çoğaltma basamağı olmadan doğrudan tespit etmek için geliştirilmiştir. Hedef çoğaltma basamağı olmadığı için duyarlılıkları NAAT yöntemlerine göre daha düşüktür. Ancak, viral yükün yüksek olduğu erken hastalık dönemde kullanılmaları ile yüksek duyarlılık sağlanabilmektedir. CDC, SARS CoV-2 antijen testlerini yüksek özgüllükte ve orta duyarlılıkta testler olarak değerlendirmiştir (Dinç F). Şuanda tanı algoritmasına girmiş bir antijen testi bulunmamaktadır. Ancak PCR test kapasitesinin düşük olduğu ya da PCR test imkânlarının bulunmadığı durumlarda hızlı bir ön tanı testi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Örneğin alınma evresi, kalitesi ve viral yük antijen testlerinde yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Klinik şüphe varlığında negatif antijen test sonucu alınmışsa mutlaka PCR testinin yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, diğer solunumsal korona virüslerle çapraz reaksiyon sonucu yanlış pozitif sonuçlar da alınabilmekte, bu durumda da sonuçların PCR testleri ile doğrulanması gerekmektedir.

1.1.13 Covid-19 Tedavisi

Covid-19 hastalığının tedavisinde etkinlik ve güvenilirlik açısından kanıtlanan spesifik bir yöntem henüz mevcut değildir. Ancak bu süreçte daha önce Covid-19 dışında diğer bazı hastalıkların tedavisi için kullanılan, ruhsatlı ve güvenilir olduğu gösterilmiş, invitro olarak da SARS-CoV-2’ ye karşı efektif olduğu belirlenen çeşitli birçok ilaç kullanılmıştır .

Tedavi daha çok semptomlara yönelik olup solunum sıkıntısında ilk uygulanacak olan oksijen tedavisidir. Oksijen tedavisine yanıt alınamayan dirençli solunum sıkıntısı olan hastalarda noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı doğabilir. Komplike Covid-19 vakalarında veya düzeltilemeyen ağır klinik tablolarda hastaların yoğun bakımda takip edilmeleri gerekebilmektedir .

Covid-19 tedavisi için Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı rehberde;

- Solunum sıkıntılı
- Solunum sayısı 30/dk veya daha fazla olan
- PaO2/FiO2 oranı 300 den düşük olan
- Takiplerinde oksijen ihtiyaçlarında artış olan
- 5 L/dk oksijen verilmesine rağmen SpO2<%90 veya PaO2<70 mmHg olan
- Tansiyonları düşük seyreden
- Akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, akut böbrek hasarı, konfüzyon
- Akut organ disfonksiyonu gelişimi olan
- İmmünsüpresyonu olan
- Troponin değerleri yüksek olan
- Aritmili
- Laktat değerleri 2 mmol' den fazla olan
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmaratus gibi cilt bozukluklarının varlığı olan hastaların yoğun bakım ihtiyaçları açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir .

Çalışmamızın amacı, aşı ile sağlık çalışanlarda gelişen antikor cevabının rutin pratikte kullanılan 4 farklı kit kullanarak araştırılmasıdır. Bu çalışmada gelişen antikor cevabının farklı üreticilere ait kitlerde nasıl cevap verdiği verilen immün yanıtın kitler arasındaki uyumluluk incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1 Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

2.1.1 Cihazlar

- Abbott Architect i2000 Otoanalizörü (Abbott Diagnostics, USA)
- Siemens Advia Centaur XP Otoanalizörü (Siemens Diagnostics, Almanya)
- Maglumi 4000 Plus (Snibe Diagnostics Shenzhen, P.R. Çin)
- Beckman Coulter ACCESS (Beckman Coulter Inc., USA)
- Santrifüj cihazı (Beckman Coulter Allegra x-2212)
- SIGMA 3K30 (Osterode, Almanya)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Almanya)
- Sanyo MDF-U537 Biomedikal Dondurucu (Qingdao, 266109, P.R. Çin)

2.1.2 Kimyasallar ve Malzemeler

- Eppendorf® Safe-Lock mikrosantrifüj tüpleri (Sigma Aldrich, CAS Number: T9661)
- SARS-CoV-2 IgG II Quant Test Kiti (Abbott Diagnostics, REF Number: 6S60-22-6S60-32)
- MAGLUMI 2019-nCoV IgG Test kiti (Snibe Diagnostics, REF Number: 130219015M)
- ADVIA Centaur SARS-CoV-2 IgG Test Kiti (Siemens Diagnostics, REF Number: 11206992)
- ACCESS SARS-CoV-2 IgG Test kiti (Beckman Coulter, REF Number: 69057)

2.2 YÖNTEM

2.2.1 Örnek Toplama

Prospektif kontrollü şekilde yürütülen çalışma için, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi bölgesel Etik Kurulundan onay alındı (No:2021/167). Etik onay alındıktan sonra araştırmaya Selçuk Üniversitesinde olan gönüllü 120 gönüllü sağlık çalışanı dahil edildi. Çalışmaya alınan katılımcılardan Nisan 2021-Mayıs 2021 de serum örnekleri için kan alımı yapıldı ve kan alımı öncesinde kısaca enfeksiyon ile ilgili bilgiler içeren bir belge doldurmaları istendi (Ek-1). Çalışmaya dahil edilecek tüm katılımcılardan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" alındı. Çalışmaya katılan tüm olguların cinsiyet, yaş, aşı olup olmadığı, ilk ve son aşı doz tarihleri, COVİD 19 enfeksiyonu geçirip geçirmediği, geçirdi ise hastalığın geçirilme zamanı, ek hastalık bulunup bulunmadığı, sigara, alkol kullanımı ile ilgili bilgiler kayıt altına alındı. Tarih itibari ile aşı olanlar Synovac aşısı ile aşılanmışlardı ve 2 doz tamamlandıktan en az 1 ay sonrasında örnekler toplandı.

2.2.2 Serum Ayrıştırma ve Saklama

Toplanan kanlardan serum ayrıştırması için santrifügasyon işlemi Beckman Coulter Allegra x-2212 Beckman Coulter Allegra x-2212 (Beckman Coulter Inc., ABD) ve SIGMA 3K30 (Osterode, Almanya) santrifüjlerinde 4100 g' de 22 °C' de 10 dakika çevrilerek ile yapılıp serumlar elde edilmiştir. Elde edilen serumlar -80 °C' de dondurularak çalışma gününe kadar saklanmıştır.

2.2.3 SARS-COV2 Antikor Analizleri

Gönüllü sağlık çalışanından alınan numuneler kalibrasyon ve kontrol verildikten sonra Abbott Architect i 2000, Siemens Advia Centaur XP, Maglumi 4000 Plus ve Beckman Coulter Access immünassay analizörlerinde çalışılmıştır. Abbott Architect cihazında kemiluminesans mikropartikül immunoassay (CMIA) yöntemiyle Nükleokapsid proteinine karşı oluşan Ig G (100 test düzeylerine; Siemens Advia Centaur cihazında kemilüminesans immünassay (CLIA) yöntemiyle spike proteinine karşı oluşan Ig G düzeylerine; Maglumi cihazında CLIA yöntemiyle hem spike hemde nükleokapsid proteinine karşı oluşan Ig G düzeylerine ve son olarak Beckman Coulter cihazında CLIA yöntemiyle spike proteinine karşı oluşan Ig G düzeylerine bakıldı. Otoanalizör cihazlarda kullanılan kitler ve diğer sarflar için gerekli bütçe Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje (BAP)

desteği ile karşılandı. Sonuçların birbirleriyle olan ilişkileri, nükleokapsid veya spike proteinlerine karşı oluşan antikor düzeyleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant (CMIA)

Bu yöntemde insan serumu ve plazmasında SARS-CoV-2 virüsüne karşı IgG antikorlarının kalitatif tayini amaçlı otomatik, iki adımlı bir immünolojik tetkiktir ve kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) teknolojisini kullanmaktadır. Test prospektüsüne uygun şekilde yapılan analizin açıklaması aşağıdaki şekilde tarif edilmektedir. Kitlerin rutin kullanımı için gerekli olan kalibrasyon ve kalite kontrol aşamalarından sonra katılımcı numuneleri analiz edildi. Numuneler, SARS-CoV-2 antijen kaplı paramanyetik mikropartiküller ve tetkik dilüenti birleştirildi ve inkübe edildi. Numunede bulunan SARSCoV-2 IgG antikorları SARS-CoV-2 antijen kaplı mikropartiküllere bağlandı. Karışım kullanılan kitin yıkama solüsyonu ile yıkandı. Bir reaksiyon karışımı oluşturmak için Anti-insan IgG akridinyum işaretli konjugat eklendi ve inkübe edildi. Bir yıkama döngüsünden sonra, Pre-Trigger ve Trigger Çözeltileri eklendi. Oluşan kemilüminesan reaksiyon bağıl ışık birimi (RLU'lar relative light unit) olarak ölçüldü. Numunedeki SARS-COV-2'ye karşı IgG antikorlarının miktarı ile optik sistemi tarafından saptanan RLU'lar arasında doğrusal ilişki vardır. Bu ilişki hesaplanan Endekse (S/C) yansıtılırak kayda alındı.

Numunedeki SARS-COV-2'ye karşı IgG antikorlarının yokluğu veya varlığı reaksiyondaki kemilüminesan RLU kalibratör RLU' su ile karşılaştırılarak belirlendi.

Siemens Advia Centaur XP/XPT SARS-CoV-2 IgG (CLIA)

ADVIA Centaur COV2T testi, antijenlerin hasta örneğinde bulunan antikorlar tarafından köprülendiği, akridinyum ester kemilüminesan teknolojisinden yararlanan, tam otomatik, tek basamaklı bir antijen sandviç immünotesttir. Test prospektüsünde analizin açıklaması aşağıdaki şekilde tarif edilmektedir. Kitlerin rutin kullanımı için gerekli olan kalibrasyon ve kalite kontrol aşamalarından sonra katılımcı numuneleri analiz edildi. Katı Faz, streptavidin kaplı mikropartiküllerin ve biyotinlenmiş SARS-CoV-2 rekombinant antijenlerinin önceden oluşturulmuş

bir kompleksini içermektedir. Bu reaktif, hasta örneğindeki anti-SARS-CoV-2 antikorlarını yakalamakta kullanılır. Lite 3eBktifi, Katı Faza bağlı anti-SARS-CoV-2 antikorlarının saptanması için kullanılan akridinyum ester etiketli SARS-CoV-2 rekombinant antijenleri içerir. Hasta örneğinde bulunan SARS-CoV-2 antikor miktarı ile sistem tarafından saptanan bağıl ışık birimi (RLU) miktarı arasında doğrudan ilişki mevcuttur. Reaktif veya reaktif olmayan sonuçlar, kalibratörler kullanılarak belirlenen İndeks Değerine göre tüm hasta serumları tespit edildi.

MAGLUMI 2019-nCoV IgG (CLIA)

MAGLUMI 2019-nCoV IgG (CLIA) testi, indirek bir kemilüminesans immünolojik testidir. Kitlerin rutin kullanımı için gerekli olan kalibrasyon ve kalite kontrol aşamalarından sonra katılımcı numuneleri analiz edildi. Test prospektüsünde analizin açıklaması aşağıdaki şekilde tarif edilmektedir. 2019-nCoV rekombinant antijeni ile kaplanmış önceden seyreltilmiş numune, tampon ve manyetik mikro boncuklar iyice karıştırıldı ve inkübe ederek bağışıklık kompleksleri oluşturuldu. Manyetik alanda çökeltmeden sonra süpernatantı boşaltıldı ve bir yıkama döngüsü gerçekleştirdi. Daha sonra anti-insan ımmunglobulin G (IgG) antikoru ile etiketlenmiş ABEI, Tris-HCl tamponu, Fare IgG, Keçi IgG ile etiketlenmiş anti-insan IgG antikoru ve Bovin Serum Albumin (BSA), Sodyum Azid (NaN3) (<0,01%) eklendi ve kompleksler oluşturmak için inkübe edildi. Manyetik alanda çökeltmeden sonra süpernatantı boşaltıldı ve başka bir yıkama döngüsü gerçekleştirildi. Ardından, bir kemilüminesan reaksiyonu başlatıldı. Işık sinyali bir fotoçoğaltıcı tarafından ölçüldü. Örnekte bulunan 2019-nCoV IgG konsantrasyonuyla orantılı olan ışık birimleri (RLU' lar) olarak sonuçlar gözlemlendi ve analiz sonuçları kayda alınarak ileri istatistiksel analiz için hazırlandı.

Beckman Coulter ACCESS SARS-CoV-2 IgG II (CMIA)

Access SARS-CoV-2 IgG II testi, iki adımlı bir enzim immünoanalizidir. Kitlerin rutin kullanımı için gerekli olan kalibrasyon ve kalite kontrol aşamalarından sonra katılımcı numuneleri analiz edildi. Test prospektüsünde analizin açıklaması aşağıdaki şekilde tarif edilmektedir. S1 proteininin reseptör bağlanma alanı (RBD) için spesifik rekombinant SARS-CoV-2 proteini ile

kaplanmış paramanyetik partikülleri ve tamponu içeren reaksiyon küvetine bir örnek eklendi. İnkübasyondan sonra katı faza bağlı materyaller manyetik alanda tutuldu, bağlı olmayan materyaller yıkanıp temizlendi. Monoklonal anti-insan IgG alkalin fosfataz konjugatı eklendikten sonra konjugat, partiküllerde yakalanan IgG antikorlarına bağlandı. İkinci bir ayırma ve yıkama adımı, bağlanmamış yada nonspesifik bağ yapmış olan konjugatlar uzaklaştırıldı. Kemilüminesan substrat küvete eklendi ve reaksiyon ile üretilen ışık bir lüminometre ile ölçüldü. Işık üretimi, örnekteki SARS-CoV-2 IgG antikoru konsantrasyonuyla doğrusal orantılıdır. Örnekteki analit miktarı da çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden belirlendi.

2.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum, median olarak verildi. Çalışmada kullanılan sayısal değişkenler normal dağılıma uygunluk yönünden Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile incelendi ve bazı değişkenler dışında tüm değişkenlerin normal dağılıma sahip olmadığı görüldü. Buna göre bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Man Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 43 kadın, 77 erkek olmak üzere toplam 120 sağlık çalışanı dahil edildi. Sağlık çalışanlarının (120/116) % 96.67' sinde aşı öyküsü mevcuttur. Sağlık çalışanlarına ilişkin demografik özellikler Tablo 3.1' de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Sağlık Çalışanlarına İlişkin Demografik Özellikler.

	KADIN(n=43)	ERKEK (n=77)
Aşı öyküsü		
VAR	41	75
YOK	2	2
Covid enfeksiyon öyküsü		
VAR	8	16
YOK	35	61
Kronik hastalık öyküsü		
VAR	20	28
YOK	23	49
Sigara kullanımı		
VAR	10	21
YOK	33	56
Alkol kullanımı		
VAR	4	5
YOK	39	72
İlaç kullanımı		
VAR	16	17
YOK	27	60
1.Doz komplikasyon		
VAR	2	9
YOK	39	66
2.Doz komplikasyon		
VAR	11	11
YOK	30	64

Sağlık çalışanlarından alınan 120 kan örneğinin dört cihazda otomatik analiziyle elde edilen antikor sonuçları karşılaştırılmıştır. Ölçülen antikor değerlerinin Abbott, Beckman, Maglumi ve Siemens üreticilerine göre ortalama değerleri, standart sapmaları medyanları, minumum ve maksimum değerleri Tablo 3.2' de görülmektedir. Çalışılan 4 üreticide (Abbott, Beckman, Siemens ve Maglumi) sonuçlar Cut off Index (COI) biriminde verilmiştir.

Tablo 3. 2. Antikor Değerlerinin Üreticilere Göre COI biriminde Değerlendirilmesi

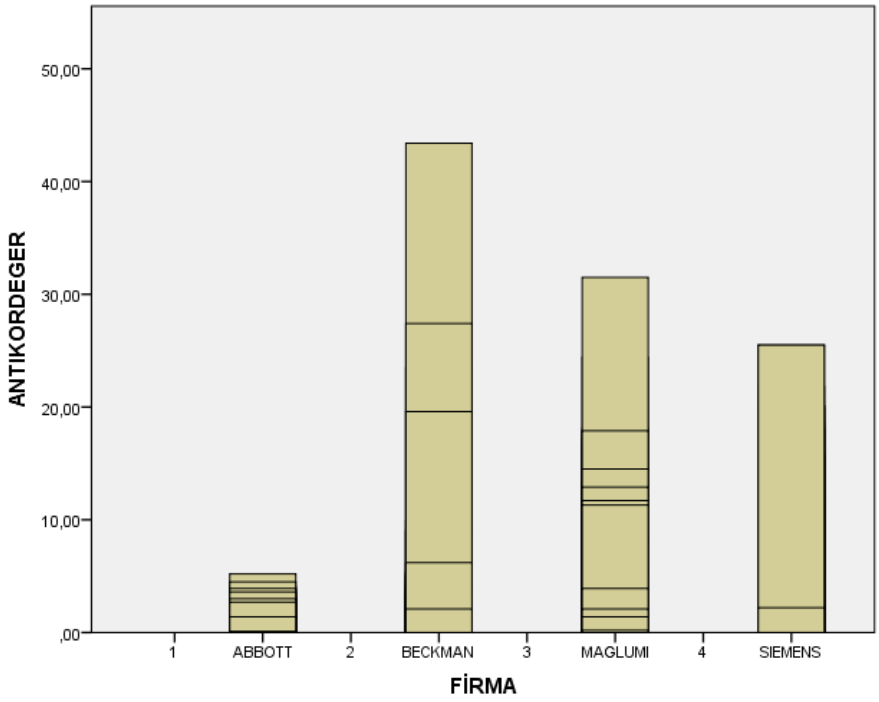
Üretici	Ortalama	N	Standart Sapma	Medyan	Minumum	Maximum	Std.Error of mean	Birim
ABBOTT	1,1467	120	1,10924	0,900	0,10	5,20	0,101126	COI
BECKMAN	3,1652	120	6,30755	1,8500	0,02	43,40	0,48451	COI
MAGLUMI	4,2058	120	5,64539	1,4500	0,20	31,50	0,51535	COI
SIEMENS	5,6893	120	5,66084	3,4500	0,01	25,50	0,51676	COI
TOTAL	3,5518	120	5,09129	1,7000	0,01	43,40	0,23238	

Ayrıca Tablo 3.3' te üreticilerin sağlık çalışanlarından alınan 120 kan örneğinin dört cihazda otomatik analiziyle elde edilen antikor sonuçları, üreticilerin referans aralıkları, minumum-maksimum değerleri, standart sapmaları ve ortalamaları, medyan değerleri ve ölçülen birimleri (AU/ml) verilmiştir. Ölçülen antikor değerlerinin Siemens ve Beckman üreticilerinde ortalamaların daha yüksek, Abbott ve Maglumi üreticilerinde daha düşük görülmektedir.

Tablo 3. 3. Antikor Değerlerinin Üreticilere Göre AU/mL biriminde Değerlendirilmesi

Üretici	Ortalama	N	Standart Sapma	Medyan	Referans Aralığı	Minumum	Maximum	Birim
ABBOTT	1,71	120	1,67	1,3	0-1,5	0,1	7,8	AU/mL
BECKMAN	31,68	120	38,14	17,5	0-10	0,2	>434	AU/mL
MAGLUMI	4,21	120	5,64	1,45	0-1	0,2	31,5	AU/mL
SIEMENS	56,91	120	56,82	34,5	0-10	0,5	255,4	AU/mL

Ayrıca, antikor oranlarının firmalara göre dağılımı **Şekil 3.1** 'de gösterilmektedir.



Şekil 3. 1. Antikor Oranları Ve Firmalara Göre Değerlendirilmesi

120 hastanın üreticilere göre pozitiflik-negatiflik oranları Tablo 3.4' te verilmiştir. 48 katılımcı sonucu 4 üreticide pozitif bulurken; 19 katılımcı sonucu 3 üreticide pozitif 1 üreticide negatif; 29 katılımcının sonucu 2 üreticide pozitif, 2 üreticide negatif; 16 katılımcının sonucu 3 üreticide negatif, 1 üreticide pozitif ve 8 katılımcının sonucu da 4 üreticide negatif bulunmuştur.

Üreticileri kendi aralarında kıyasladığımızda, Abbott üreticisinde sonucu pozitif gelen katılımcı sayılarını diğer üreticilerle (Beckman, Maglumi, Siemens) kıyasladığımızda anlamlı şekilde fark tespit edilmiştir ($p<0,0001$) .

Beckman ve Maglumi üreticileri pozitif çıkan katılımcı sayısı açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,37$). Beckman ve Siemens üreticileri kıyaslandığında Beckman cihazının verdiği pozitif sonuç sayısı, Siemens üreticisine göre anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p<0,0001$).

Maglumi ve Siemens üreticileri kıyaslandığında Siemens üreticisinin verdiği pozitif sonuç sayısı, Maglumi üreticisine göre anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p<0,0001$). Katılımcıların pozitiflik oranlarına baktığımızda Beckman üreticisinde çıkan birçok katılımcının Maglumi üreticisinde de pozitif çıktığı tespit edilirken

(p<0,0001); Abbott ve Siemens üreticilerinin verdiği sonuçların aynı hastalarda birbirine yakın değer verdikleri tespit edildi (p>0,0001).

Tablo 3. 4. *Üreticilerin Negatiflik /Pozitiflik Oranları*

ÜRETİCİLER	TOTAL HASTA	POZİTİF-NEGATİF SAYILARI	POZİTİF-NEGATİF ORANLARI
ABBOTT	120	53 Pozitif 67 Negatif	%44,17 pozitif %55,83 negatif
BECKMAN	120	97 Pozitif 23 Negatif	%80,83 pozitif %19,17 negatif
MAGLUMI	120	66 Pozitif 54 Negatif	%55 pozitif %45 negatif
SIEMENS	120	106 Pozitif 14 Negatif	% 88,33 pozitif %11,67 negatif

Dört üreticinin de pozitif sonuç verdiği toplam 48 katılımcıdan 28' si; hastalık geçirmediği immünizasyonun aşı ile olduğu anlaşılmaktadır. Bir katılımcının ise hem aşı olduğu hem de hastalık geçirdiği tespit edildi. Kalan 19 katılımcının ise hem hastalık geçirdiği hem de immünizasyonun aşı ile olduğu anlaşılmaktadır.

Dört üreticinin pozitif verdiği 48 katılımcıdan 10 bireyin sigara kullanıcısı olduğu ve bu katılımcıların ilk ve ikinci doz aşı olduktan sonra komplikasyon geçirdiği tespit edilmiştir. Kalan 38 katılımcının sigara öyküsü bulunmadığı ve bu katılımcılarda ilk doz aşı olduktan sonra komplikasyon gelişmeyip, ikinci doz aşı olduktan sonra katılımcılarda komplikasyon gelişmiştir.

48 katılımcının 12 bireyin kronik hastalığı pozitifliği saptanıp, hastaların geçmişinde ilaç öyküsü bulunduğu bu bireylerin ilk ve ikinci doz aşı olduktan sonra komplikasyon geçirdikleri görülmüştür.

Aşı olan 120 sağlık çalışanlarının aşıya verdikleri cevapta cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 3.5) .

Çalışmada dört katılımcının aşı olmadığı öğrenildi. Bu katılımcıların ikisi hastalığı geçirmiş ve antikor sonuçları dört üreticide de pozitif olarak bulundu. Aşı olmayıp hastalığı geçirmeyen hastalardan birisinin sonuçları dört üreticide de negatif olarak bulunurken, diğer hasta Abbott ve Beckman üreticilerinde negatif, Maglumi ve Siemens üreticilerinde pozitif sonuca sahip olarak bulundu.

Tablo 3. 5. Cinsiyet açısından 4 üreticinin ortalama antikor değerleri

Cinsiyet	Maglumi(Min-Max)	Beckman(Min-Max)	Abbott(Min-Max)	Siemens(Min-Max)
Kadın	0,20-31,50	0,00-89,10	0,10-6,80	0,50-255,40
Erkek	0,20-24,40	0,20-273,60	0,10-7,80	0,60-271,70
Toplam	0,20-31,50	0,20-273,60	0,107,80	0,50-255,40
P değeri	0,939	0,818	0,902	0,180

Maglumi, Beckman, Abbott ve Siemens ' ten elde edilen antikor sonuçları ve yaş arasında yapılan korelasyon testinin sonuçları (Sırasıyla (r=-0,242 p=0,008), (r=-0,09, p=0,292), (r=-0,275, p=0,002) ve r=-0,298, p=0,001) olarak bulunmuştur. Maglumi, Abbott ve Siemens üreticilerinde yaş ve antikor sonuçları arasında zayıf negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak genç hastaların daha yüksek antikor geliştirdiği tespit edilmiştir.

4.TARTIŞMA

Çin'in Wuhan şehrinde Aralık 2019' da görülen pnömoni olgularında etkenin yeni tip bir koronavirüs (2019-nCoV) olduğu, 07/01/2020 tarihinde açıklanmıştır (Dinç, Appak ve ark 2021). Antijen testleri, moleküler testlerin yapılamadığı durumlarda, virüs miktarının dolayısı ile virüs antijenlerinin yüksek miktarda bulunduğu enfeksiyonun erken döneminde tanıya yardımcı olarak kullanılabilmektedir . Covid- 19' un viral kökenli olmasından dolayı en etkin tedavi yönteminin korunma olduğu, bunun içinde önlem amacıyla aşı olmanın gerekli olduğu görülmektedir. Hastalığın geçirilmesi (süreci) ve kazanılmış bağışıklığın gösterilebilmesi hastalığın prognozu ve klinik değerlendirmeler açısından önemlidir. Kazanılmış bağışıklığın en önemli göstergesi T-Cell immünite olmakla beraber gerek yöntemin zorluğu, gerekse pahalılığı ile pratikte T cell immünitenin çok kullanılamamaktadır. Dolayısı ile en pratik ve efektif yöntem seroloji ile antikor bakılmasıdır. Antikor testleri ise enfeksiyonun daha geç dönemlerinde, karşılaşma ve/veya bağışık yanıt göstergesi olarak tanıya katkı sağlayan yöntemlerdir (Kontrol ve Önleme 2020).

COVID-19'un laboratuvar tanısında kullanılan en yaygın yöntem halen SARS CoV-2 RT-PCR yöntemidir. SARS CoV-2 RT-PCR testinin duyarlılığı yaklaşık %70-72 ve özgüllüğü % 98-99 düzeyindedir. Örnek tipi, alınma zamanı (hastalığın evresi), kalitesi, saklama ve transfer koşulları bu testin sonucunu önemli oranda etkilemektedir (Brihn, Chang ve ark 2021). (SARS CoV-2 RT-PCR testi için en sık ve en yaygın kullanılan örnek NF/OF kombine sürüntü örneğidir. Daha az olarak NF, OF, nazofaringeal aspirat, orta konka/ön burun sürüntüsü ile trakeal aspirat, balgam, ve BAL gibi alt solunum yolu örnekleri kullanılmaktadır . Virüsün vücuttaki dinamiği ve saçılımı ile ilgili çok sayıda bilimsel çalışma yapılmıştır ancak ortaya çıkan varyantların dinamiğinde farklılıklar görülebildiğinden konu tam olarak aydınlatılamamıştır.

Lauer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; sağlık çalışanlarının virüs ile karşılaşmasını incelemişlerdir ve erkek cinsiyet, yaş ve kişilerde komorbid hastalıkların hastalığın gelişmesi açısından ciddi risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. SARS CoV-2 virüsü için küresel olarak duyarlı bir popülasyonun

bulunması, virüse geniş bir yayılım zonu oluştuğunu göstermiştir (Lauer, Grantz ve ark 2020).

Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında en sık görülen komorbid hastalığı HT olarak belirlemiş ardından obezite ve diyabet olduğu bulunmuş ve kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ve diyabetin COVID-19 mortalitesi ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Guan, Liang ve ark 2020). Sapey ve arkadaşları 2217 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmalar da ölüm riskinin bir veya iki komorbiditesi olan hastalarda, komorbiditesi olmayan hastalara göre % 115, üç veya daha fazla komorbiditesi olanlarda % 200 arttığı bulunmuştur (Sapey, Gallier ve ark 2020).

Biswas ve arkadaşları böbrek hastalığı, serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, solunum yolu hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve kanserin ciddi hastalık geliştirme ve ölüm açısından önemli ölçüde ilişkili iken karaciğer hastalığının ilişkili olmadığı rapor etmişlerdir. Bunun yanısıra 50 yaş ve üzeri hastalarda, 50 yaş ve altındaki hastalara kıyasla mortalite riskinin anlamlı olarak 15.4 kat arttığını tespit etmişlerdir (Biswas, Rahaman ve ark 2021). Lian ve Wang Çin'de ve Lloyd-Sherlock İtalya'da yaptıkları çalışmalarda yaşlı hastaların COVID-19 ile enfekte olma ve ölüm riskinin daha yüksek olduğu tespit etmişlerdir (Lian, Jin ve ark 2020, Wang, Yang ve ark 2020).

G. Kore'de yapılan bir çalışmada pozitiflik oranları sırası ile % 2,8, % 0,8 ve % 10,1 bulunmuştur (Kim, Kim ve ark. 2020). SARS CoV-2, genel olarak klinik durumu ciddi hastaların kan örneklerinde görülmekle beraber hafif hastalarda da düşük oranlarda saptanabilmektedir (Zheng ve Song 2020). Genel olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde kritik hastaların ortalama %10-15'inde plazma veya serumda SARS CoV-2 bulunabildiği bildirilmiştir (Peng, Liu ve ark 2020).

SARS CoV-2' nin viral saçılım süresinin ve yük kinetiği belirlenmesi hastalığın kontaminasyon süresinin belirlenmesine böylece izolasyon, karantina ve temaslı izleminde halk sağlığına rehberlik eden protokollerin oluşturulmasında ve dolayısıyla pandeminin kontrol edilmesinde hayati öneme sahiptir. Ancak, SARS CoV-2'nin hastalardaki virolojik düzeyleri (tespit, viral yük ve virüs saçılım süresi) ve bunun enfektivite ve hastalık şiddeti ile ilişkisi hakkında bir kısım belirsizlikler

bulunmaktadır. Seri üst solunum yolu örneklerinde SARS CoV-2 viral yükü değerlendiren 13 çalışmanın 8'inde viral yükün semptom başlangıcının ilk haftasında pik yaptığı görülmüştür. En yüksek viral yükler ise hastalık belirtilerinin başlangıcında, bellirtilerin başlamasından hemen sonra ya da hastalığın 3-5. gününde saptanmıştır (Han, Seong ve ark 2020, Huang, Mao ve ark 2020, Wölfel, Corman ve ark 2020, Young, Ong ve ark 2020, Zheng, Yan ve ark 2021).

Alt solunum yolu örneklerinde viral yük dinamiklerini değerlendiren çalışmalarda, en yüksek viral yükün hastalığın ikinci haftasında olduğu gözlenmiştir (Huang, Mao ve ark 2020, Kim, Chin ve ark 2020, Tan, Chia ve ark 2020, Wölfel, Corman ve ark 2020, Zheng, Yan ve ark 2021). COVID-19 hastalarında viral RNA saptanan örneklerin çeşidi ve saptanma oranları, tanısal duyarlılıkları, viral yükleri, saçılım süresi ve bunların hastalık spektrumu ile ilişkisi incelendiğinde, test edilen numunenin türlerinin (üst solunum yolu ve alt solunum yolu numuneleri vb.) ve örneklem zamanı farklılıkların yanı sıra farklı anti-viral ve anti-inflamatuar ilaçlarla tedavi gibi birçok faktör olabilmektedir (Cevik, Bamford ve ark 2020, Badu, Oyebola ve ark 2021).

Gerek hastalığa bağlı morbiditeyi gerekse de mortaliteyi azaltmak için en iyi yöntem virüse karşı gelişen immünizasyon olarak görülmektedir. Bu nedenle hastalık geçirerek ya da aşı ile bağışıklık kazanılıp kazanılmadığı önemli bir nokta haline gelmiş olup kit üretici firmalar hemen antikor analizini yapan kitleri üretmişlerdir. Hücresel bağışıklık ölçümünün pratik olmaması ve pahalı olması nedeni ile serolojik analizler daha da önem kazanmaktadır.

Çalışmamızın amacı, aşı ile sağlık çalışanlarda gelişen antikor cevabının ve bu gelişen antikor cevabının farklı üreticilere ait kitlerde nasıl cevap verdiği verilen immün yanıtın kitler arasındaki uyumluluk incelenmesi amaçlanmıştır.

Bizim çalışmamızda hastalarda covid enfeksiyonu öyküsü (120/24) 20 %, kronik hastalık öyküsü (120/48) 40 % ; sigara kullanımı (120/31) 25.83 %; alkol kullanımı (120/9) 7.5 %; ilaç kullanımı (120/33) 27.5 %; 1. Doz komplikasyon pozitifliği (120/11) 9.17 %; 2.doz komplikasyon pozitifliği (120/22) 18.33 % bulunmuştur (Tablo 1).

Ayrıca çalışmamızda 4 üreticinin pozitif verdiği 48 katılımcıdan 10 bireyin sigara kullanıcısı olduğu ve bu bireylerin ilk ve ikinci kez aşı sonrası komplikasyonlar geçirdiği belirlenmiştir. Çalışmaya katılan 38 bireyin sigara öyküsü olmadığı ilk aşıda komplikasyon gelişmediği ikinci doz aşıda komplikasyon geçirdikleri gözlenmiştir. 48 katılımcıdan 12 bireyin kronik hastalığı olduğu ve geçmişinde ilaç öyküsü bulunduğu görülürken bu bireylerin ilk ve ikinci kez aşı sonrası komplikasyonlar geçirdiği saptanmıştır.

Birçok çalışmada COVID-19 geçiren hastaların semptom başlangıcından ya da ilk PCR pozitif sonuçtan %9-98 anti SARS CoV-2 IgM, %15-100 anti SARS CoV-2 IgG antikorları oluşturduğu ifade edilmektedir (Sun, Feng ve ark 2020, Arkhipova-Jenkins, Helfand ve ark 2021, Shang, Liu ve ark 2021, Staines, Kirwan ve ark. 2021). Staines ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların % 2-8,5'inin enfeksiyondan sonraki 60 gün içinde SARS CoV-2'ye karşı saptanabilir IgG geliştirmeyebileceği rapor etmişlerdir (Staines, Kirwan ve ark 2021). Sun ve arkadaşları Çin'de yaptıkları çalışmalarında çalışmada, semptom başlangıcından sonraki ilk hafta içinde % 66,7 ikinci haftada % 94,7 ve üçüncü haftada hastaların tamamında (%100) serokonversiyon görüldüğünü tespit etmişlerdir (Sun, Feng ve ark 2020).

Serokonversiyon oranlarının yaş, cinsiyet veya solunum semptomları ile ilişkisi incelendiği çalışmalarda bu değişkenlerin hiçbiri serokonversiyon oranları ile fark edilebilir şekilde ilişkili bulunmamıştır (Sun, Feng ve ark 2020, Shang, Liu ve ark 2021, Staines, Kirwan ve ark 2021). Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları farklı bir çalışmada, kritik hastalar ile hafif seyir hastaları arasındaki antikorların serokonversiyon oranları karşılaştırılmışlar ve üç antikor türü (Ig M, Ig G ve Ig A) için önemli bir fark görmemişlerdir (Zhao, Yuan ve ark 2020).

Vural ve arkadaşlarının 341 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada 40 yaş altı katılımcıların antikor düzeylerinin 40 üstü olanlara daha yüksek olduğunu daha yüksek olduğu ifade etmektedirler ($p<0,05$). Yaş ve antikor düzeyleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulmuşlardır ($r=-0,129$)(Vural, Hacıbekiroğlu ve ark 2021) Bu çalışmaya uyumlu olarak bizim çalışmamızda da yaş ile antikor üretiminin azaldığı belirlenmiştir.

Fafi-Kremer ve arkadaşları, hafif hastalığa sahip 160 hastane personeli ile yaptıkları çalışmalarında hastalardan 13–20, 21–27, ≥28 gün olmak üzere 3 farklı dönemde serum örneklerini flow sitometri yöntemi ile incelediklerinde anti S IgM/IgG seropozitiflik oranlarını sırası ile %96,5, %100 ve %100 bulmuşlardır (Fafi-Kremer, Bruel ve ark 2020). Özdemir ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmalarında; SARS CoV-2 RT-PCR ve/veya toraks BT ile COVID-19 tanısı konmuş sağlık çalışanlarında antikor pozitifliği oranı %75.6 iken, tanı almayan bireylerde bu oranın %3.5 olduğunu tespit etmişlerdir (Özdemir, Demir Çuha ve ark 2021).

Güncel bir çalışmada 164 kişiden maruziyetten yaklaşık 30 gün sonra antikor testleri için serum örnekleri toplamışlardır. RT-PCR pozitif olan 16 vakanın hepsi virüse özgü IgG ve/veya IgM için pozitif çıkmıştır. Ayrıca, negatif RT-PCR sonuçları olan 148 kişiden 7' sinde pozitif virüs spesifik IgG ve/veya IgM bulunmuştur, bu da yakın temaslıların % 4,3'ünün (7/164) RT-PCR testi ile kaçırıldığı öngörülmektedir .

Serokonversiyon IgM için semptomun başlangıcından sonra 5 gün içinde ve IgG için 5-7 gün içinde gözlenmiştir (Su, Wong ve ark 2016, Cascella, Rajnik ve ark. 2021). Maksimum serokonversiyon IgM için 2-3 haftada, IgG için 3-6 haftada gerçekleşir (Wang, Shi ve ark 2013, Su, Wong ve ark 2016, Cascella, Rajnik ve ark 2021). Testle ilgili çalışmaların testin yeni olması nedeniyle olmadığı ya da kısıtlı sayıda olduğu bilinmektedir. Anti SARS CoV-2 IgG antikor düzeylerinin ve dinamiklerinin araştırıldığı çalışmalarda anti SARS CoV-2 IgG antikoru ilk olarak hastalığın 4. gününde tespit edilmiş ve en yüksek seviyeleri 4. haftada saptanmıştır. IgM ise ilk olarak hastalığın 3.gününde tespit edilmiş ve ikinci haftada en yüksek seviyelere ulaştığı görülmüştür (Zhang, Kang ve ark 2020). Benzer şekilde başka bir çalışmada, IgG antikor düzeylerinin en yüksek konsantrasyona 30. günde ulaşırken, en yüksek IgM antikor konsantrasyonu 18. günde oluşmuş ancak daha sonra düşmeye başladığı rapor edilmiştir (Qu, Wu ve ark 2020).

Liu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada IgG antikorunun, enfeksiyondan yaklaşık 10-14 gün sonra oluştuğu, 25. günde pik yaptığı ve haftalarca yüksek

kaldığını bulmuşlardır (Lui, Lai ve ark 2020). 66 farklı çalışmanın analizi ise anti SARS CoV-2 IgM antikorlarının ilk olarak ortalama 7 günde tespit edildiğini, 20 günde pik yaptığını ve 27. günden itibaren azalmaya başladığını göstermiştir. Arkhipova-Jenkins yaptıkları çalışmalarında anti anti SARS CoV-2 IgG antikorunun IgM antikorundan sonra yaklaşık 12 günde tespit edildiğini, 25 günde zirveye ulaştığını, ardından plato çizdiğini ve 60 gün sonra düşebileceğini ifade etmektedirler (Arkhipova-Jenkins, Helfand ve ark 2021). COVID-19 geçirmiş sağlık çalışanlarının verileri değerlendirildiğinde ise en yüksek seviyelere semptomların başlangıcından 1-3 ay sonraki dönemde ulaşıldığı ve özellikle 6 aydan sonra düşüş izlendiği belirtilmektedir .

Mevcut çalışmada hastaların anti SARS CoV-2 IgG antikor düzeylerine göre pozitiflik-negatiflik oranları değerlendirildiğinde, Abbott firması antikor sonucunu 44,17 % pozitif , %55,83 negatif şeklinde; Beckman firması antikor sonucunu 80,83% pozitif, %19,17 negatif şeklinde; Maglumi firması antikor sonucunu %55 pozitif, %45 negatif şeklinde ve Siemens firması ise antikor sonucunu %88,33 pozitif, %11,67 negatif şeklinde hasta sonucunu verdiğini tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların pozitiflik oranlarına baktığımızda Beckman cihazında çıkan aynı hastaların sonuçlarının Maglumi cihazında da pozitif çıktığı tespit edilirken; Abbott ve Siemens cihazlarının verdiği sonuçların aynı hastalarda birbirine yakın değer verdikleri tespit edilmiştir.

Pandemi döneminde yetkili laboratuvarlarda önce TC Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilen kitler (BioSpeedy, Bioeksen AR&GE Teknolojileri; Diagnovital, A1 Life Sciences; Coronex, DS Bio ve Nano Teknoloji) sonrasında da TİTCK tarafından onaylanarak satın alınan ticari kitler kullanılmıştır. Ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) süreç boyunca çok sayıda tanısal ürüne ön izin vermiş ve kitlerin etkinlik tayini incelemeleri Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yapılmıştır. Pandemi sürecinde artan yoğunlukla ve tecrübesi olmayan laboratuvarların PCR gibi zor bir yöntemi çalışmak sorunda kalması ile birlikte tanı testlerinde ve laboratuvarlarında kalite güvencesinin sağlanması zaman zaman güç olmuştur (Erişim tarihi: 12 Şubat 2022). Laboratuvarlara temin edilen PCR kitleri seçilirken çoğu zaman sadece TİTCK izni olması ve tedarik

edilebilmesi yeterli görülmüştür. Bu dönemde piyasaya pek çok üreticiden farklı kitler çıkarılmıştır.

Bazı rRT-PCR kitlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur (Bozdayi, Çağlar ve ark 2020, van Kasteren, van Der Veer ve ark 2020, Visseaux, Le Hingrat ve ark 2020). Bu çalışmalar farklı gen bölgelerine bakmalarına rağmen tanısal kitlerin birbiriyle benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ülkemizde henüz bu konu ile ilgili yayınlanmış bir veriye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda dört farklı üreticinin 120 sağlık gönüllü hastanın sonucunda değişik oranda negatif/pozitif şeklinde sonuç vermeleri yukarıdaki bahsedilen sorunlardan kaynaklanmış olabilmektedir.

Yine Arkhipova-Jenkins yaptıkları farklı bir çalışmada, antikor yanıtlarının hastalık şiddetine göre değiştiğini göstermişlerdir. Çalışmalarında genel olarak hastalık şiddeti ile antikor düzeylerindeki varyasyon (prevalans yerine) değerlendirmişlerdir. Bununla birlikte, daha büyük örneklem boyutlarına (100' den fazla katılımcı) ve düşük yanlılık riskine sahip beş çalışmalarında analiz edilmiş ve şiddetli hastalığın daha yüksek antikor yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Arkhipova-Jenkins, Helfand ve ark 2021).

Lynch ve arkadaşları çalışmalarında durumu ciddi hastalardaki IgG antikor yanıtını hafif hastalığı olanlarla karşılaştırmış ve ciddi hastalarda 5. günden sonraki tüm aralıklarda pik ölçümlerini anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur . Zhang ve arkadaşları hastaların iyileşme fazı serumlarındaki (35 gün içinde) medyan IgG ve IgM seviyelerini şiddetli ve şiddetli olmayan hastalar arasında çalışmalarında karşılaştırmış ve erken evrede (<14 gün) ciddi hastalığı olanlarda daha yüksek IgM seviyeleri tespit ederken, geç evrede (≥21 gün) daha yüksek IgG seviyeleri tespit etmişlerdir (Zhang, Zhou ve ark 2020).

COVID-19 geçirmiş sağlık çalışanlarında aşı etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, pandemi başlangıcından yaklaşık bir yıl sonra uygulan 2 doz Sinovac aşısı sonrası antikor titrelerinin hastalık başlangıcındaki antikor titresine yakın ancak nispeten daha düşük düzeylere ulaştığı rapor edilmiştir . Ağır akut solunum sendromu epidemisi verileri, viral spesifik IgM ve IgG içeren serolojik yanıtların, serolojik tanı için yeterli olduğunu göstermektedir (Louie, Hacker ve ark 2004). Bu

çalışmaların sonucundaki veriler ELISA testlerinin, SARS-CoV pnömonisinin serolojik teşhisi için daha az emek gerektirdiği ve testin hassas olduğu, çok daha ekonomik ve aynı zamanda viral kültüvasyon gerektirmediği için avantaj sağladığını belirtmişlerdir . RT-PCR testi negatif 3 kişi saptanmış olmakla beraber bu 3 kişinin hepsinde antikor testi hem ilk hem ikinci numunede pozitif olarak saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SARS-CoV-2 RNA için nasofarengiyal sürüntü örnekleri için % 63, orofarengiyal sürüntü örnekleri için %32 pozitiflik oranı saptamışlardır .

Bizim çalışmamızda birey sayısının az olması ve serokonversiyon takibi açısından periyodik numune alım gerekliliği sınırlılık olarak söylenebilir ve de antikor düzeyinin saptanması için kullanılan kitlerin ilk defa kullanılması ve farklı jenerasyonlarının çıkmaması sonuçların birebir örtüşmemesinin sebebi olabilir. Fakat gerek Covid-19 pandemi süreci ve gerekse kişi katılım zorluğu açısından aynı kişilerden iki farklı zamanda alınan örneklerde antikor düzeylerine bakılması ve ülkemizde antikor düzeyleri ile ilgili çalışmaların kısıtlı olması açısından önemlidir. Ayrıca çeşitli klinik numunelerde SARS CoV-2 virüsünün araştırıldığı farklı çalışmalarda muhtemelen farklı hasta popülasyonu ve klinik örnek spektrumunun analiz edilmesinden dolayı çeşitli sonuçlara sahiptir. Ancak genel olarak; BAL, nazal sürüntüler ve balgam örneklerde yüksek tespit oranlarının bulunduğu, buna karşılık idrar ve kan örneklerinde SARS CoV-2 virüsünün oldukça düşük oranlarda tespit edildiği ya da hiç tespit edilmediği görülmektedir. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, komorbid ve immün durumu), örnek tipi, alınma zamanı (hastalığın evresi), kalitesi, saklama ve transfer koşulları ile örneğin işlenme yönteminin farklı olması ve bu üreticilerin aynı epitopu hedefleyen antikor kullanmış olabileceğinden dolayı farklı sonuçlar elde edilebildiği unutulmamalıdır.

5.SONUÇ VE ÖNERİ

Sonuç olarak serolojik testler virüse maruz kalmış bireylerin belirlenmesi ve popülasyonun maruziyet oranını değerlendirilmesi için kullanılabilir. Serolojik testlerin nispeten kolay uygulanabilir olması nedeniyle daha fazla ve hızlı çalışma olanağı sağlar ve böylece toplumsal karar verme süreçlerde hızlı tedbirler almak için yardımcı olabilirler. Ayrıca Anti SARS CoV 2 antikorlarının immunoassay otomatize sistemlerde çalışılması çok yenidir. Bu çalışma antikor düzeylerinin varlığı saptanmasının gerekli olduğu durumlar açısından önem taşımaktadır.

6.KAYNAKLAR

"(https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html Erişim tarihi: 08.01.2022)."

"COVID-19 Tanı Kitleri Ürün Değerlendirme İşlemleri. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/duyurular/covid- 19-tani-kitleri-urun-degerlendirme-i-slemleri.html Erişim Tarihi: 10 Şubat 2022.".

"European Centre for Disease Prevention and Control

"Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responsesto SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. NatureMedicine. 2020; 26: 845-8."

"Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Anti-Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 Antikor Tepkilerinin Büyüklüğü ve Kinetiği ve Bunların Hastalık Şiddetiyle İlişkisi. Klinik Enfeksiyon Dis . 2021;72(2):301-308.".

"T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası,

"T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel MüdürlüğüCOVID-19 (SARS-CoV-2

"Woo PC, Lau SK, Wong BH, et al. Detection ofspecific antibodies to severe acute respiratorysyndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid proteinfor serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia.Journal of clinical microbiology. 2004; 42: 2306-9.".

(2019). "Coronaviridae." vikipedia.

(Erişim tarihi: 12 Şubat 2022). "Türkiye'de COVID-19 pandemi sürecinde tanı ve tarama testleri ve tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarları için tespitler ve öneriler. Erişim adresi: https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/Pandemide_Gecen_Bir_Yil_ek3.pdf .".

(https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501 Erişim tarihi: 07.01.2022).

(https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html) (".

(https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-pandemic-eighth-update Erişim tarihi: 05.01.2022).

(https://www.fda.gov/medikal-cihazlar/acil Erişim tarihi: 05.01.2022).

[Internet]. Options for the use of rapid antigen tests for

2020 [Erişim tarihi: 26 Ocak 2021]. Erişim adresi:

Ai, T., Z. Yang, H. Hou, C. Zhan, C. Chen, W. Lv, Q. Tao, Z. Sun and L. Xia (2020). "Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases." Radiology 296(2): E32-E40.

ALtindiş, M. and H. Toptan (2020). "SARS CoV 2 Laboratuvar Tanısı." Journal of Biotechnology and Strategic Health Research 4: 76-84.

announces COVID, W. "outbreak a pandemic. 2020." Pozyskano z: https://www. euro.

Arkhipova-Jenkins, I., M. Helfand, C. Armstrong, E. Gean, J. Anderson, R. A. Paynter and K. Mackey (2021). "Antibody response after SARS-CoV-2 infection and implications for immunity: a rapid living review." Annals of internal medicine 174(6): 811-821.

Arndt, P. G., S. K. Young and G. S. Worthen (2005). "Regulation of lipopolysaccharide-induced lung inflammation by plasminogen activator inhibitor-1 through a JNK-mediated pathway." The Journal of Immunology 175(6): 4049-4059.

Badu, K., K. Oyebola, J. Z. Zahouli, A. F. Fagbamigbe, D. K. de Souza, N. Dukhi, E. F. Amankwaa, M. F. Tolba, A. A. Sylverken and L. Mosi (2021). "SARS-CoV-2 viral shedding and transmission dynamics: implications of WHO COVID-19 discharge guidelines." Frontiers in Medicine: 843.

Bewley, K. R., N. S. Coombes, L. Gagnon, L. McInroy, N. Baker, I. Shaik, J. R. St-Jean, N. St-Amant, K. R. Buttigieg and H. E. Humphries (2021). "Quantification of SARS-CoV-2

neutralizing antibody by wild-type plaque reduction neutralization, microneutralization and pseudotyped virus neutralization assays." Nature protocols 16(6): 3114-3140.

Biswas, M., S. Rahaman, T. K. Biswas, Z. Haque and B. Ibrahim (2021). "Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis." Intervirology 64(1): 36-47.

Bozdayi, G., K. Çağlar and I. FİDAN (2020). "The COVID-19 Pandemic: Role of the Medical Virology Laboratory." GAZI MEDICAL JOURNAL 31.

Brihn, A., J. Chang, K. OYong, S. Balter, D. Terashita, Z. Rubin and N. Yeganeh (2021). "Diagnostic performance of an antigen test with RT-PCR for the detection of SARS-CoV-2 in a hospital setting—Los Angeles county, California, June–August 2020." Morbidity and Mortality Weekly Report 70(19): 702.

burcin, s. (2019). "SARS-CoV-2 ANTİKOR VE ANTİJEN TESTLERİ."

Caruso, D., M. Zerunian, M. Polici, F. Pucciarelli, T. Polidori, C. Rucci, G. Guido, B. Bracci, C. De Dominicis and A. Laghi (2020). "Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy." Radiology 296(2): E79-E85.

Cascella, M., M. Rajnik, A. Aleem, S. Dulebohn and R. Di Napoli (2021). "Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)." StatPearls.

Cataudella, E., C. M. Giraffa, S. Di Marca, A. Pulvirenti, S. Alaimo, M. Pisano, V. Terranova, T. Corriere, M. L. Ronsisvalle and R. Di Quattro (2017). "Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia." Journal of the American Geriatrics Society 65(8): 1796-1801.

Cevik, M., C. Bamford and A. Ho (2020). "COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians." Clinical Microbiology and Infection 26(7): 842-847.

Chen, N., M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, J. Wang, Y. Liu and Y. Wei (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.

Control, C. f. D. and Prevention (2020). "Using antibody tests for COVID-19."

COVID-19 in the EU/EEA and the UK 19 November

Crawford, K. H., R. Eguia, A. S. Dingens, A. N. Loes, K. D. Malone, C. R. Wolf, H. Y. Chu, M. A. Tortorici, D. Veesler and M. Murphy (2020). "Protocol and reagents for pseudotyping lentiviral particles with SARS-CoV-2 spike protein for neutralization assays." Viruses 12(5): 513.

da Silva, S. J. R., C. T. A. d. Silva, K. M. Guarines, R. P. G. Mendes, K. Pardee, A. Kohl and L. Pena (2020). "Clinical and laboratory diagnosis of SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19." ACS infectious diseases 6(9): 2319-2336.

Dinç F, A. Ö., Sayıer A. COVID-19 mikrobiyolojik tanı testleri DEU Tıp Derg 2021;35(Özel Sayı 1):S55-S69.

Dinç, F., Ö. Appak and A. Sayiner "COVID-19 mikrobiyolojik tanı testleri."

Dosquet, C., D. Weill and J.-L. Wautier (1995). "Cytokines and thrombosis." Journal of cardiovascular pharmacology 25: S13-19.

Embregts, C. W., B. Verstrepen, J. A. Langermans, K. P. Böszörményi, R. S. Sikkema, R. D. de Vries, D. Hoffmann, K. Wernike, L. A. Smit and S. Zhao (2021). "Evaluation of a multi-species SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test." One Health 13: 100313.

Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, Aralık 2020 (https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgilerepidemiyoloji- ve-tani.html) (Erişim tarihi: Şubat 2021)."

ents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf

Fafi-Kremer, S., T. Bruel, Y. Madec, R. Grant, L. Tondeur, L. Grzelak, I. Staropoli, F. Anna, P. Souque and S. Fernandes-Pellerin (2020). "Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France." EBioMedicine 59: 102915.

Fu, L., B. Wang, T. Yuan, X. Chen, Y. Ao, T. Fitzpatrick, P. Li, Y. Zhou, Y.-f. Lin and Q. Duan (2020). "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis." Journal of Infection 80(6): 656-665.

George, M. R. (2014). "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management." Journal of blood medicine 5: 69.

Guan, W.-j., W.-h. Liang, J.-x. He and N.-s. Zhong (2020). "Cardiovascular comorbidity and its impact on patients with COVID-19." European Respiratory Journal 55(6).

Guo, Z.-D., Z.-Y. Wang, S.-F. Zhang, X. Li, L. Li, C. Li, Y. Cui, R.-B. Fu, Y.-Z. Dong and X.-Y. Chi (2020). "Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020." Emerging infectious diseases 26(7): 1586.

Hamming, I., W. Timens, M. Bulthuis, A. Lely, G. v. Navis and H. van Goor (2004). "Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis." The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland 203(2): 631-637.

Han, M. S., M.-W. Seong, N. Kim, S. Shin, S. Im Cho, H. Park, T. S. Kim, S. S. Park and E. H. Choi (2020). "Viral RNA load in mildly symptomatic and asymptomatic children with COVID-19, Seoul, South Korea." Emerging infectious diseases 26(10): 2497.

Hoffmann, M., H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, T. S. Schiergens, G. Herrler, N.-H. Wu and A. Nitsche (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. e278.

https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/docum

https://www.klimud.org). World Health Organization. Novel Coronavirus-Thailand (ex-China) [İnternet]. Geneva: WHO [erişim 5 Sept 2020]. https://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand/en/.

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

Huang, I. and R. Pranata (2020). "Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis." Journal of intensive care 8: 1-10.

Huang, I., R. Pranata, M. A. Lim, A. Oehadian and B. Alisjahbana (2020). "C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis." Therapeutic advances in respiratory disease 14: 1753466620937175.

Huang, J., T. Mao, S. Li, L. Wu, X. Xu, H. Li, C. Xu, F. Su, J. Dai and J. Shi (2020). "Long period dynamics of viral load and antibodies for SARS-CoV-2 infection: an observational cohort study." MedRxiv.

Huang, Y., W. Cheng, N. Zhao, H. Qu and J. Tian (2020). "CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection." The Lancet Infectious Diseases 20(9): 1010-1011.

Jin, Y.-H., L. Cai, Z.-S. Cheng, H. Cheng, T. Deng, Y.-P. Fan, C. Fang, D. Huang, L.-Q. Huang and Q. Huang (2020). "A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version)." Military Medical Research 7(1): 1-23.

Kang, M. (2020). Evidence and characteristics of human-tohuman transmission of SARS-CoV-2. medRxiv. Published online February 17, 2020.

Kim, E. S., B. S. Chin, C. K. Kang, N. J. Kim, Y. M. Kang, J.-P. Choi, D. H. Oh, J.-H. Kim, B. Koh and S. E. Kim (2020). "Clinical course and outcomes of patients with severe acute

respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a preliminary report of the first 28 patients from the Korean cohort study on COVID-19." Journal of Korean medical science 35(13).

Kim, J.-M., H. M. Kim, E. J. Lee, H. J. Jo, Y. Yoon, N.-J. Lee, J. Son, Y.-J. Lee, M. S. Kim and Y.-P. Lee (2020). "Detection and isolation of SARS-CoV-2 in serum, urine, and stool specimens of COVID-19 patients from the Republic of Korea." Osong public health and research perspectives 11(3): 112.

Klompas, M., M. A. Baker and C. Rhee (2020). "Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence." Jama.

Lai, C.-C., T.-P. Shih, W.-C. Ko, H.-J. Tang and P.-R. Hsueh (2020). "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges." International journal of antimicrobial agents 55(3): 105924.

Lauer, S. A., K. H. Grantz, Q. Bi, F. K. Jones, Q. Zheng, H. R. Meredith, A. S. Azman, N. G. Reich and J. Lessler (2020). "The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application." Annals of internal medicine 172(9): 577-582.

Li, Q., X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, K. S. Leung, E. H. Lau and J. Y. Wong (2020). "Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia." New England journal of medicine.

Lian, J., X. Jin, S. Hao, H. Cai, S. Zhang, L. Zheng, H. Jia, J. Hu, J. Gao and Y. Zhang (2020). "Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan." Clinical infectious diseases 71(15): 740-747.

Lippi, G. and M. Plebani (2020). "Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis." Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 505: 190.

Liu, Y., W. Sun, Y. Guo, L. Chen, L. Zhang, S. Zhao, D. Long and L. Yu (2020). "Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study." Platelets 31(4): 490-496.

Liu, Y., Z. Ning, Y. Chen, M. Guo, Y. Liu, N. K. Gali, L. Sun, Y. Duan, J. Cai and D. Westerdahl (2020). "Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals." Nature 582(7813): 557-560.

Long, C., H. Xu, Q. Shen, X. Zhang, B. Fan, C. Wang, B. Zeng, Z. Li, X. Li and H. Li (2020). "Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?" European journal of radiology 126: 108961.

Louie, J. K., J. K. Hacker, J. Mark, S. S. Gavali, S. Yagi, A. Espinosa, D. P. Schnurr, C. K. Cossen, E. R. Isaacson and C. A. Glaser (2004). "SARS and common viral infections." Emerging infectious diseases 10(6): 1143.

Lui, G., C. K. Lai, Z. Chen, S. L. Tong, W. C. Ho, A. C. Yeung, S. S. Boon, R. W. Ng and P. K. Chan (2020). "SARS-CoV-2 RNA detection on disposable wooden chopsticks, Hong Kong." Emerging infectious diseases 26(9): 2274.

Marongiu, F., E. Grandone and D. Barcellona (2020). "Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia?" Journal of Thrombosis and Haemostasis.

McGonagle, D., K. Sharif, A. O'Regan and C. Bridgewood (2020). "The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease." Autoimmunity reviews 19(6): 102537.

Organization, W. H. (2020). WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–11 March 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Aug 18].

Özdemir, A., M. Demir Çuha, G. Telli Dizman, A. Alp, G. Metan and B. Şener (2021). "Sağlık Çalışanlarında SARS-CoV-2 Seroprevalansı: Türkiye'deki Bir Üniversite Hastanesi Verilerinin Retrospektif Analizi." Mikrobiyol Bul 55(2): 223-232.

Özer, M. and H. E. Suna (2020). "Covid-19 salgını ve eğitim." Şeker, Özer, A. ve C. Korkut (Der.), Küresel salgının anatomisi: İnsan ve toplumun geleceği içinde: 171-192.

Patel, R., E. Babady, E. S. Theel, G. A. Storch, B. A. Pinsky, K. St. George, T. C. Smith and S. Bertuzzi (2020). Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS–CoV-2/COVID-19, Am Soc Microbiol.

Peng, L., J. Liu, W. Xu, Q. Luo, D. Chen, Z. Lei, Z. Huang, X. Li, K. Deng and B. Lin (2020). "SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens." Journal of medical virology 92(9): 1676-1680.

Petrilli, C. M., S. A. Jones, J. Yang, H. Rajagopalan, L. O'Donnell, Y. Chernyak, K. A. Tobin, R. J. Cerfolio, F. Francois and L. I. Horwitz (2020). "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study." Bmj 369.

Qian, Z., E. A. Travanty, L. Oko, K. Edeen, A. Berglund, J. Wang, Y. Ito, K. V. Holmes and R. J. Mason (2013). "Innate immune response of human alveolar type ii cells infected with severe acute respiratory syndrome–coronavirus." American journal of respiratory cell and molecular biology 48(6): 742-748.

Qu, J., C. Wu, X. Li, G. Zhang, Z. Jiang, X. Li, Q. Zhu and L. Liu (2020). "Profile of immunoglobulin G and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)." Clinical Infectious Diseases 71(16): 2255-2258.

R. Lu, X. Z., J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, et al., (2020). "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, Lancet 395 (10224) (2020) 565–574, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)3025." Lancet 395.

Sapey, E., S. Gallier, C. Mainey, P. Nightingale, D. McNulty, H. Crothers, F. Evison, K. Reeves, D. Pagano and A. K. Denniston (2020). "Ethnicity and risk of death in patients hospitalised for COVID-19 infection in the UK: an observational cohort study in an urban catchment area." BMJ open respiratory research 7(1): e000644.

Shah, N., V. Davariya, S. K. Gupta, P. Gajjar, J. Parmar and L. D'Cruz (2020). "An insight into coronaviruses: Challenges, security and scope." Reviews in Medical Virology 30(6): 1-8.

Shang, Y., T. Liu, J. Li, X. Wang and F. Zhou (2021). "Factors affecting antibody response to SARS-CoV-2 in patients with severe COVID-19." Journal of Medical Virology 93(2): 612-614.

Shimizu, M. (2019). Clinical features of cytokine storm syndrome. Cytokine storm syndrome, Springer: 31-41.

Şirin, M. C., E. S. Çetin and B. Aridoğan "SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı." SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 28(Özel Sayı 1 (COVID-19 Özel Sayısı)): 137-145.

Staines, H. M., D. E. Kirwan, D. J. Clark, E. R. Adams, Y. Augustin, R. L. Byrne, M. Cocozza, A. I. Cubas-Atienzar, L. E. Cuevas and M. Cusinato (2021). "IgG seroconversion and pathophysiology in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection." Emerging infectious diseases 27(1): 85.

Struyf, T., J. J. Deeks, J. Dinnes, Y. Takwoingi, C. Davenport, M. M. Leeflang, R. Spijker, L. Hooft, D. Emperador and J. Domen (2021). "Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19." Cochrane Database of Systematic Reviews(2).

Su, S., G. Wong, W. Shi, J. Liu, A. C. Lai, J. Zhou, W. Liu, Y. Bi and G. F. Gao (2016). "Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses." Trends in microbiology 24(6): 490-502.

Sun, B., Y. Feng, X. Mo, P. Zheng, Q. Wang, P. Li, P. Peng, X. Liu, Z. Chen and H. Huang (2020). "Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients." Emerging microbes & infections 9(1): 940-948.

Tan, C. W., W. N. Chia, X. Qin, P. Liu, M. I.-C. Chen, C. Tiu, Z. Hu, V. C.-W. Chen, B. E. Young and W. R. Sia (2020). "A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2–spike protein–protein interaction." Nature biotechnology 38(9): 1073-1078.

Tang, Y.-W., J. E. Schmitz, D. H. Persing and C. W. Stratton (2020). "Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges." Journal of clinical microbiology 58(6): e00512-00520.

Thachil, J. and S. Agarwal (2020). "Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum." Anaesthesia.

Thomas, P., C. Baldwin, B. Bissett, I. Boden, R. Gosselink, C. L. Granger, C. Hodgson, A. Y. Jones, M. E. Kho and R. Moses (2020). "Physiotherapy management for COVID-19 in the acute." JAMA 323(11): 1039-1040.

Tian, S., W. Hu, L. Niu, H. Liu, H. Xu and S.-Y. Xiao (2020). "Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer." Journal of thoracic oncology 15(5): 700-704.

van Kasteren, P. B., B. van Der Veer, S. van den Brink, L. Wijsman, J. de Jonge, A. van den Brandt, R. Molenkamp, C. B. Reusken and A. Meijer (2020). "Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19." Journal of Clinical Virology 128: 104412.

Visseaux, B., Q. Le Hingrat, G. Collin, V. Ferré, A. Storto, H. Ichou, D. Bouzid, N. Poey, E. de Montmollin and D. Descamps (2020). "Evaluation of the RealStar® SARS-CoV-2 RT-PCR kit RUO performances and limit of detection." Journal of Clinical Virology 129: 104520.

Vural, P., M. HACIBEKİROĞLU, F. R. YILDIZ and P. VURAL (2021). "Pandemide COVID-19 Geçirmiş ve Geçirmemiş Bir Grup Sağlık Çalışanında Aşı Sonrası Gelişen İmmünolojik Cevap." ANKEM Derg 35(2): 45-52.

Walsh, K. A., K. Jordan, B. Clyne, D. Rohde, L. Drummond, P. Byrne, S. Ahern, P. G. Carty, K. K. O'Brien and E. O'Murchu (2020). "SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection." Journal of Infection 81(3): 357-371.

Wang, D., B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng and Y. Xiong (2020). "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China." Jama 323(11): 1061-1069.

Wang, N., X. Shi, L. Jiang, S. Zhang, D. Wang, P. Tong, D. Guo, L. Fu, Y. Cui and X. Liu (2013). "Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4." Cell research 23(8): 986-993.

Wang, Z., B. Yang, Q. Li, L. Wen and R. Zhang (2020). "Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China." Clinical infectious diseases 71(15): 769-777.

WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, h. c. w. i. (2020). "WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, (https://covid19.who.int/)."

who.int/en/health-topics/health-emergencies/co-ronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-o-utbreak-a-pandemic (dostęp: 29.07. 2020).

Wölfel, R., V. M. Corman, W. Guggemos, M. Seilmaier, S. Zange, M. A. Müller, D. Niemeyer, T. C. Jones, P. Vollmar and C. Rothe (2020). "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019." Nature 581(7809): 465-469.

Wu, Z. and J. M. McGoogan (2020). "Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention." Jama 323(13): 1239-1242.

Xu, P., Q. Zhou and J. Xu (2020). "Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients." Annals of hematology 99(6): 1205-1208.

Xu, S., D. Kuang, Y. Hu, C. Liu, Y. Duan and G. Wang (2020). "Detection of 2019-nCoV in the pathological paraffin embedded tissue." Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology 49(4): 354-357.

Xu, Z., L. Shi, Y. Wang, J. Zhang, L. Huang, C. Zhang, S. Liu, P. Zhao, H. Liu and L. Zhu (2020). "Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome." The Lancet respiratory medicine 8(4): 420-422.

Yang, X., Y. Yu, J. Xu, H. Shu, H. Liu, Y. Wu, L. Zhang, Z. Yu, M. Fang and T. Yu (2020). "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study." The Lancet Respiratory Medicine 8(5): 475-481.

Yao, X., T. Li, Z. He, Y. Ping, H. Liu, S. Yu, H. Mou, L. Wang, H. Zhang and W. Fu (2020). "A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies." Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology 49: E009-E009.

Ye, Q., B. Wang and J. Mao (2020). "Cytokine storm in COVID-19 and treatment." The Journal of Infection.

Ye, W., G. Chen, X. Li, X. Lan, C. Ji, M. Hou, D. Zhang, G. Zeng, Y. Wang and C. Xu (2020). "Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19." Respiratory research 21(1): 1-7.

Young, B. E., S. W. X. Ong, S. Kalimuddin, J. G. Low, S. Y. Tan, J. Loh, O.-T. Ng, K. Marimuthu, L. W. Ang and T. M. Mak (2020). "Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore." Jama 323(15): 1488-1494.

Zhang, B., Y. Yu, S. Herbet, Y. Zhang, J. Lu, S. Liu, F. Xie, L. Zhao, X. Lei and W. Deng (2020). "Prognostic value of pro-inflammatory neutrophils and C-reactive protein in cancer patient with COVID-19: a multi-center, retrospective study."

Zhang, H., P. Zhou, Y. Wei, H. Yue, Y. Wang, M. Hu, S. Zhang, T. Cao, C. Yang and M. Li (2020). "Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19." Annals of internal medicine 172(9): 629-632.

Zhang, H., Z. Kang, H. Gong, D. Xu, J. Wang, Z. Li, Z. Li, X. Cui, J. Xiao and J. Zhan (2020). "Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process." Gut 69(6): 1010-1018.

Zhao, J., Q. Yuan, H. Wang, W. Liu, X. Liao, Y. Su, X. Wang, J. Yuan, T. Li and J. Li (2020). "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019." Clinical infectious diseases 71(16): 2027-2034.

Zheng, M. and L. Song (2020). "Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV." Cellular & molecular immunology 17(5): 536-538.

Zheng, Y., M. Yan, L. Wang, L. Luan, J. Liu, X. Tian and N. Wan (2021). "Analysis of the application value of serum antibody detection for staging of COVID-19 infection." Journal of Medical Virology 93(2): 899-906.

Zhong, N., B. Zheng, Y. Li, L. Poon, Z. Xie, K. Chan, P. Li, S. Tan, Q. Chang and J. Xie (2003). "Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003." The Lancet 362(9393): 1353-1358.

Zhou, P., X.-L. Yang, X.-G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu, B. Li and C.-L. Huang (2020). "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin." nature 579 (7798): 270-273.

Zhu, N., D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, X. Zhao, B. Huang, W. Shi and R. Lu (2020). "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019." New England journal of medicine.

7.EKLER

EK-A Anket Formu

SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA COVİD-19 ANTİKOR DÜZEYİ DEĞERLENDİRİLMESİ İSİMLİ TEZ İÇİN ANKET

1-AD SOYAD

……

2-GÖREV YERİ

……..

3-YAŞ

……

4-COVİD ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ

VAR / YOK

5-COVİD ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ POZİTİF İSE

AŞI SONRASI / AŞI ÖNCESİ

6-1. DOZ AŞI TARİHİ

……..

7-2. DOZ AŞI TARİHİ

…….

8-KRONİK HASTALIĞINIZ VAR MI ?

……..

9-SİGARA KULLANIYOR MUSUNUZ ?

EVET / HAYIR

10-ALKOL KULLANIYOR MUSUNUZ ?

EVET / HAYIR

11-KRONİK İLAÇ KULLANIMINIZ VAR MI ? VAR İSE HANGİ İLAÇ ?

……

12-1. DOZ SONRASI KOMPLİKASYON YAŞADINIZ MI ?

EVET …… YAŞADIM

HAYIR

13-2 DOZ SONRASI KOMPLİKASYON YAŞADINIZ MI ?

EVET …… YAŞADIM

HAYIR

EK-C Turnitin Raporu

Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Antikor Düzeylerinin Araştırılması

By Saadet İBİŞ

WORD COUNT	7706	TIME SUBMITTED	01-NOV-2022 08:03PM
		PAPER ID	92174571

Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Antikor Düzeylerinin Araştırılması

ORIGINALITY REPORT

16%
SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	mikrobiyolbul.org Internet	264 words — 3%
2	www.diclemedj.org Internet	250 words — 3%
3	floradergisi.org Internet	142 words — 2%
4	jag.journalagent.com Internet	131 words — 2%
5	docplayer.biz.tr Internet	87 words — 1%
6	www.researchgate.net Internet	61 words — 1%
7	gevhernesibedergisi.com Internet	37 words — < 1%
8	acikbilim.yok.gov.tr Internet	31 words — < 1%
9	covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu Internet	30 words — < 1%

10	www.utsakcongress.com Internet	26 words — < 1%
11	www.solunum.org.tr Internet	25 words — < 1%
12	app.trdizin.gov.tr Internet	21 words — < 1%
13	dergipark.org.tr Internet	20 words — < 1%
14	Feyza Çiftel, Özlem Yönem, İhsan Habiboğlu, Ahmet Aktaş, Mehmet Yıldız. "Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi dönem 4-5-6 öğrencilerinde gastroözofageal reflü hastalığı sıklığı", Şehir Tıp Dergisi, 2020 Crossref	18 words — < 1%
15	evrimagaci.org Internet	14 words — < 1%
16	www.toraks.org.tr Internet	12 words — < 1%
17	www.ttb.org.tr Internet	12 words — < 1%
18	www.tuba.gov.tr Internet	12 words — < 1%
19	Hatice Hale Gümüş, Yusuf Ziya Demiroğlu, Hikmet Eda Alışkan, İlker Ödemiş et al. "Antibody Screening and Risk Assessment of Healthcare Professionals in the COVID-19 Pandemic", Mikrobiyoloji Bulteni, 2021 Crossref	11 words — < 1%
20	www.turkjsurg.com	

	Internet	11 words — < 1%
21	alternatifpolitika.com Internet	10 words — < 1%
22	jnanobiotechnology.biomedcentral.com Internet	10 words — < 1%
23	Clara Di Clara Di Germanio, Graham Simmons, Kathleen Kelly, Rachel Martinelli et al. "SARS-CoV-2 Antibody persistence in COVID-19 convalescent plasma donors", Cold Spring Harbor Laboratory, 2021 Crossref Posted Content	9 words — < 1%
24	ahmetrasimkucukusta.com Internet	9 words — < 1%
25	iksadyayinevi.com Internet	9 words — < 1%
26	www.medboardco.com Internet	9 words — < 1%
27	Harika Öykü Dinç, Yusuf Emre Özdemir, Sena Alkan, Zeynep Güngördü Dalar et al. "SARS-CoV-2 ile İlgili Farklı Prensipli Ticari Antikor Testlerinin COVID-19 Hastalarındaki Tanısal Performanslarının Değerlendirilmesi", Mikrobiyoloji Bulteni, 2021 Crossref	8 words — < 1%
28	m.t24.com.tr Internet	8 words — < 1%
29	pdfs.semanticscholar.org Internet	8 words — < 1%

30	saglik.wiki Internet	8 words — < 1%
31	www.cdc.gov Internet	8 words — < 1%
32	Liam Hudson, Jeremy W. Mason, Matthias V. Westphal, Matthieu J. R. Richter et al. "Diversity-oriented synthesis encoded by deoxyoligonucleotides", Cold Spring Harbor Laboratory, 2022 Crossref Posted Content	6 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES	OFF	EXCLUDE SOURCES	OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY	OFF	EXCLUDE MATCHES	OFF