



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE
ÇALIŞAN VE KORONAVİRÜS HASTALIĞI
(COVID-19) DÜŞÜNDÜREN SEMPTOM VEYA
BULGULARI OLAN SAĞLIK PERSONELİNDE
RUTİN OLARAK YAPILAN LABORATUVAR
TESTLERİNİN SONUÇLARININ COVID-19
PCR TEST SONUCUNA GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Egemen Doğuş GÜL

Antalya, 2021



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE
ÇALIŞAN VE KORONAVİRÜS HASTALIĞI
(COVID-19) DÜŞÜNDÜREN SEMPTOM VEYA
BULGULARI OLAN SAĞLIK PERSONELİNDE
RUTİN OLARAK YAPILAN LABORATUVAR
TESTLERİNİN SONUÇLARININ COVID-19
PCR TEST SONUCUNA GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Egemen Doğuş GÜL

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin AVCI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tutum ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında her kademedede vermiş olduğu desteklerinden dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Melahat AKDENİZ'e ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin AVCI'ya,

Asistanlık süreci boyunca iyi günde kötü günde yanımda olan, elinden gelen desteği ve sabrı gösteren, sevgili eşim Dr. Özge Mergenci GÜL'e,

Yeni aramıza katılan ve bizleri uykusuz bırakan ama güldüğünde günümüzü aydınlatan sevimli oğlumuz Yiğit Ege GÜL'e,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her döneminde anlayış gösterip destek veren, gerek tıp eğitimim, gerekse uzmanlık eğitimim süresince yaşadığım her sıkıntıda arkamda duran, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem Sevgül IŞIK ve babam Senayi GÜL'e,

Tez araştırmasının ve uzmanlık eğitimimin her kademesinde yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığım Aile Hekimliği araştırma görevlisi arkadaşlarım ve Aile Hekimliği Anabilim Dalı personellerine,

Tez araştırmamda ve yazımında yardımlarından ötürü hocalarım Prof. Dr. Derya Mutlu ve Doç. Dr. Kemal Hakan GÜLKESEN'e ve Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Rotasyon yaptığım kliniklerdeki tüm hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	ix
Çizelgeler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Koronavirüsün Tarihçesi	4
2.2. CoV'lerin Filogenetik Sınıflandırılması ve SARS-CoV-2'nin Yeri	6
2.3. SARS-CoV-2.....	10
2.3.1. SARS-CoV-2 Morfolojisi ve Genom Yapısı	10
2.3.2. SARS-CoV-2'nin Kaynağı	12
2.3.3. SARS-CoV-2'nin Hücreye Girişi ve Replikasyonu	14
2.3.4. SARS-CoV-2'nin Varyantları	17
2.4. COVID-19	20
2.4.1. COVID-19 Epidemiyolojisi	20
2.4.2. COVID-19 Bulaş Yolları	24
2.4.3. COVID-19 Klinik Özellikleri	26
2.4.4. COVID-19 Tanı Yöntemleri	35
2.4.4.1. COVID-19 Tanısında Kullanılan Mikrobiyolojik Testler.....	37
2.4.4.2. Laboratuvar Testleri	41
2.4.4.2.1. Rutin Laboratuvar Testleri	41
2.4.4.2.1.1. Hemogram (tam kan sayımı, CBC)	41
2.4.4.2.1.2. İnflamatuvar Biyobelirteçler	45
2.4.4.2.1.3. Kardiyak Test.....	46
2.4.4.2.1.4. Renal Fonksiyon Testleri	47
2.4.4.2.1.5. Karaciğer Enzimleri	49
2.4.4.2.1.6. Koagülasyon Testleri	49
2.4.4.2.2. COVID-19'da Laboratuvar Bulguları	50

2.4.4.3. COVID-19’da Toraks BT ve Toraks Radyografisi.....	52
2.4.5. COVID-19 Tedavisi.....	55
2.4.6. COVID-19’dan Korunma	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM	75
3.1. Etik Kurul ve İzinler.....	75
3.2. Araştırmanın Tipi	75
3.3. Örneklem	75
3.3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	75
3.3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	76
3.4. Araştırmanın Uygulanma Şekli	80
3.5. Çalışmada Kullanılan Form ve Ölçekler	82
3.6. Verilerin Analizi - İstatistiksel Yöntemler	82
4. BULGULAR.....	83
5. TARTIŞMA	103
6. SONUÇLAR	115
7. ÖZET.....	119
8. ABSTRACT	121
9. KAYNAKLAR	123

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ALT	Alanin aminotransferaz
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARB	Anjiyotensin reseptör blokerleri
ARDS	Akut respiratuvar distres sendromu
AST	Aspartat aminotransferaz
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
AUROC	Area under the receiver operating characteristic
Bat-SL	Yarasa-SARS benzeri
BCO	Buzlu cam opasiteleri
BKİ	Vücut kitle indeksi
BNP	B-tipi natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre nitrojeni
CBC	Tam kan sayımı (hemogram)
CD	Yüzey farklılaşma antijenleri
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
Cl	Klorür
CO ₂	Karbondioksit
CoV	Koronavirüs
COVID-19	Koronavirüs hastalığı
CPK	kreatin fosfokinaz
CRP	C-reaktif protein
DIC	Dissemine intravasküler koagülasyon
dk	Dakika
DM	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Zarf
EBV	Epstein-Barr virüsü

ECMO	Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
EUA	Acil kullanım izni
fL	Femtolitre
FMF	Ailevi akdeniz ateşi
g/dl	Gram/desilitre
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	Gama-glutamil transpeptidaz
Hb	Hemoglobin
HCoV	İnsan koronavirüsleri
HCT	Hematokrit
HE	Hemaglutinin esteraz
HIV	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HHS	Department of Health and Human Services
IBV	Kuş enfeksiyöz bronşit virüsü
Ig	İmmunoglobulin
İl	İnterlökin
IMV	İnvaziv mekanik ventilasyon
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
IV	İntravenöz
K	Potasyum
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L	Litre
LDH	Laktat dehidrogenaz
M	Membran
Max	Maximum
mcg/ml	mikrogram/mililitre
MCH	Ortalama korpüsküler hemoglobin
MCHC	Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama korpüsküler hacim
mEq	Miliekivalan

MERS	Orta Doğu solunum sendromu
MIS	Multisistem inflamatuvar sendrom
Min	Minimum
MPV	Ortalama trombosit hacmi
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
N	Nükleokapsit
Na	Sodyum
NAAT	Nükleik asit amplifikasyon testleri
nCoV	Novel koronavirus
NK	Doğal öldürücü hücre
NLO	Nötrofil/lenfosit oranı
nsp	Yapısal olmayan proteinler
NSTEMI	ST yükselmesiz miyokard infarktüsü
NIMV	Noninvaziv mekanik ventilasyon
O ₂	Oksijen
OC	Organ kültürü
ORF	Açık okuma çerçeveleri
PaO ₂ /FiO ₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı/solunan havadaki fraksiyone oksijen
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDW	Trombosit dağılım genişliği
pg	Pikogram
PLEVA	Pitriyazis likenoides et varioliformis akuta
PLT	Trombosit
PO	Ağız yoluyla
pp	Polipeptit
PT	Protrombin zamanı
RA	Romatoid artritis
R0	Bulaştırıcılık katsayısı
RBC	Eritrosit
RDW	Eritrosit dağılım aralığı
ROC	Receiver-operating characteristic

RNA	Ribonükleik asit
rRT-PCR	Gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
RTK	Replikasyon-transkripsiyon kompleksi
S	Spike
SARI	Ağır akut solunum yolu enfeksiyonları
SARS-CoV	Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü
SLE	Sistemik lupus eritematozus
sgRNA	Subgenomik ribonükleik asit
SpO ₂	Oksijen saturasyonu
SPSS	Statistical package for the social sciences
s.s.	Standart sapma
SVO	Serebrovasküler olay
T.C.	Türkiye Cumhuriyeti
TİT	Tam idrar tetkiği
TMPRSS2	Transmembran serin proteaz 2
TNF- α	Tümör nekroz faktörü alfa
U	Ünite
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
vNAT	Viral nükleik asit transport
VOC	Endişe verici varyantlar
VOI	Dikkate alınması gereken varyantlar
VTE	Venöz tromboembolizm
WBC	Lökosit sayısı
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

Şekiller Dizini

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. CoV’lerin filogenetik sınıflandırılması	7
Şekil 2.2. CoV evriminin bir modeli.....	7
Şekil 2.3. Dört cins koronavirüsün genom yapısı	9
Şekil 2.4. CoV’lerin bir filogenetik ağacı	10
Şekil 2.5. SARS-CoV-2’nin bir illüstrasyonu	11
Şekil 2.6. SARS-CoV-2’nin genom yapısı	11
Şekil 2.7. Koronavirüslerin bir ekolojik modeli	13
Şekil 2.8. Tam uzunluktaki virüs genomunun filogenetik ağacı	14
Şekil 2.9. Hedef proteinleri ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2’nin şematik gösterimi	15
Şekil 2.10. SARS-CoV-2’nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü.....	16
Şekil 2.11. DSÖ bölgelerine göre vaka sayısı.....	22
Şekil 2.12. DSÖ bölgelerine göre ölüm sayısı.....	22
Şekil 2.13. Nazofarengeal numune alımı.....	39
Şekil 2.14. Toraks BT’de periferik dağılımlı yamalı buzlu cam opasiteleri	53
Şekil 2.15. Her iki akciğerde de pulmoner ödem multifokal viral/bakteriyel pnömoniyi temsil edebilen yaygın, yamalı opasiteler	55
Şekil 2.16. DSÖ Acil Kullanım Listesi/Ön Yeterlilik değerlendirme sürecindeki COVID-19 aşılıları	70

Çizelgeler Dizini

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Endişe verici varyantlar	18
Çizelge 2.2. Endişe Verici Varyantların fenotipik etkilerinin özeti.....	19
Çizelge 2.3. Dikkate alınması gereken varyantlar	20
Çizelge 2.4. Yaş Grubuna Göre COVID-19 Enfeksiyonu, Hastaneye Yatış ve Ölüm Riski	24
Çizelge 2.5. COVID-19 hastalarında sık görülen semptom veya belirtiler	27
Çizelge 2.6. COVID-19'da ciddi hastalık riskini artıran temel tıbbi durumların listesi.....	31
Çizelge 2.7. Uzun COVID-19'da sık bildirilen semptom veya bulgular	32
Çizelge 2.8. CDC MIS-C Tanı Kriterleri.....	35
Çizelge 2.9. COVID-19 Vaka Tanımı	36
Çizelge 2.10. COVID-19'da kötü prognozla ilişkilendirilen laboratuvar parametreleri.....	52
Çizelge 2.11. COVID-19 toraks bilgisayarlı tomografi bulguları ve raporlama önerileri	54
Çizelge 2.12. Hastaneye yatırılmamış yetişkin hastaların terapötik yönetimi	57
Çizelge 2.13. COVID-19 nedeniyle hastanede yatan erişkinlerin hastalık şiddetine göre terapötik yönetimi	61
Çizelge 2.14. Aşıların endişe verici varyantlar üzerindeki etkinlik/etkililiği	73
Çizelge 4.1. Tüm Katılımcıların Genel Özellikleri.....	83
Çizelge 4.2. COVID-19 PCR sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Bakımından İncelenmesi	84
Çizelge 4.3. Tüm Katılımcıların Tam Kan Sayımı Ölçümlerinin İncelenmesi	85
Çizelge 4.4. Tüm Katılımcıların Laboratuvar Testlerinin Sonuçlarının Ortalama Değerleri.....	86
Çizelge 4.5. COVID-19 PCR sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Tam Kan Sayımı Ölçümlerinin İncelenmesi	88
Çizelge 4.6. COVID-19 PCR sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Laboratuvar Ölçümlerinin İncelenmesi	89

Çizelge 4.7. Kadın ve Erkeklerde COVID-19 PCR sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Laboratuvar Tetkiklerinin İncelenmesi	90
Çizelge 4.8. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Tam Kan Sayımı Parametlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi.....	92
Çizelge 4.9. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Koagülasyon Parametlerinden D-Dimer, Aptt, Pt Değerlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi.....	94
Çizelge 4.10. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Akut Faz Reaktanlarından CRP, Sedimantasyon, Ferritin Ölçümlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi.....	95
Çizelge 4.11. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Serum Aminotransferaz Değerlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi	96
Çizelge 4.12. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Laboratuvar Değerlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi.....	97
Çizelge 4.13. COVID-19 PCR Test Sonucu Hem Negatif Hem Pozitif Çıkan Katılımcının Pozitif ve Negatif Dönemdeki Tam Kan Sayımı Ölçümlerinin İncelenmesi	99
Çizelge 4.14. COVID-19 PCR Test Sonucu Hem Negatif Hem Pozitif Çıkan Katılımcının Pozitif ve Negatif Dönemdeki Laboratuvar Tetkiklerinin İncelenmesi.....	100
Çizelge 4.15. COVID-19 PCR Pozitiflik Düzeyine Etki Eden Risk Faktörleri..	101
Çizelge 4.16. COVID-19 PCR Pozitiflik Düzeyine Etki Eden Risk Faktörleri..	102

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi'ne 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde Huanan deniz ürünleri pazarından kaynaklandığı düşünülen etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakası kümesi bildirilmiştir (1). Etken 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır (2). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü'ne (SARS-CoV) yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (3). Hastalığın kıtalar arasında yayılmasının ardından Dünya Sağlık Örgütü uyarı düzeyini en yüksek seviyeye çıkartarak, COVID-19'u 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir (4). COVID-19 pandemisinde 9 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla tüm dünyada 185 milyonu, Türkiye'de ise 5 milyonu aşan doğrulanmış olgu ve dünyada dört milyondan Türkiye'de ise 50 binden fazla doğrulanmış ölüm söz konusu olmuştur (5).

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşıрма yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır (6).

Semptom ve belirtiler arasında ateş veya titreme, öksürük, yorgunluk, tat veya koku kaybı, burun tıkanıklığı veya burun akıntısı, konjunktivit, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas veya eklem ağrısı, farklı tipte cilt döküntüleri, mide bulantısı ya da kusma, ishal, nefes almada zorluk veya nefes darlığı, göğüste persistan ağrı veya baskı bulunmaktadır (7,8).

COVID-19 için tanı testleri mevcut enfeksiyonu gösteren viral test ve geçirilmiş enfeksiyonu gösteren seroloji testleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Viral testler nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ve antijen testleridir. Seroloji testlerinden antikor testi yapılmaktadır (9).

Tanı testi olarak kullanılan NAAT'den, gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testi kişi COVID-19 hastası olduğu halde çeşitli gerekçelerle (enfekte bireyde hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek, örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde

alınması, örneğin uygun bir şekilde işlenmemesi ve gönderilmemesi, PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik nedenler, SARS-CoV-2 virüsünün semptomatik ve asemptomatik vakalarda dalgalı saçılım göstermesi vb.) negatif sonuç verebilmektedir (10).

İran'da Karimian ve arkadaşları (ark.) (11) tarafından yapılan bir meta analizde, COVID-19 hastalarının başvuru sırasındaki laboratuvar tahlillerinde C-reaktif protein (CRP), glukoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ferritin, serum amiloid A, B-tipi natriüretik peptid (BNP), D-dimer, interlökin-2 (IL-2), interlökin-6, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artış; lenfosit, albümin, pre-albümin, yüzey farklılaşma antijenleri (CD) 3, CD4, CD8, protrombin zamanında (PT) azalma görülmüştür.

Washington'da Carpenter ve ark. (12) tarafından yapılan bir sistematik derlemede, lenfopeni, COVID-19 hastalarının %50'sinden fazlasında görülmekte ve yükselmiş LDH da sıklıkla tarif edilmektedir. Bu laboratuvar bulgularının hiçbirinin influenza tanısında yaygın olarak kullanılmadığı belirtilmiş ancak COVID-19'u diğer viral taklitlerden ayırt etme yaygınlığı ve doğruluğu için daha ileri değerlendirmeyi hak ettiği vurgulanmıştır.

Amerika Massachusetts'de Castro ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada, şiddetli hastalık için dikkate değer özellikler arasında, lenfositopeni, eozinopeni, nötrofili, yüksek kreatinin düzeyi ve düşük glomerüler filtrasyon hızı artmış risk olarak görülmüştür.

Çin'de Zhang ve ark. (14) tarafından yapılan sistematik derlemede, COVID-19 hastalarında en yaygın laboratuvar bulgularının artmış CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6, LDH, azalmış lenfosit, albümin, eozinofil olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, COVID-19 hastalarında laboratuvar bulgularını yorumlarken daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. CRP, lenfopeni ve LDH artışı olan hastalarda uygun tedavi ve hastaların gerekirse yoğun bakım ünitesine nakledilmesi gerektiği bulunmuştur.

Washington'da Fang ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada, lenfosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), CRP, troponin T, D-dimer, laktat dehidrogenaz, prokalsitonin, interlökin-6 ve ferritin dahil olmak üzere çeşitli biyobelirteçlerin, COVID-19'da hastalık ilerlemesinin ve mortalitenin öngörücüsü

olduğu ve bu laboratuvar testlerinin, komplikasyon riski taşıyan hastaları belirlemede ve tedavi müdahalelerine rehberlik etmede hayati bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Birleşik Krallık'ta Stegeman ve ark. (16) tarafından yapılan bir sistematik derlemede, laboratuvar tahlillerinden artmış interlökin-6, CRP ve azalmış lenfosit anlamlı bulunmuştur.

COVID-19 pandemisine bağlı morbidite, mortalite devam etmektedir (5). COVID-19'u edinme riski yüksek olan sağlık çalışanlarının, COVID-19 enfeksiyonu düşündürecek semptom veya bulguları olup, COVID-19 rRT-PCR sonucunun negatif olarak raporlanmasının COVID-19 olasılığını dışlayamayacağı düşünüldüğünde, sağlık çalışanından birlikte yaşadığı aile bireylerine, bakım verdiği hastalara, diğer sağlık çalışanlarına ve teması olabilecek diğer kişilere COVID-19 bulaşını erken dönemde engelleyebilmek, hastalığın yayılmasının erken dönemde önüne geçebilmek amacıyla laboratuvar testlerinin COVID-19 tanısına katkısı araştırılmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na ülkemizde ilk COVID-19 vakasının görüldüğü 11.03.2020 tarihinden, 31.12.2020 tarihine kadar başvuran, COVID-19 enfeksiyonu düşündürecek semptom veya bulguları olup rutin kan tetkikleri yapılan ve eşzamanlı olarak nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü numunesi alınan tüm sağlık çalışanlarının, yapılan kan tetkikleri sonuçlarının rRT-PCR sonucuyla karşılaştırılması, sonuçların COVID-19 tanısına katkısının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın koronavirüs hastalığının hızlı ve doğru teşhisi için, PCR ile birlikte kullanılabilen bir biyobelirteç bulunmasına yardımcı olabileceği de düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsün Tarihçesi

Koronavirüsler (CoV'ler) üzerine yapılan moleküler tarihlendirme araştırmaları, bu virüslerin en son ortak atalarının 10.000 yıl önce var olduğunu işaret etmektedir. Genel olarak CoV'lerin ideal konaklarının uçabilen, sıcakkanlı kuşlar ve memeli omurgalılar olduğu ve bu virüslerin evriminde ve yayılmasında ana faktörler olduğu düşünülmektedir (17).

Hayvan CoV'lerinin solunum yollarında hastalıklara neden olduğu uzun süredir bilinmektedir. Şu anda kuş enfeksiyöz bronşit virüsünün (IBV, avian coronavirus) neden olduğu kuş enfeksiyöz bronşiti olarak bilinen enfeksiyonun, 1930'ların ortalarında tavukların ciddi bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (17, 18).

İnsan koronavirüsleri (HCoV) dönemi ise 1960'lı yıllarda Tyrrell ve Bynoe tarafından Birleşik Krallık Soğuk Algınlığı Araştırma Birimi'ndeki insan katılımcılar üzerinde araştırma yaparken hafif üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olan kişilerin burun salgılarından doku kültüründe bir virüsü gözlemlediklerinde başlamıştır (19,20).

Daha sonra 1966 yılında, Hamre ve Procknow soğuk algınlığı semptomları olan bir tıp mezunundan farklı doku kültürü özelliklerine sahip yeni bir virüs (HCoV-229E) yetiştirmeyi başarmışlardır (20,21).

Yine 1960'lı yılların sonuna doğru, McIntosh ve arkadaşları trakeal organ kültüründe (OC) farelerin beyinlerine başarılı bir şekilde adapte edilen ancak doku kültüründe üremeyen IBV benzeri HCoV-OC43 gözlemlenmiştir (22,23). HCoV-229E, HCoV-OC43 ve IBV'nin elektron mikroskobu altında benzer morfolojiye sahip olduğunun görülmesinin ardından bu virüslerin yeni grubuna 1968'de koronavirüs adı verilmiş ve 1975'te aile adı Coronaviridae olarak kabul edilmiştir (20,24).

HCoV-229E ve HCoV-OC43'ün her ikisi de hafif şiddette soğuk algınlığı benzeri enfeksiyona neden olmaktadır ve metodolojik çalışma zorluğu nedeniyle HCoV üzerindeki çalışmalar yavaş ilerlemiştir (25). Bu durum Şiddetli Akut

Solunum Sendromunun (SARS) 2003 yılının Şubat ayı sonunda Çin'de ortaya çıkmasıyla son bulmuştur (26).

SARS ilk olarak 2003 yılının Şubat ayı sonunda Çin'de ortaya çıkan viral bir solunum yolu hastalığıdır. Genel olarak, SARS yüksek ateşle başlamakta ($>38.0^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, genel bir rahatsızlık hissi, ağrı ve hafif şiddette solunum semptomları eşlik edebilmektedir. Hastaların yaklaşık %10-20'sinde ishal ve 2-7 gün sonra kuru öksürük eşlik edebilmektedir. Çoğu hastada pnömoni gelişmektedir. Ölümcül vakalarda akciğer, bağırsak, karaciğer, böbrek ve beyin dahil olmak üzere birçok organda virüs bulunmaktadır (5). Virüsün zoonotik bir rezervuardan çıktığı bilgisi, olası kaynağının araştırılmasını teşvik etmiştir. Guangdong'daki canlı av hayvanı pazarlarındaki küçük memelilerin (misk kedileri) yakın ilişkili virüsler taşıdığı tespit edilmiştir (27). Çin at nalı yarasalar, SARS benzeri koronavirüslerin doğal rezervuarları iken misk kedilerinin ara konak olduğu anlaşılmıştır (28,29). SARS küresel salgını kontrol altına alınmadan önce Kuzey Amerika, Güney Amerika, Avrupa ve Asya'da iki düzineden fazla ülkeye yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 2003 salgını sırasında dünya çapında toplam 8.098 kişi SARS ile hastalanmış, bunlardan 774'ü ölmüştür (30). DSÖ vaka tanımını karşılayan hastalığı olan kişiler arasındaki vaka ölüm oranı yaklaşık % 3'tür (31). Şu anda, dünyanın hiçbir yerinde bilinen bir SARS iletimi bulunmamaktadır. En son SARS-CoV enfeksiyonu insan vakaları, Nisan 2004'te, laboratuvarında edinilen enfeksiyonlardan kaynaklanan bir salgında Çin'de bildirilmiştir (32).

Daha sonra 2004 yılında Amsterdam'da ateş ve bronşiolitli 7 aylık bir çocuktan ve yine aynı yıl Rotterdam'da pnömoni olan 8 aylık bir çocuktan HCoV-NL63 tanımlanmıştır (33,34). Yine 2004 yılında Çin'de pnömoni nedeniyle hastaneye kaldırılan 71 yaşındaki bir erkekte HCoV-HKU1 tanımlanmıştır (35).

HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 günümüzde endemik olarak görülen, özellikle kış aylarında sıklığı artan, insandan insana bulaşı yaygın olan ve tipik olarak bağışıklığı yeterli kişilerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olan insan koronavirüsleridir (36).

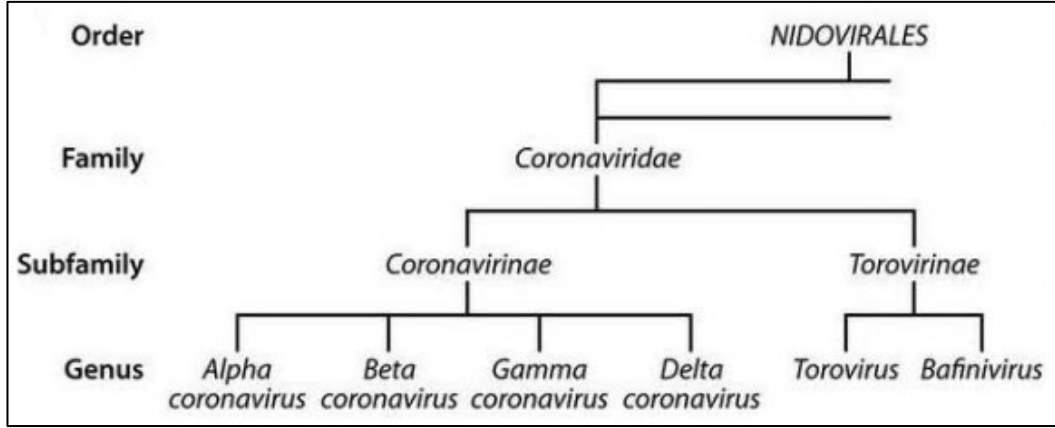
Daha sonra 2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu (Middle East respiratory syndrome, MERS) adı verilen, enfekte tek hörgüçlü develerden

insanlara geçen koronavirüsün (MERS-CoV) neden olduğu viral solunum yolu hastalığı ortaya çıkmıştır (37). Hastalar tipik olarak ateş, nefes darlığı, öksürük şikayetiyle başvurmuşlardır. Ek olarak ishal gibi gastrointestinal şikayetleri ve bir çok hastada pnömoni, solunum yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi ciddi semptomlar gelişmiştir (38, 39). Virüsün kökeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak farklı virüs genomlarının analizine göre, yarasalarda ortaya çıktığı ve daha sonra develere bulaşmış olabileceğine inanılmaktadır. Toplamda 27 ülke 2012'den bu yana vaka bildirmiş, enfeksiyon ve ilgili komplikasyonlara bağlı olarak bilinen 858 ölüme yol açmıştır (40). Mortalite oranı laboratuvar onaylı vakalar için hesaplandığında %35 olarak tahmin edilmektedir (41). Sağlık yetkilileri hastalığı ilk olarak Eylül 2012'de Suudi Arabistan'da bildirmişlerdir. Retrospektif araştırmalarla, daha sonra bilinen ilk MERS vakalarının Nisan 2012'de Ürdün'de meydana geldiğini tespit edilmiştir. Şimdiye kadar, tüm MERS vakaları arasında Arap Yarımadası'ndaki ve yakınındaki ülkelere seyahat etme veya bu ülkelerde ikamet etme ilişkisi kurulmuştur (42). Günümüzde de MERS vakaları görülmeye devam etmektedir (43).

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

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

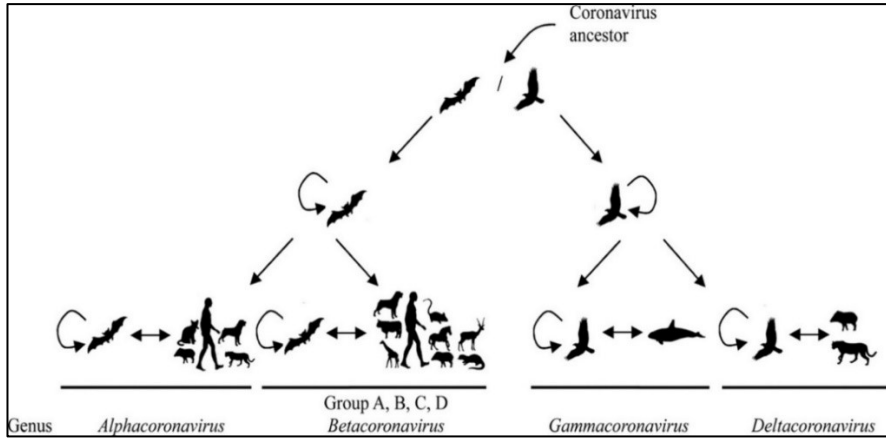
Koronavirüsler Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae altailesi içinde yer alan, 80-160 nanometre çapında, zarflı, tek zincirli, pozitif kutuplu, yaklaşık 27-32 kb'lik segmentsiz genom ve çevresinde helikal bir nükleokapsid bulunduran, ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. İsimleri, viral zarftan yayılan çok sayıda sopa görünümündeki proteinleri nedeniyle bir tacı (Latince'de korona) andırmasından kaynaklanmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir. Coronaviridae içinde alfacoronavirus, betacoronavirus, gamacoronavirus ve deltacoronavirus olarak adlandırılan 4 alt cins bulunmaktadır (36). CoV'lerin filogenetik sınıflandırılması Şekil 2.1'de sunulmuştur.



Şekil 2.1. CoV’lerin filogenetik sınıflandırılması

Kaynak: Saxena SK. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Singapore: Springer; 2020. p. 141-150.

Alfa ve beta koronavirüsler için yarasalar, gama ve delta koronavirüsler için ise kuşlar ideal konaktır. Tüm hCoV’lerin, kökenini yarasalar ve kuşlarda yaşayan atalarından alan ve yeni konaklara uyum sağlayan, zoonotik patojenler olduğu düşünülmektedir (44). CoV evriminin bir modeli Şekil 2.2’de sunulmuştur.

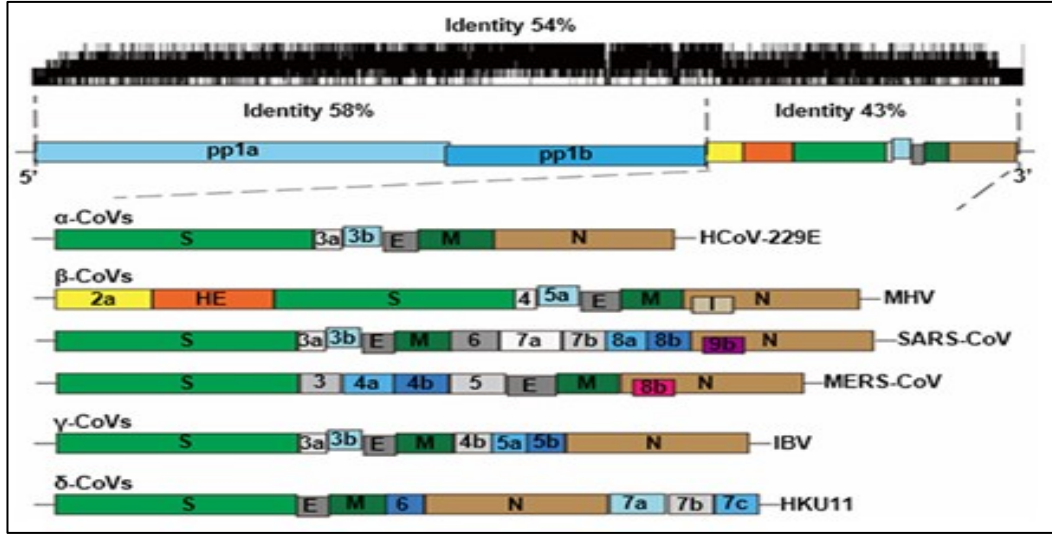


Şekil 2.2. CoV evriminin bir modeli

Kaynak: Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CC, Tsang AKL, Lau JHN ve ark. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alpha coronavirus and Beta coronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gamma coronavirus and Delta coronavirus. J. Virol. 2012; 86(7): 3995-4008.

CoV'ler pozitif kutuplu olduğu için genom, direkt kalıp olarak kullanılmaktadır ve çeşitli yapısal olmayan ve yapısal proteinler kodlanmaktadır. Öncelikle genomik RNA kalıp olarak kullanılıp poliprotein 1a/1ab translasyonu gerçekleşmektedir ki, buradan replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturmak üzere yapısal olmayan proteinler (nonstructural protein, nsp) kodlanmaktadır. Daha sonra, iç içe geçmiş bir dizi subgenomik RNA (sgRNA), RTK tarafından aralıklı transkripsiyon tarzında sentezlenmektedir. Transkripsiyonun sona ermesi ve yapısal proteinlerin kodlanacağı RNA eldesi, açık okuma çerçeveleri (open reading frame-ORF) arasına yerleşmiş olan transkripsiyon düzenleyici sekanslardan sağlanmaktadır. Bu negatif iplikçikli sgRNA'lar, subgenomik mRNA'ların üretimi için kalıp olarak işlev görmektedir. Tipik bir koronavirüsün genomu ve subgenomları en az altı ORF içerir. İlk ORFlar (ORF1a/b), tüm genom uzunluğunun yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturmakta ve 16 adet yapısal olmayan protein kodlamaktadır (nsp 1-16) ancak bu durum gamakoronavirüsler için farklıdır, bu grupta nsp-1 bulunmamaktadır. ORF1a ve ORF1b arasında görülen bir nükleotidlik çerçeve kayması pp1a ve pp1ab adında iki polipeptit üretimi ile sonuçlanmaktadır. Bu polipeptitler, virüsün kodladığı kimotripsin benzeri proteaz veya ana proteaz ve bir veya iki proteaz ile işlenerek 16 adet yapısal olmayan protein oluşturmaktadır. Genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden, en az dört adet yapısal protein kodlanmaktadır: Spike (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsit (N) proteinleri. Farklı koronavirüslerde bu ana yapısal proteinlerin yanı sıra, o virüse özgü, hemaglutinin esteraz (HE) proteini, 3a/b proteini, 4a/b proteini gibi yapısal ve aksesuar proteinler kodlanmaktadır.

Farklı koronavirüslerin genom sekansları incelendiği zaman, yapısal olmayan proteinleri kodlayan bölgeler arası %58, yapısal proteinleri kodlayan bölgeler arası %43 ve tüm genom düzeyinde ise %54 oranında benzerlik bulunmaktadır. Bu oranlar, yapısal olmayan proteinlerin daha fazla korunduğunu, yapısal proteinlerin ise yeni konaklara adaptasyon konusunda daha çeşitli olduğunu düşündürmektedir (45,46). Dört cins koronavirüsün genom yapısı Şekil 2.3'te sunulmuştur.

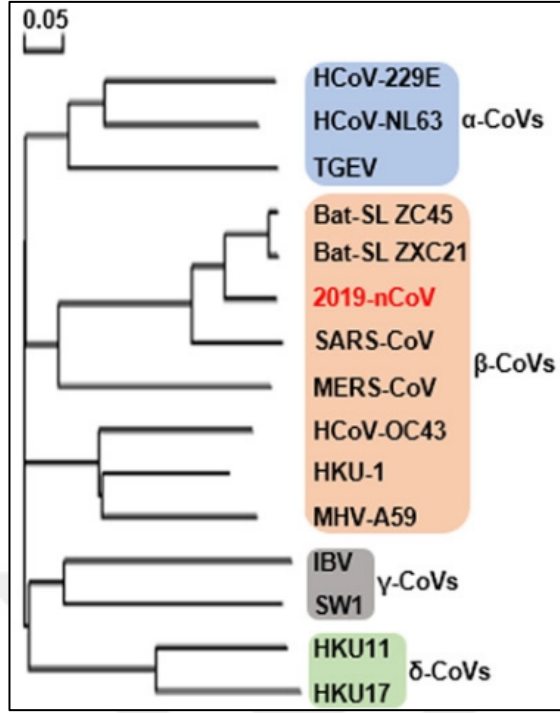


Şekil 2.3. Dört cins koronavirüsün genom yapısı

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

Bazı betakoronavirüslerde bulunan bir HE geni, ikinci bir kısa spike protein grubunu kodlamaktadır. S (ve HE) proteinleri aracılığıyla spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmanın ardından, CoV hücreye girmekte ve sitoplazmada çoğalmaktadır. Replikasyon hataya meyillidir ve virüs evrimine yardımcı olan önemli mutasyon ve rekombinasyon oranlarına yol açmaktadır (36).

Coronavirinae alt ailesinin, insanları enfekte eden cinsleri Alfakoronavirüsler ve Betakoronavirüslerdir. İnsanları enfekte eden Alfakoronavirus türleri HCoV-229E ve HCoV-NL63, Betakoronavirüs türleri HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV ve SARS-CoV-2'dir (36,47). Yapılan dizi analizi sonuçları, SARS-CoV-2'nin tipik bir koronavirüs genom yapısına sahip olduğunu ve Yarasa-SARS benzeri (Bat-SL) ZC45, Bat-SL ZXC21, SARS-CoV ve MERS-CoV içeren betakoronavirüs kümesine ait olduğunu göstermektedir. Koronavirüslerin filogenetik ağaç incelemesinde virüsün Yarasa-SARS benzeri (SL)- ZC45, Yarasa-SL ZXC21 ile daha yakın ilişkili olduğu ancak SARS-CoV ile daha az ilişkili olduğu belirlenmiştir (45, 46, 48). CoV'lerin bir filogenetik ağacı Şekil 2.4'te sunulmuştur.



Şekil 2.4. CoV’lerin bir filogenetik ağacı

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

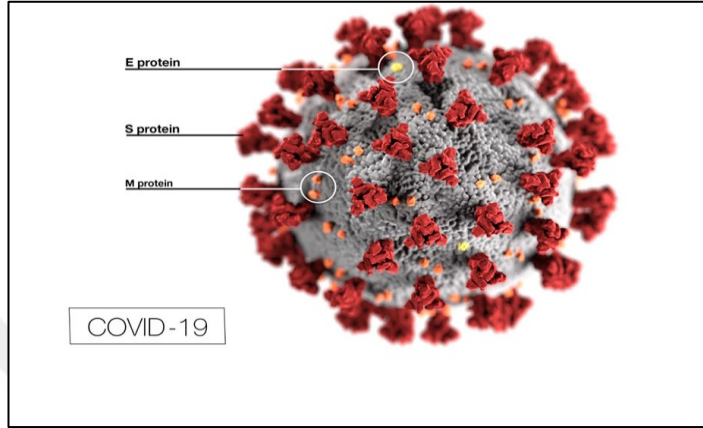
2.3. SARS-CoV-2

2.3.1. SARS-CoV-2 Morfolojisi ve Genom Yapısı

SARS-CoV-2 yaklaşık 29.9 kilobaz, pozitif kutuplu bir genomdan oluşmaktadır. SARS-CoV-2 pozitif kutuplu olduğundan genomu direkt kalıp olarak kullanılmakta ve yapısal ve çeşitli yapısal olmayan proteinler kodlanmaktadır (49).

SARS-CoV-2 dört ana yapısal protein içermektedir: Spike (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsit (N) proteinleri. SARS-CoV-2’ de hemagglutinin esterase bulunmamaktadır (50,51). İki alt birimden (S1, S2) oluşan S proteini, viral zarfa gömülü olarak bulunan ve dışa doğru uzantılar göstererek virüse karakteristik görünümünü kazandıran glikoproteinlerdir ve konak hücreye tutunma (S1) ve füzyondan (S2) sorumludurlar. E proteini sentezlenen viral

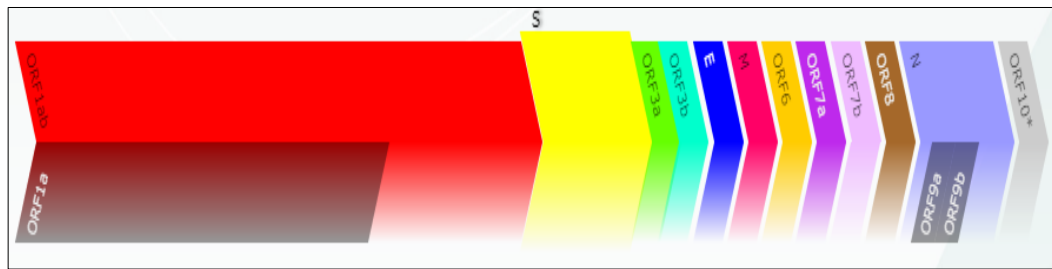
parçaların bir araya gelmesinde ve tomurcuklanmada rol almaktadır. M proteini transmembran bölümleriyle kapside bağlanmaktadır. N proteini ise kapsidi oluşturan esas proteindir ve viral RNA'nın replikasyonunda görev almaktadır (25, 49, 51). SARS-CoV-2'nin bir illüstrasyonu Şekil 2.5'te sunulmuştur.



Şekil 2.5. SARS-CoV-2'nin bir illüstrasyonu

Kaynak: Centers for Disease control and prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Erişim: <https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html> Erişim tarihi: 15 Haziran 2021

Yapısal olmayan proteinler 16 adettir (nsp 1-16) ve ilk ORF'ler (ORF1a/b) tarafından kodlanmaktadır. Yapısal olmayan proteinler RNA bağımlı RNA polimeraz (nsp 12), helikaz (nsp 13) gibi transkripsiyonda ve replikasyonda yer almaktadırlar (52, 53). SARS-CoV-2'nin genom yapısı Şekil 2.6'da sunulmuştur.



Şekil 2.6. SARS-CoV-2'nin genom yapısı

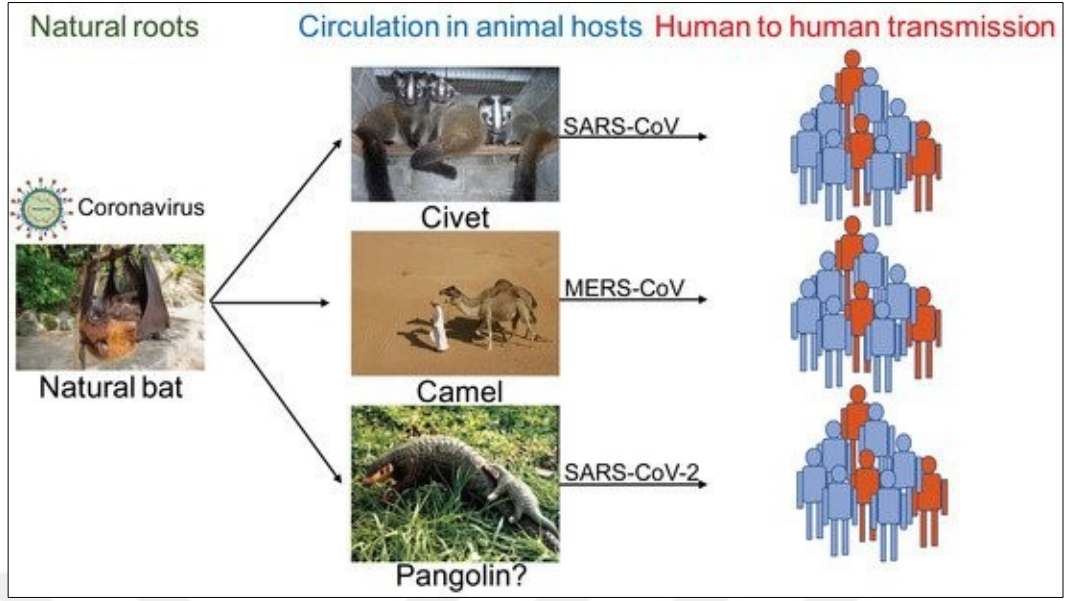
Kaynak: GISAID. Official hCoV-19 reference sequence. Erişim: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/hcov-19-reference-sequence/> Erişim Tarihi: 2 Haziran 2021

2.3.2. SARS-CoV-2'nin Kaynağı

Aralık 2019'un sonlarında, Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanamayan bir mikrobiyal ajan nedeniyle viral pnömoni ile başvuran hastalar bildirilmiştir. İlk bildirilen COVID-19 vakaları çoğunlukla, Wuhan kentindeki canlı vahşi hayvanların da satıldığı, Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'yla temaslıdır. Daha sonra yeni bir koronavirüs, nedensel patojen olarak tanımlanmış ve SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır.

Salgının başlangıcından 26 Ocak 2020 tarihine kadar, çoğu Wuhan'da yaşayan veya Wuhan'ı ziyaret eden insanları içeren 2000'den fazla 2019-nCoV enfeksiyonu vakası ve insandan insana bulaşma doğrulanmıştır. Genom dizisi olarak 2019-nCoV'un Doğu Çin'in Zhoushan kentinde 2018'de toplanan iki yarasa kaynaklı bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21 ile yakından ilişkili ancak SARS-CoV ve MERS-CoV'den daha uzak ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle salgının erken dönemlerinde SARS-CoV-2'nin yarasalardan kaynaklandığı ve deniz ürünleri pazarındaki ara hayvan konakçısı aracılığıyla insanlara bulaştığı ve solunum yoluyla insanlar arasında yayıldığı iddia edilmiştir (54,55).

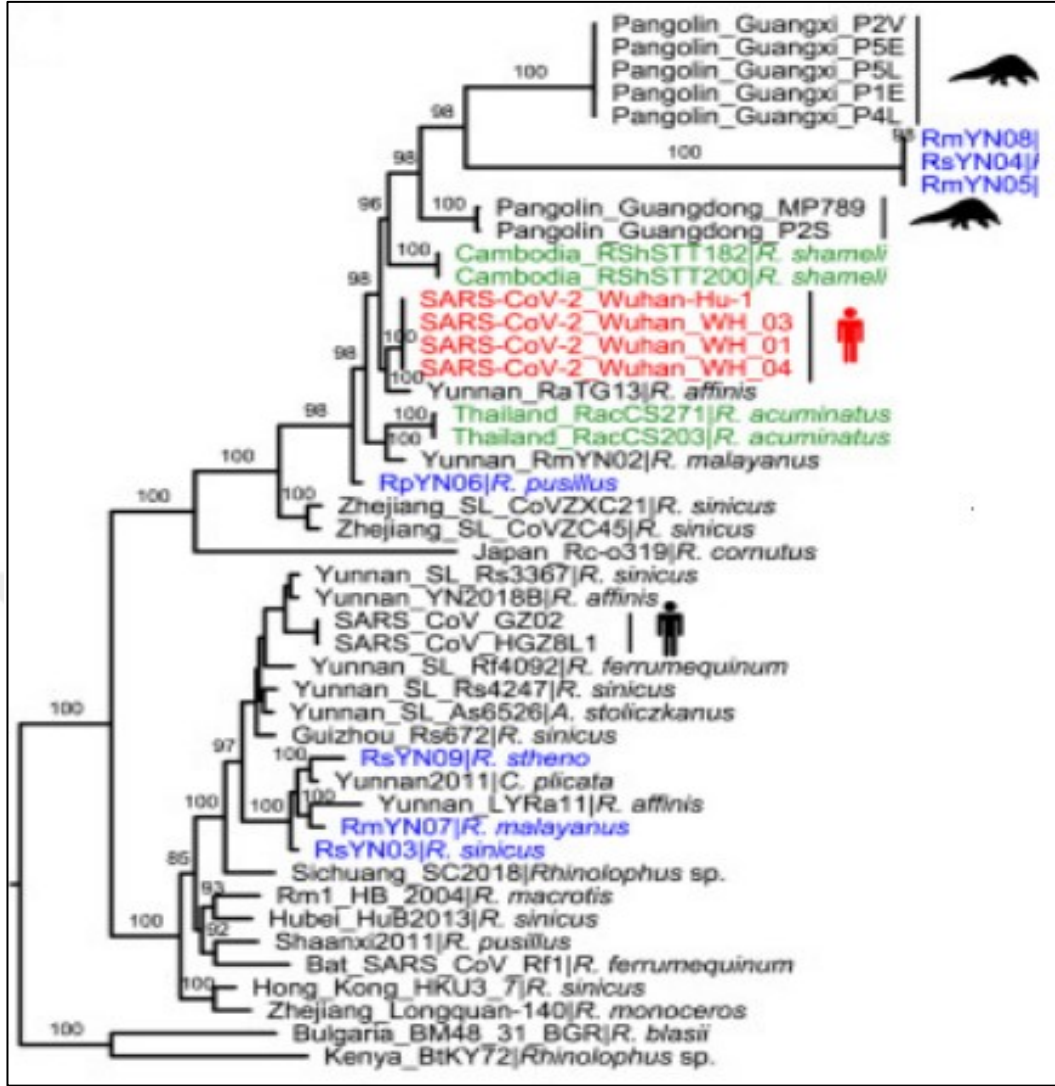
Güney Çin'de kaçakçılıkla mücadele operasyonlarında ele geçirilen Malayan pangolinlerinde (Manis javanica, Sunda pangolin, Javan pangolin) SARS-CoV-2 ile ilişkili koronavirüsler tespit edilmiş ve pangolinlerin yeni koronavirüslerin ortaya çıkmasında olası konaklar olarak düşünülmesi gerektiği ve zoonotik bulaşmayı önlemek için pazarlardan kaldırılması gerektiği öne sürülmüştür (56). Koronavirüslerin bir ekolojik modeli Şekil 2.7.'de sunulmuştur.



Şekil 2.7. Koronavirüslerin bir ekolojik modeli

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

At nalı yarasaları (*Rhinolophus affinis*, horseshoe bat) enfekte eden koronavirüs olan RATG13, SARS-CoV-2'nin tam genom dizilerine göre bilinen en yakın akrabasıdır (57). Yarasa koronavirüslerinden sonra sonra tam genom dizilerine göre en yakın akraba pangolin ilişkili koronavirüsler olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle pangolin ara konak olarak düşünülmektedir (56, 58, 59, 60). Bununla birlikte pangolinin insan pandemisinin kökenindeki ara hayvan olmadığına dair sonuçlar da rapor edilmiştir (61, 62). Tam uzunluktaki virüs genomunun filogenetik ağacı Şekil 2.8'de sunulmuştur.



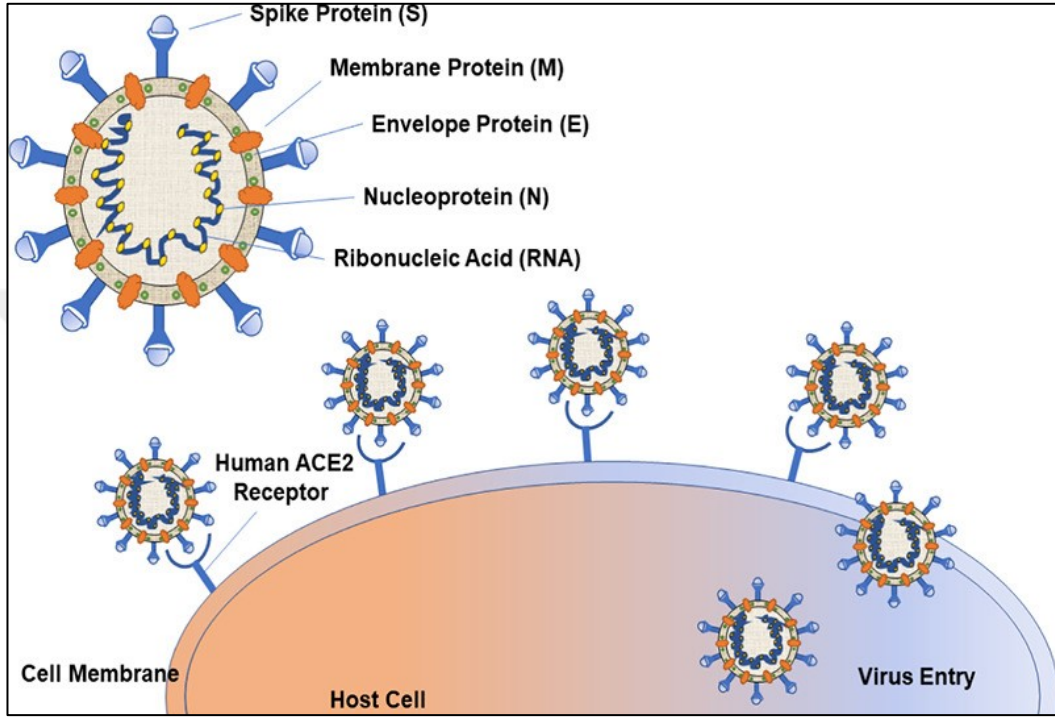
Şekil 2.8. Tam uzunluktaki virüs genomunun filogenetik ağacı

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

2.3.3. SARS-CoV-2'nin Hücreye Girişi ve Replikasyonu

SARS-CoV-2'nin bir konak hücreyi enfekte etmesi için, S proteinin önce konak hücre üzerindeki bir yüzey proteinine bağlanması gerekmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2'nin SARS-CoV için bir hücre reseptörü olduğu bilinmektedir (63). SARS-CoV-2'nin hücresel giriş reseptörü olarak ACE2'yi de kullanıp kullanmadığını belirlemek için çalışmalar yapılmış ve SARS-CoV-2'nin de ACE2 eksprese eden hücrelere girmek için bir giriş

reseptörü olarak kullanabildiği gösterilmiştir (57). SARS-CoV-2 transmembran serin proteazı (TMPRSS2) da hücreye girişte kullanmaktadır (64). Hedef proteinleri ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi Şekil 2.9'da sunulmuştur.



Şekil 2.9. Hedef proteinleri ve konakçı giriş mekanizmasını gösteren SARS-CoV-2'nin şematik gösterimi

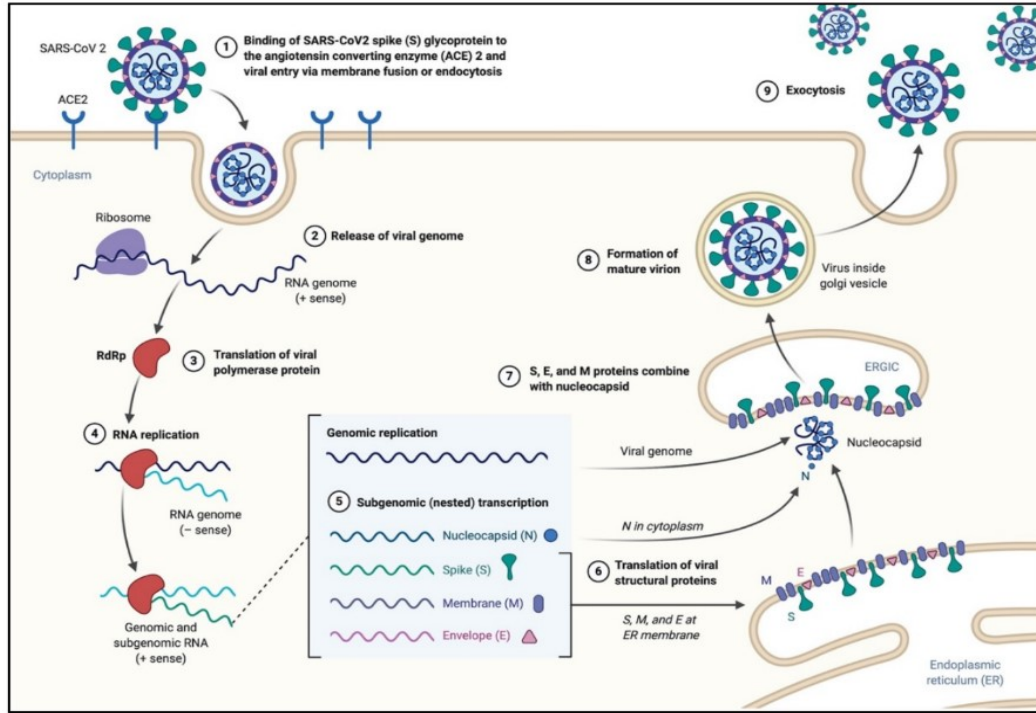
Kaynak: Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A ve ark. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2020; 1866(10): 2.

Kalp, akciğer, böbrekler ve barsak gibi çeşitli dokularda eksprese olan ACE2, arteriyel ve venöz endotelial hücrelerde, arteriyel düz kas hücrelerinde ve akciğerin de tip I ve tip II alveolar epitel hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu yaygın ekspresyonun COVID-19 hastalarındaki çoklu organ disfonksiyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir (65).

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

ORF1b'nin translasyonu sonucu iki polipeptit (pp1a ve pp1ab) üretilmektedir. Buradan da replikasyon-transkripsiyon kompleksini oluşturmak üzere RNA bağımlı RNA polimeraz gibi transkripsiyonda ve replikasyonda yer alan yapısal olmayan proteinler kodlanmaktadır. Replikasyon sırasında RTK, genomun tam uzunluktaki (-) RNA kopyalarını üretmekte ve tam uzunluktaki (+) RNA genomları ve subgenomik RNA için kalıp olarak kullanılmaktadır. Subgenomik RNA yapısal proteinleri kodlamaktadır. SARS-CoV-2 yapısal proteinlerinin üretimini takiben, nükleokapsidler sitoplazmada toplanmakta ve ardından endoplazmik retikulum-Golgi ara kompartmanının lümenine tomurcuklanmaktadır. Virionlar daha sonra enfekte hücreden ekzositoz yoluyla salınmaktadır (66, 67).

SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü Şekil 2.10'da sunulmuştur.



Şekil 2.10. SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü.

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

2.3.4. SARS-CoV-2'nin Varyantları

SARS-CoV-2 dâhil tüm virüsler zamanla değişmektedir. Çoğu değişikliğin virüsün özellikleri üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. Bununla birlikte ne kadar kolay yayıldığı, ilişkili hastalık şiddeti, aşılardan, tedavi edici ilaçların, teşhis araçlarının veya diğer halk sağlığı ve sosyal önlemlerin etkinliği gibi bazı değişiklikler virüsün özelliklerini etkileyebilmektedir (68).

SARS-CoV-2 genetik soylarının adlandırılması ve izlenmesi için klasik olarak GISAID, Nextstrain ve Pango gibi kurumlar tarafından tanımlanan yerleşik adlandırma sistemleri kullanılmaktadır. Her sistem farklı kodlama kullandığından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu karışıklığı gidermek üzere Yunan alfabesinin kullanıldığı daha kolay bir sınıflamayı uygulamaya koymuştur (69).

Dünya Sağlık Örgütü SARS-CoV-2'nin varyantlarını, dikkate alınması gereken varyantlar ("Variant of Interest"; VOI) ve endişe verici varyantlar ("Variant of Concern"; VOC)" olarak ikiye ayırmaktadır.

Endişe verici varyantlar, bulaşıcılığı artmış veya COVID-19 epidemiyolojisini olumsuz yönde etkileyebilecek varyantlar veya virulansı artmış ya da klinik tabloda değişikliğe yol açan varyantlar veya halk sağlığı ve sosyal önlemlerin etkinliğini azaltan ya da mevcut tanı testlerinin, aşı veya ilaçların etkinliğini azaltan varyantlar olarak tanımlanmaktadır (68). Endişe verici varyantlar çizelge 2.1'de sunulmuştur.

Çizelge 2.1. Endişe verici varyantlar

DSÖ etiketi	Pango soyu	GISAID dah	Nextstrain dah	<i>Ek amino asit değişiklikleri izlenir*</i>	<i>En erken belgelenen örnekler</i>	<i>Atama tarihi</i>
Alfa	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	Birleşik Krallık, Eylül 2020	18 Aralık 2020
Beta	B.1.351 B.1.351.2 B.1.351.3	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	Güney Afrika, Mayıs 2020	18 Aralık 2020
Gama	P.1 P.1.1 P.1.2 P.1.4 P.1.6 P.1.7	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brezilya, Kasım 2020	11 Ocak 2021
Delta	B.1.617.2 AY.1 AY.2 AY.3 AY.3.1	G/478K.V1	21A	+S:417N	Hindistan, Ekim 2020	VOI: 4 Nisan 2021 VOC: 11 Mayıs 2021
*Şu anda dizili numunelerin az bir kısmında rapor edilen, izleme altındaki kayda değer spike amino asit değişiklikleri						
Kaynak: World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Erişim: https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/ Erişim tarihi: 09.07.2021						

Delta varyantının tahmini iletim avantajına dayanarak, diğer varyantları hızla geride bırakması ve önümüzdeki aylarda dolaşımdaki baskın soy haline gelmesi beklenmektedir. Avrupa Bölgesinde, Delta varyantının tahmini bulaşma avantajına ve modelleme tahminlerinin kullanılmasına dayanarak, 2021 yılı Ağustos ayı sonuna kadar yeni SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tahmini %90'ının Delta'dan kaynaklanması beklenmektedir. Delta varyantında artmış bulaşıcılık ve sekonder atak oranı, hastane mortalite riskinde olası artış ve nötralize edici aktivitede azalma bildirilmektedir. Delta varyantına karşı aşılar şiddetli hastalıktan korurken, semptomatik hastalık ve enfeksiyona karşı azalmış yanıt performansı sağlamaktadır (70). Delta varyantı ülkemizde de tespit edilmiştir ve hızla yayılmaya devam etmektedir (71). Endişe Verici Varyantların fenotipik etkilerinin özeti çizelge 2.2'de sunulmuştur.

Çizelge 2.2. Endişe Verici Varyantların fenotipik etkilerinin özeti

DSÖ Etiket	Alpha	Beta	Gamma	Delta
Bulaşıcılık	Artmış bulaşıcılık ve sekonder atak oranı	Artmış bulaşıcılık	Artmış bulaşıcılık	Artmış bulaşıcılık ve sekonder atak oranı
Hastalığın Şiddeti	Artmış hastaneye yatış riski, olası artan hastalık şiddeti ve ölüm riski	Doğrulanmamış olup hastane mortalite riskinde olası artış	Doğrulanmamış olup hastane mortalite riskinde olası artış	Doğrulanmamış olup hastane mortalite riskinde olası artış
Tekrar Enfeksiyon riski	Nötralizan aktivite korunmakta olup, yeniden enfeksiyon riski aynı kalmaktadır	Bildirilen nötralizan aktivitede azalma olup; D614G virüsü tarafından tetiklenen T hücresi yanıtı etkili kalmaktadır	Nötralizan aktivitede orta derecede azalma bildirilmiştir	Nötralizan aktivitede azalma bildirilmiştir
Tanı Üzerindeki Etki	Sınırlı etki – S geni hedef başarısızlığı (SGTF); çoklu hedef RTPCR'den elde edilen genel sonuç üzerinde hiçbir etki yoktur, Ag RDT'ler üzerinde bir etki gözlemlenmemiştir	RT-PCR veya Ag RDT'ler üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir	Bugüne kadar herhangi biri rapor edilmemiştir	Bugüne kadar herhangi biri rapor edilmemiştir
Kaynak: World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19.				

Dikkate alınması gereken varyantlar, bulaşıcılık, hastalık şiddeti, immün kaçış, tanısal veya terapötik kaçış gibi virüs özelliklerini etkilediği bilinen veya tahmin edilen genetik değişikliklerle ve zamanla artan vaka sayısının yanı sıra artan göreceli prevalansı olan birden fazla ülkede önemli topluluk bulaşmasına veya birden fazla COVID-19 kümesine veya küresel halk sağlığı için ortaya çıkan bir riske işaret eden diğer belirgin epidemiyolojik etkilere neden olan varyantlar olarak tanımlanmaktadır (68). Dikkate alınması gereken varyantlar çizelge 2.3'te sunulmuştur.

Çizelge 2.3. Dikkate alınması gereken varyantlar

DSÖ etiketi	Pango soyu	GISAID dalı	Nextstrain dalı	En erken belgelenen örnekler	Atama tarihi
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Birden fazla ülke, Aralık 2020	17 Mart 2021
Lota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	Amerika Birleşik Devletleri, Kasım 2020	24 Mart 2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	Hindistan, Ekim 2020	4 Nisan 2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Aralık 2020	14 Haziran 2021
Kaynak: World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants.					

DSÖ tarafından ayrıca “İleri İzleme için Uyarılar (Alerts for Further Monitoring)” adı altında gelecekte bir risk oluşturabileceğine dair bazı belirtilerle virüs özelliklerini etkilediğinden şüphelenilen genetik değişikliklere sahip ancak fenotipik veya epidemiyolojik etki kanıtı şu anda belirsiz olan ve yeni kanıtlar için ileri izleme ve ileri değerlendirme gerektiren bir SARS-CoV-2 varyantı olarak üçüncü bir grup da tanımlanmaktadır. Bu varyantların etkilerine ilişkin anlayışın hızla gelişmesiyle kolayca eklenme / çıkarılma beklenmektedir. Bu nedenle, DSÖ etiketleri şu anda atanmamaktadır. Ancak eski VOI'ler/VOC'ler bu kategori altında uzun bir süre izlenebilmektedir ve bir sonraki duyuruya kadar kendilerine atanan DSÖ etiketlerini koruyacaktır (68).

2.4. COVID-19

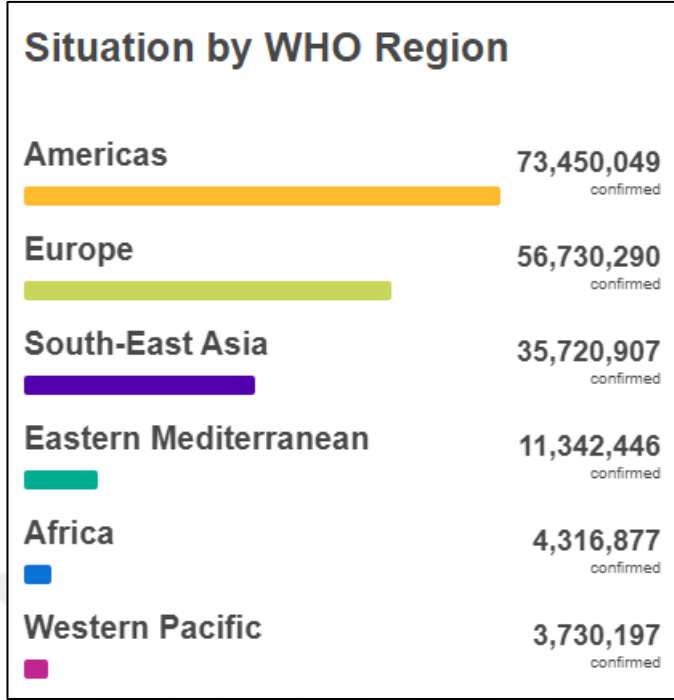
Koronavirüs hastalığı (COVID-19), SARS-CoV-2'nin sebep olduğu enfeksiyon hastalığıdır. CO ve VI koronavirüsten (İngilizce Coronavirus), “D” harfi İngilizce’de hastalık anlamına gelen “disease” kelimesinden, 19 ise vakaların görülmeye başladığı yıl olan 2019 yılından köken almaktadır.

2.4.1. COVID-19 Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi’ne 31 Aralık 2019’da, Çin’in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde Huanan deniz ürünleri pazarından kaynaklandığı düşünülen etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakası kümesi bildirilmiştir (1). Etken

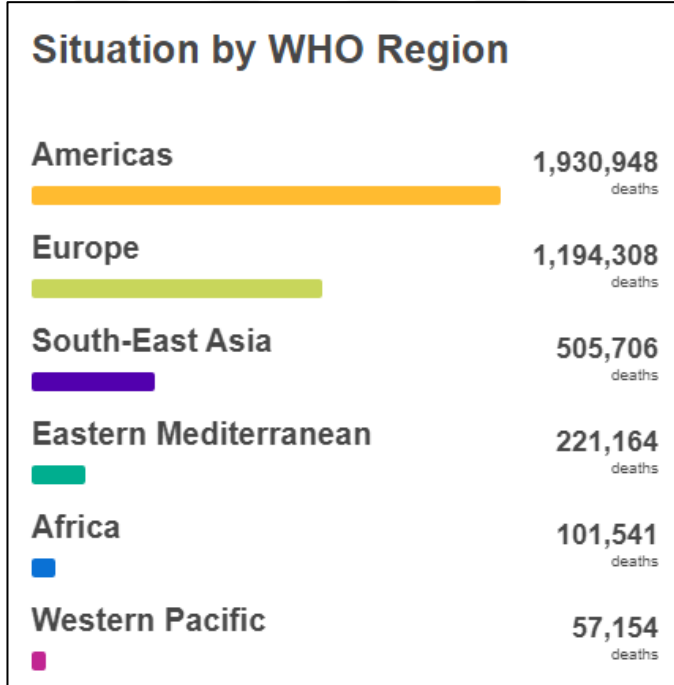
7 Ocak 2020’de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır (2). Tayland Halk Sağlığı Bakanlığı, 13 Ocak 2020’de Çin’in Hubei eyaleti’nin Wuhan şehrinden ilk importe laboratuvar onaylı yeni koronavirüs (2019-nCoV) vakasını bildirmiştir. Bu Çin’in Wuhan şehrinden exporte ilk yeni koronavirüs vakasıdır (72). Ardından 30 Ocak 2020’de Dünya Sağlık Örgütü Acil Durum Komitesi yeni koronavirüs hastalığını, Uluslararası Endişe verici Halk Sağlığı Acil Durumu (Public Health Emergency of International Concern) olarak ilan etmiştir (73). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV’e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (3). Hastalığın kıtalar arasında yayılmasının ardından Dünya Sağlık Örgütü bu kez uyarı düzeyini en yüksek seviyeye çıkartarak, COVID-19’u 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir (4).

COVID-19 pandemisinde 9 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla tüm dünyada 185 milyonu aşan doğrulanmış olgu ve dört milyondan fazla doğrulanmış ölüm söz konusu olmuştur. DSÖ vaka tanımını karşılayan hastalığı olan kişiler arasındaki vaka ölüm oranı yaklaşık % 2.1’dir. Pandeminin başından 9 Temmuz 2021 tarihine kadar günlük 895.030 onaylanmış vakayla en çok vaka 23 Nisan 2021’de, en çok günlük ölüm ise 28.01.2021 tarihinde 17.113 olarak gözlenmiştir. DSÖ bölgelerine göre bakıldığında 9 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla en çok onaylanmış vaka ve ölüm Amerika bölgesinde, ülke olarak ise Amerika Birleşik Devletleri’nde gözlenmiştir (5). DSÖ bölgelerine göre vaka sayısı Şekil 2.11’de, DSÖ bölgelerine göre ölüm sayısı Şekil 2.12’de sunulmuştur.



Şekil 2.11. DSÖ bölgelerine göre vaka sayısı

Kaynak: World Health Organization. Case situation by WHO region. **Erişim:** <https://covid19.who.int/> **Erişim Tarihi:** 09.07.2021



Şekil 2.12. DSÖ bölgelerine göre ölüm sayısı

Kaynak: World Health Organization. Deaths situation by WHO region. **Erişim:** <https://covid19.who.int/> **Erişim Tarihi:** 09.07.2021

Aralık 2019’da tespit edilen pnömoni kümelenmesinden sonra hasta sayısı hızla artmış, sağlık çalışanlarında da hastalık görülmüştür. Hastalık, insandan insana bulaşma özelliği nedeniyle hızla yayılmıştır. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020’de saptanmıştır. Devam eden süreçte Dünya’da olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında artış görülmüştür (10).

COVID-19 pandemisinde 9 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla Türkiye’de 5 milyonu aşan doğrulanmış olgu 50 binden fazla doğrulanmış ölüm söz konusu olmuştur. Buna göre Türkiye’de olgu ölüm hızı yaklaşık %0.9’dur (74). Ülkemiz 9 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla dünyada doğrulanmış toplam olgu sayısında sırasıyla ABD, Hindistan, Brezilya, Rusya ve Fransa’dan sonra altıncı, doğrulanmış toplam ölüm sayısında ise on dokuzuncu sırada yer almaktadır (75).

Li ve ark’nın 425 vakada yaptığı çalışmada bulaştırıcılık katsayısı (R_0) 2.2 olarak tahmin edilmiştir, bu da ortalama olarak her hastanın 2.2 kişiye enfeksiyon yaydığı anlamına gelmektedir. Genel olarak, bir salgın, R_0 1’den büyük olduğu sürece artacaktır ve kontrol önlemleri R_0 değerini 1’in altına düşürmeyi amaçlamaktadır (76).

COVID-19 vaka oranı en düşük 0-4 yaş grubundadır. Yaş kategorisinden 18-29 yaş en büyük kümülatif COVID-19 vaka sayısını oluşturduğundan referans olarak alındığında, hastaneye yatış ve ölüm riski yaş arttıkça katlanarak artmaktadır (77). Yaş grubuna göre COVID-19 enfeksiyonu, hastaneye yatış ve ölüm riski çizelge 2.4’te verilmiştir.

Çizelge 2.4. Yaş Grubuna Göre COVID-19 Enfeksiyonu, Hastaneye Yatış ve Ölüm Riski

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

Kaynak: Centers for disease control and prevention. Risk for COVID-19 infection, hospitalization and death by age group. **Erişim:** <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html> **Erişim Tarihi:** 20 Haziran 2021

2.4.2. COVID-19 Bulaş Yolları

Doğrudan insandan insana virüs içeren damlacıkları soluyarak bulaşma, COVID-19 bulaşmasının başlıca yolu olarak belirtilmektedir. Esas olarak solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas (yaklaşık altı fit veya iki metreden daha yakın) ile bulaş olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşıрма veya konuşma yoluyla ortaya saçıkları damlacıkları diğer kişilerin soluması veya elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaş olmaktadır (10,78).

SARS-CoV-2 dışkı, kan, oküler salgılar ve meni dahil olmak üzere solunumla ilgili olmayan örneklerde tespit edilmiştir ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir (79, 80, 81, 82). DSÖ-Çin ortak raporuna göre fekal-ağız yoluyla bulaşma, enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görünmemektedir (83).

COVID-19 solunum sıvılarına maruz kalma yoluyla bulaşmakta ve maruziyet üç ana yolla gelişmektedir:

- Virüs içeren küçük damlacıkları ve partikülleri taşıyan havayı soluyarak
- Virüs içeren bu küçük damlacıklar ve partiküllerin, özellikle öksürük veya hapşıрма gibi sıçramalar yoluyla gözlerde, burunda veya ağızda açıkta kalan mukoza zarlarında birikmesiyle

- Virüs içeren solunum sıvılarıyla doğrudan veya üzerinde virüs bulunan yüzeylere dolaylı olarak dokunarak kontamine ellerle göz, burun veya ağız gibi mukozal zarlara dokunarak.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski, kişinin maruz kaldığı virüs miktarına göre değişmektedir. Enfekte kişiden 3-6 fitten daha yakın olan kişilerin enfekte olma riski en yüksektir. Kaynaktan uzaklaştıkça ve kaynağın ekshalasyonundan sonra geçen süre arttıkça enfeksiyon riski azalmaktadır. Bir kişinin havada veya virüs bulaşmış bir yüzeye dokunarak maruz kaldığı virüs miktarını, havadaki virüsün yerçekimi ve hava akımı neticesinde azalan konsantrasyonu, sıcaklık, nem ve ultraviyole radyasyon gibi çevresel faktörlerden etkilenen zaman içinde viral canlılığın ve bulaşıcılığın aşamalı kaybı belirlemektedir (84). Çeşitli yüzeylerde virüsün dayanma süreleri ile ilgili çalışmalar yapılmış ve aerosollerle havada 3 saat, bakır yüzeylerde 4 saat, kartonda bir gün, paslanmaz çelikte 2 gün, plastikte 3 gün infektivitelerini koruyabileceği gösterilmiştir (85).

SARS-CoV-2'nin bulaşıcı bir kaynaktan altı fitten daha uzak mesafedeyken virüsün solunmasıyla bulaşması yakın mesafeye göre daha az olası olsa da meydana gelebilmektedir. Bu durum özellikle yetersiz havalandırılan kapalı mekanlarda enfekte kişinin fiziksel efor sarfetmesi ve sesini yükseltmesiyle (örneğin egzersiz, bağırarak, şarkı söylemek) artan solunum sıvısı ekshalasyonu ve bu koşullara uzun süre maruz kalmayla (tipik olarak 15 dakikadan fazla) tetiklenmektedir (84). SARS-CoV-2 salgınının raporları, kapalı, yetersiz havalandırılmış alanlarda (örneğin bir restoranda, bir otobüste) daha uzun mesafede hava yoluyla bulaşma potansiyelini vurgulamıştır (86-88). Henüz enfeksiyon bulaşması için gereken virüs bulaşıcı dozu netlik kazanmamıştır (84).

Gebelik sırasında COVID-19 olan annelerden doğan yenidoğanlarda COVID-19 nadir görülmüştür. Bazı yenidoğanlarda doğumdan kısa bir süre sonra COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Bu yenidoğanların virüsü doğumdan önce mi, doğum sırasında mı yoksa doğumdan sonra mı kapıldığı net olarak bilinmemektedir. Mevcut kanıtlar ayrıca anne sütünün virüsü bebeklere yaymasının muhtemel olmadığını göstermektedir (89).

COVID-19'la enfekte bir kişinin enfeksiyonu başkalarına bulaştırabileceği kesin aralık henüz belirsizliğini korumaktadır. SARS-CoV-2'yi bulaştırma

potansiyeli, semptomların gelişmesinden önce başlamakta ve hastalığın seyrinin erken dönemlerinde en yüksek düzeye çıkmaktadır. Daha sonra bulaşma riski azalmaktadır (10). Bulaşıcılığın semptom başlangıcından iki gün önce ve bir gün sonra zirve yaptığı ve yedi gün içinde azaldığı tahmin edilmektedir (90).

Viral RNA tespiti semptomların gerilemesiyle azalırken, SARS-CoV-2 RNA günler veya haftalarca tespit edilmeye devam edebilmektedir. Bu nedenle, iyileşme döneminde viral RNA'nın saptanması, mutlaka replikasyon yetkin virüsü (bulaşıcılık) veya yeni bulaşıcı virüsün varlığını göstermemektedir.

İyileşen bazı kişilerde, hastalığın başlangıcından 3 ay sonrasına kadar üst solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı saptanabilmektedir ancak hastalık sırasında olduğundan çok daha düşük konsantrasyonlarda, replikasyon yetkin virüsün geri kazanılmadığı ve bulaşıcılık olasılığının olmadığı aralıktadır.

Ağır hastalığı olan bazı kişiler, semptomların başlamasından sonra 20 güne kadar izolasyon ve önlemlerin uzatılmasını gerektirebilecek, 10 günden uzun süre replikasyon yetkin virüs üretebilmektedir.

Sınırlı veriler, bazı ciddi düzeyde bağışıklığı baskılanmış hastaların (örneğin, lenfoma, hipogamaglobulinemi, hemopoietik kök hücre nakli alıcıları, AIDS, kemoterapi, sistemik kortikosteroidler ve biyolojik ilaçlarla immünosupresyonu olanlar) 20 günden uzun süre replikasyon yetkin virüs üretebildiğini gösterdiği için ek testler ve konsültasyon gerektirebilmektedir (91).

2.4.3. COVID-19 Klinik Özellikleri

COVID-19'un klinik özellikleri, asemptomatik / hafif semptomatikten şiddetli hastalık ve ölüme kadar uzanmaktadır. Belirtiler virüse maruz kaldıktan 2-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Herkesin hafif veya ağır semptomlarla karşılaşma riski bulunmaktadır. COVID-19'un belirti ve semptomları ateş, titreme, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, kas ağrıları, baş ağrısı, tat veya koku kaybı, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya burun akıntısı, kusma veya ishal ve deri döküntülerini içerebilmektedir. Bunlar ayrıca olası tüm semptomları içermemektedir (92,93). COVID-19 hastalarında sık görülen semptom veya belirtiler Çizelge 2.5'te sunulmuştur.

Çizelge 2.5. COVID-19 hastalarında sık görülen semptom veya belirtiler

Öksürük	Boğaz Ağrısı	Halsizlik
Ateş	İshal	Göğüste Ağrı veya Bası
Miyalji	Bulantı, Kusma	Konfüzyon
Burun Akıntısı veya Tıkanıklığı	Koku Kaybı veya Diğer Koku Anormallikleri	Tat Kaybı veya Diğer Tat Anormallikleri
Dispne	Titreme	Baş Ağrısı
Kaynak: Centers for disease control and prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19).		

COVID-19 bazı hastalarda, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra nefes darlığı ve şiddetli hastalığa ilerleyebilmektedir (92,93). COVID-19 için kuluçka süresinin, semptomlara maruz kalmanın başlangıcından itibaren 4-5 günlük bir medyan süre olmak üzere 14 güne kadar uzadığı düşünülmektedir. Semptomlar hastalığın şiddetine göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin COVID-19 ile hastaneye yatırılan kişilerde nefes darlığı, daha hafif hastalığı olan kişilere (hastaneye yatırılmamış hastalar) göre daha yaygın olarak bildirilmektedir.

COVID-19'un atipik sunumları sıklıkla görülmektedir. Yaşlılar ve tıbbi komorbiditeleri olan kişiler, hastalığın seyri sırasında daha genç veya komorbiditesi olmayan kişilere göre daha sonra ateş ve solunum semptomları yaşayabilmektedir.

Yorgunluk, baş ağrısı ve miyaljinin, hastaneye kaldırılmayan kişilerde en sık bildirilen semptomlar arasında olduğu ve boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya rinorenin de belirgin semtomlar olduğu tespit edilmiştir.

COVID-19'lu birçok kişi, bazen ateş ve alt solunum yolu belirti veya semptomlarından önce bulantı, kusma veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar yaşamaktadır (91).

Hastaların üçte birinde, özellikle kadınlar ve genç veya orta yaşlı hastalarda koku veya tat kaybı yaygın olarak bildirilmiştir (94).

Dermatolojik belirtiler de COVID-19 ile ilişkili olabilmektedir. Sıklık bilinmemekle birlikte, raporlar pandeminin başlarında %0,2'den %20,4'e kadar

çıkılmaktadır. COVID-19 hastalarında hastalık şiddetinin, cilt semptomlarının ortaya çıkış zamanı ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Klinik tablo çeşitli görünse de, laboratuvar tarafından onaylanmış COVID-19'lu hastaların (hafif ila şiddetli hastalık arasında değişen) bildirilen en yaygın cilt belirtileri; makülopapüler döküntü, el ve ayak parmaklarının soluk lezyonlar ve ürtiker olmuştur. COVID-19 ve herhangi bir cilt belirtisi olan hastaların yaklaşık %60'ı ateş ve/veya öksürük bildirmiştir. Semptomlar çeşitli diğer hastalık durumlarına benzeyebileceğinden, COVID-19 hastalarında cilt belirtilerini değerlendirmek zor olmaya devam etmektedir (91).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin %33'ünde hiçbir zaman semptom gelişmediği tahmin edilmektedir (95).

Genel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonlu yetişkinler, hastalık şiddeti kategorilerinde gruplandırılmaktadır. Bununla birlikte, her kategori için kriterler, klinik kılavuzlar ve klinik araştırmalar arasında benzerlik veya farklılık göstermekte ve bir hastanın klinik durumu zamanla değişebilmektedir (96).

Hastalık şiddeti hafif ila kritik arasında değişmektedir. Hafif hastalık COVID-19'un çeşitli belirti ve semptomlarından herhangi birine (örneğin ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı) sahip olan ancak nefes darlığı olmayan hastalar olarak belirlenmiştir. Orta derecede hastalık klinik değerlendirme veya görüntüleme sırasında alt solunum yolu hastalığı kanıtı gösteren ve deniz seviyesinde oda havasında oksijen satürasyonu (SpO_2) $\geq 94\%$ olan hastalar olarak belirlenmiştir. Hastaların yaklaşık %81'inin hafif veya orta derecede hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir.

Ağır hastalık, dispne, hipoksi, $SpO_2 < 94\%$, solunum sayısı > 30 soluk/dakika, parsiyel arteriyel oksijen basıncı / solunan havadaki fraksiyone oksijen (PaO_2/FiO_2) < 300 mm/Hg ve görüntülemede %50'den fazla akciğer tutulumu olan hastalar olarak ifade edilmektedir. Hastaların yaklaşık %14'ünün ağır hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir.

Kritik hastalıkta ise akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), kardiyak disfonksiyon, hiperinflamatuvar yanıt, solunum yetmezliği, septik şok, şok veya multi-organ yetmezliği görülebilmektedir. Akciğer ve kalp hastalığına ek olarak,

kritik hastalığı olan hastalarda hepatik, renal, santral sinir sistemi veya trombotik hastalıklar da görülebilmektedir. Kritik hastalığın hastaların yaklaşık %5'inde görüldüğü tahmin edilmektedir (96, 97).

COVID-19 hastalığına bağlı artmış inflamatuvar yanıt gelişen hastaların bir kısmında, özellikle enfeksiyonun ilk haftasından sonra makrofaj aktivasyon sendromu ya da sitokin fırtınası tabloları ile uyumlu bir durum gelişebilmektedir. Virüse karşı gelişen inflamatuvar yanıtın çok daha abartılı ve kontrolsüz olmasıyla ortaya çıkan bu durumun erken tanı ve etkin tedavisi ARDS ve multi-organ yetmezliği başta olmak üzere ölümcül komplikasyonların gelişmesini engelleyebilmektedir (98).

COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda sık görülen komplikasyonlar arasında pnömoni (%75), ARDS (%15), akut böbrek yetmezliği (%9) ve akut karaciğer hasarı da (%19) yer almaktadır. Troponin yükselmesi, akut kalp yetmezliği, aritmiler ve miyokardit dahil olmak üzere kardiyak hasar giderek daha fazla not edilmiştir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarının %10-25'i venöz ve arteriyel tromboembolik olaylarla sonuçlanan protrombotik koagülopati yaşamaktadır. Nörolojik belirtiler arasında mental durum bozukluğu ve serebrovasküler olay (SVO) bulunmaktadır (99) .

Pandeminin başlarında yapılan raporlamalarda tüm ölümler kritik hastalığı olan hastalarda meydana gelmiş ve genel vaka ölüm oranı %2.3, kritik hastalığı olan hastalarda vaka ölüm oranı ise %49 olarak tespit edilmiştir. Çocuklar arasında hastalık şiddeti yetişkinlerden daha hafif ve etkilenen çocukların %94'ünde asemptomatik, hafif veya orta derecede hastalık, %5'inde ağır hastalık ve %1'den azında kritik hastalık görülmüştür (97).

Çin'in Wuhan kentinde yapılan çok sayıda erken çalışmada, ağır COVID-19 hastalığı olan hastalar arasında, hastalık başlangıcından nefes darlığı yaşadıkları zamana kadar geçen ortalama süre 5-8 gün, hastalığın başlangıcından ARDS'ye kadar geçen ortalama süre 8-12 gün ve hastalığın başlangıcından yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabule kadar geçen ortalama süre 9,5-12 gün olarak tespit edilmiştir. COVID-19'lu bazı hastaların hastalık başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra hızla kötüleşme potansiyeli bulunmaktadır. Hastanede yatan tüm hastalar arasında, hastaların %26-%32'si yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir. Tüm

hastaların % 3-17'si ARDS'ye sahipken, hastanede yatan hastaların %20-42'sinin ve YBÜ'ye kabul edilen hastaların % 67-85'inin ARDS'ye sahip olduğu görülmüştür. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar arasındaki ölüm oranı, çalışmaya ve hasta popülasyonunun özelliklerine bağlı olarak %39 ile %72 arasında değişmiştir. Hayatta kalanlar arasında ortalama hastanede yatış süresi 10-13 gün olarak tespit edilmiştir (91).

Yaşın ağır hastalık, komplikasyonlar ve ölüm için güçlü bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çin'de 44.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının bulunduğu kohortta, vaka ölüm oranı ilerleyen yaşla birlikte artış göstermiş ve en yaşlı grupta en yüksek seviyede ölüm gözlenmiştir. Seksen yaş ve üzeri kişilerde ölüm oranı %14,8; 70-79 yaşta %8,0; 60-69 yaşta %3,6; 50-59 yaşta %1,3; 40-49 yaşta %0,4 ve 40 yaşından küçükler için %0,2 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada vaka ölüm oranı komorbidite ile artmaktadır ve altta yatan kardiyovasküler hastalığı olanların %10,5'inin, diyabetlilerin %7,3'ünün, kronik solunum hastalığı olanların %6,3'ünün ve kanserlilerin %5,6'sının COVID-19 ilişkili sebeplerden öldüğü belirtilmiştir (91,97).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım (orta ila ağır şiddette), interstisyel akciğer hastalığı, kistik fibrozis ve pulmoner hipertansiyon dahil olmak üzere kronik akciğer hastalıkları, geçmişte veya şimdi kanser öyküsü, herhangi bir evredeki kronik böbrek yetmezliği (KBY), alzheimer ve diğer nörolojik hastalıklar, tip-1 veya tip-2 diabetes mellitus (DM), down sendromu, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler ve hipertansiyon gibi kardiyak hastalıklar, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu, immünsupresyon yaratan durumlar (primer immün yetmezlik veya kortikosteroid veya diğer immünsupresif ilaçların uzun süreli kullanımı sekonder bağışıklık yetmezliği vb.), alkole bağlı karaciğer hastalığı, non-alkolik steatohepatit veya siroz gibi kronik karaciğer hastalığı, fazla kilolu [Beden kitle indeksi (BKİ) $> 25 \text{ kg/m}^2$ fakat $< 30 \text{ kg/m}^2$), obezite (BKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ fakat $< 40 \text{ kg/m}^2$), ya da morbid obezite (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), gebelik veya lohusalık, orak hücreli anemi veya talasemi gibi hemoglobinopatiler, geçmişte veya şimdi sigara içicisi olmak, solid organ veya kök hücre transplantasyonu geçirmiş olmak, SVO geçirmiş olmak, bir madde kullanım bozukluğuna (alkol, opioid veya kokain kullanım

bozukluğu gibi) sahip olmak COVID-19'u ağır şiddette geçirme olasılığını arttırmaktadır (100, 101). COVID-19'da ciddi hastalık riskini artıran temel tıbbi durumların listesi çizelge 2.6'da sunulmuştur.

Çizelge 2.6. COVID-19'da ciddi hastalık riskini artıran temel tıbbi durumların listesi

Kanser	Serebrovasküler hastalık
Kronik böbrek yetmezliği	KOAH
Tip 1 DM	Tip 2 DM
Kalp rahatsızlıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopatiler gibi)	Diğer akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon dahil)
Sigara içmek, şimdi veya geçmişte	Gebelik, şimdi veya geçmişte
Altta yatan belirli hastalıklara sahip çocuklar	Kortikosteroidlerin veya diğer immünosupresif ilaçların kullanımı
HIV	Nörolojik hastalıklar
Fazla kilolu	Obezite
Down sendromu	Solid organ veya kök hücre nakli
Madde kullanım bozuklukları	Orak hücre hastalığı
Kistik fibrozis	Talasemi
Astım	Hipertansiyon
Karaciğer hastalığı	Immun yetmezlikler
Kaynak: Centers for disease control and prevention. Science brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19.	

Bugüne kadar, COVID-19'dan iyileştikten sonra SARS-CoV-2 ile reenfeksiyon hakkında sınırlı veri mevcuttur. Yayınlanmış vaka raporları reenfeksiyonun mümkün olduğunu göstermiştir ancak COVID-19'dan iyileşen kişilerin SARS-CoV-2 ile yeniden enfeksiyona karşı ne kadar süreyle korunduğu, koruma sağlamak için hangi antikor konsantrasyonuna ihtiyaç olduğu ve ne sıklıkta reenfeksiyonun meydana gelebileceği belirsizliğini korumaktadır (91).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan bazı hastalarda enfeksiyondan dört veya daha fazla hafta sonra, bazen ilk semptomların iyileşmesinden sonra yeni, tekrarlayan veya devam eden semptomlar ve bulgular görülmektedir. Hafif veya asemptomatik enfeksiyonları olanlar da dahil olmak üzere, akut enfeksiyon sırasında değişen şiddette hastalığı olan kişilerde bu durum ortaya çıkabilmektedir (102).

Uzamış (Long) COVID-19, Kronik COVID-19 Sendromu veya Post-akut COVID-19 olarak adlandırılan akut COVID-19'dan sonra kalıcı semptomlar ve/veya organ disfonksiyonu yaşayan hastaların sayısında artış olmuştur. Bu semptomların insidansı, doğal seyri ve etiyolojisi hakkında veriler ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, bu raporların, üzerinde anlaşmaya varılmış bir vaka tanımının olmaması ve çoğu raporun yalnızca COVID-19 sonrası kliniklere giden hastaları içermesi ve karşılaştırmalı gruplar içermemesi nedeniyle çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. COVID-19'un kalıcı etkileri için henüz spesifik bir tedavi tanımlanmamıştır (96).

Uzamış COVID-19, COVID-19'dan dört veya daha fazla hafta sonra ortaya çıkan çeşitli sağlık sorunları olarak da tanımlanmaktadır. Akut COVID-19 hastalığını takiben olağan sağlık durumuna dönüş eksikliği olarak da kabul edilebilmektedir. Dört veya daha fazla haftalık zaman çerçevesi, akut dönemin ötesinde meydana gelen etkilerin kabaca bir tahminini sağlamaktadır ancak daha fazla bilgi edindikçe terminolojinin güncelleneceği tahmin edilmektedir. Bu etkiler hakkında, bunlara neyin sebep olduğu ve ne sıklıkta meydana geldikleri de dahil olmak üzere, bilimsel bilgiler hala sınırlıdır (102). Uzamış COVID-19'da sık bildirilen semptom veya bulgular Çizelge 2.7'de sunulmuştur.

Çizelge 2.7. Uzamış COVID-19'da sık bildirilen semptom veya bulgular

• Dispne	• Tükenmişlik, yorgunluk
• Fiziksel veya zihinsel aktivitelerden sonra kötüleşen semptomlar	• Zayıf bellek veya zayıf konsantrasyon (bazen “beyin sisi” olarak anılır)
• Öksürük	• Göğüs veya karın ağrısı
• Baş ağrısı	• Çarpıntı
• Eklem veya kas ağrısı	• Parestezi
• İshal	• Ateş
• Uyku problemleri	• Ayaktayken baş dönmesi
• Döküntü	• Duygudurum değişiklikleri
• Koku veya tat değişikliği	• Menstrual siklus değişikliği
• Ağrı	• Bozulmuş günlük işlev ve mobilite
Kaynak: Centers for disease control and prevention. Post-COVID conditions: Information for healthcare providers. Erişim: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html/	

COVID-19'un multi-organ sistemi etkileri, kardiyovasküler, pulmoner, renal, dermatolojik, nörolojik ve psikiyatrik dahil olmak üzere tüm vücut sistemlerinde olmasa da çoğunda belgelenmiştir. COVID-19'dan sonra multisistem inflamatuvar sendrom (MIS) ve otoimmün durumlar da ortaya çıkabilmektedir. Akut hastalık düzeldikten sonra çeşitli sağlık etkileri devam edebilmektedir (örneğin pulmoner fibrozis, miyokardit). Çoklu organ sistemi etkilerinin ne kadar süreceği ve etkilerin kronik sağlık sorunlarına yol açıp açmayacağı bilinmemektedir. COVID-19 sonrası koşulların neden olduğu semptomları başka nedenlerle ortaya çıkan semptomlardan ayırt etmek zor olabilmektedir. COVID-19 pandemi önleme tedbirlerinden kaynaklanan sosyal izolasyonun yanı sıra COVID-19'un akut dönem ve sonrası etkilerini yaşayan hastalar, sıklıkla depresyon, anksiyete veya duygudurum değişiklikleri semptomlarından yakınmaktadırlar (102).

Hafif, orta, ağır, kritik gibi hastalık şiddeti kategorileri için yapılan tanımlar gebe hastalar için de geçerliliğini korumaktadır. Bununla birlikte, bazı müdahaleler için eşik, gebe hastalar ve gebe olmayan hastalar için farklı olabilmektedir. Örneğin gebelik sırasında oksijen talebinde fizyolojik değişikliklere uyum sağlamak ve fetüse yeterli oksijen sunumunu sağlamak için deniz seviyesinde oda havasında saturasyon % 95 altına düştüğünde oksijen takviyesi gebe hastalar için önerilmektedir (96).

Giderek artan veriler, COVID-19'lu çocukların yaşadığı klinik semptomların yetişkinlere benzer olduğunu, ancak hastalığın genellikle yetişkinlerden daha hafif olduğunu ve semptomların ciddiyetinin çocuğun yaşına göre değiştiğini göstermektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan birçok çocuk asemptomatik kalmakta veya hafif hastalık geçirmektedir. COVID-19'lu çocuklarda yaygın olarak bildirilen semptomlar arasında öksürük veya ateş bulunmakta ve birçok çocuk ayrıca gastrointestinal veya başka semptomlar yaşamaktadır.

COVID-19'lu çocukların çoğunda asemptomatik veya hafif hastalık olsa da, çocuklarda ölümler dahil ciddi sonuçlar da bildirilmiştir. Altta yatan belirli hastalıkları olan her yaştan çocuklarda ciddi hastalık riski yüksek olabilir ayrıca

bebekler (<12 aylık) COVID-19'dan kaynaklanan ciddi hastalık riski altında bulunmaktadır (91).

Multisistem inflamatuvar sendrom (MIS) kalp, akciğerler, böbrekler, beyin, cilt, gözler veya gastrointestinal organlar dahil olmak üzere farklı vücut bölümlerinin inflamasyonu ile seyreden COVID-19 ile ilişkili nadir fakat ciddi bir durum olarak belirtilmiştir. Çocukları (MIS-C) ve yetişkinleri (MIS-A) etkileyebilmektedir.

MIS-C ve MIS-A birçok yönden benzemektedir ve MIS-C, MIS-A'dan daha yaygın görülmektedir. Çocuklara kıyasla yetişkinlerin bağışıklık sistemlerindeki farklılıklar ve yetişkinlerde altta yatan ek hastalıkların daha fazla olması nedeniyle MIS-A için ağır sonuçlar daha olası görünmektedir.

MIS-C vaka tanımı CDC tarafından 21 yaşından küçük kişileri, MIS-A vaka tanımı ise 21 yaş ve üzeri kişileri kapsamaktadır (103). ABD'de MIS-C vaka sayısı Haziran 2021 itibarıyla dört bini aşmıştır (104). CDC'nin MIS-C tanı kriterleri çizelge 2.8'de sunulmuştur.

Çizelge 2.8. CDC MIS-C Tanı Kriterleri

CDC MIS-C Vaka Tanımı
4 kriterin tümü karşılanmalıdır.
1. yaş <21
2. Aşağıdakilerin <i>tümünü</i> içeren MIS-C ile uyumlu klinik sunum
Ateş ≥ 24 saat süren kanıtlanmış ateş $>38,0^{\circ}\text{C}$ veya ≥ 24 saat süren subjektif ateş
Enflamasyonun laboratuvar kanıtı Aşağıdakilerden herhangi biri dahil ancak bunlarla sınırlı değildir: ▪ Artmış CRP, ESR, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, LDH, IL-6 seviyesi ▪ Nötrofili ▪ Lenfositopeni ▪ Hipoalbüminemi
Birden fazla sistem tutulumu ▪ Kardiyovasküler (örn. şok, artmış troponin, BNP, anormal elektrokardiyografi, aritmi) ▪ Solunum (örn. pnömoni, ARDS, pulmoner emboli) ▪ Renal (örn. Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği) ▪ Nörolojik (örn. nöbet, SVO, aseptik menenjit) ▪ Hematolojik (örneğin koagülopati) ▪ Gastrointestinal (örn. karın ağrısı, kusma, ishal, ileus, gastrointestinal kanama, artmış karaciğer enzimleri) ▪ Dermatolojik (örneğin eritroderma, mukozit, diğer döküntüler)
Hastaneye yatmayı gerektiren ağır hastalık
3. Alternatif tanı yokluğu
4. Yakın zamanda veya mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti
Aşağıdakilerden <i>herhangi biri</i> : ▪ Pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR ▪ Pozitif seroloji ▪ Pozitif antijen testi ▪ Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti
Kaynak: Centers for disease control and prevention. Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Erişim: https://www.cdc.gov/mis/hcp/index.html Erişim Tarihi: 28 Haziran 2021

Şu anda bildiklerimize dayanarak, MIS-C veya MIS-A'yı önlemenin en iyi yolu, COVID-19 aşısı ve COVID-19'a yakalanmaktan korunmak için önlemler almaktır (103). Çocukların sağlığını korumanın bir yolu da, bir hanedeki tüm yetişkinlerin COVID-19'a karşı tam aşı olmasını sağlamaktır (100).

2.4.4. COVID-19 Tanı Yöntemleri

Enfeksiyon şüphesi olan tüm semptomatik hastalarda COVID-19 olasılığının düşünülmesi ve hasta maske takmadıysa maskesi takılarak COVID-19

için ayrılmış alana yönlendirilerek test yapılması önerilmektedir. Özellikle solunum yolu semptomları ve yeni başlayan ateşi olan hastalarda veya belirgin bir nedeni olmayan şiddetli alt solunum yolu semptomları olan hastalarda COVID-19'un olasılık olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu tür hastalar, SARS-CoV-2 bulaşımın olduğu bir bölgede bulunuyorsa veya önceki 14 gün içinde COVID-19'u doğrulanmış veya şüphelenilen bir kişiyle yakın temas halindeyse, şüphe artmaktadır (105). COVID-19 vaka tanımı çizelge 2.9'da sunulmuştur.

Çizelge 2.9. COVID-19 Vaka Tanımı

OLASI VAKA
A: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE » Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE » Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü VEYA B: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE » Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden VEYA C: » Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE » Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* VE » Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması *SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği VEYA D: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.
KESİN VAKA
» Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.
Kaynak: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19, genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. Erişim: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberi_genel_bilgiler_epidemioloji_vetanipdf.pdf/

Laboratuvar testleri için numunelerin enfeksiyonun erken döneminde toplanması önerilmektedir. Yüksek viral yüklerin, semptom başlangıcında veya hemen sonrasında olduğu tespit edilmiş ve daha sonra azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. COVID-19 akut enfeksiyon kesin tanısı moleküler yöntemlerle konulmaktadır. COVID-19 mevcut enfeksiyonunu tespit etmek için serolojik testlerin kullanılması önerilmemektedir (105).

2.4.4.1. COVID-19 Tanısında Kullanılan Mikrobiyolojik Testler

Mevcut enfeksiyonu göstermek için viral testler kullanılırken, serolojik testler SARS-CoV-2 ile geçirilmiş enfeksiyon olduğuna dair kanıt elde etmek için kullanılmaktadır.

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

- Viral nükleik asit (RNA) tespiti
- Viral antijen tespiti
- Virüse karşı antikorların tespiti (106).

Viral testler olarak NAAT ve antijen testleri, seroloji testlerinden ise antikor testi yapılmaktadır (107). Viral testler, diğer kişilerden izole edilmesi gereken enfekte kişileri belirleyerek SARS-CoV-2'nin bulaşmasını azaltmak için tarama testleri olarak da kullanılabilmektedir (108).

COVID-19 olgularının rutin doğrulamasında altın standart, gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir NAAT ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır (10).

NAAT, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu teşhis etmek için yüksek sensitiviteye ve spesifiteye sahip testtir ve mevcut bir enfeksiyonu veya yeni bir enfeksiyonu göstermektedir ancak uzun süreli viral RNA tespiti nedeniyle, replike olabilen veya başkalarına bulaşabilen virüsün varlığı için her zaman doğrudan kanıt olmamaktadır (108).

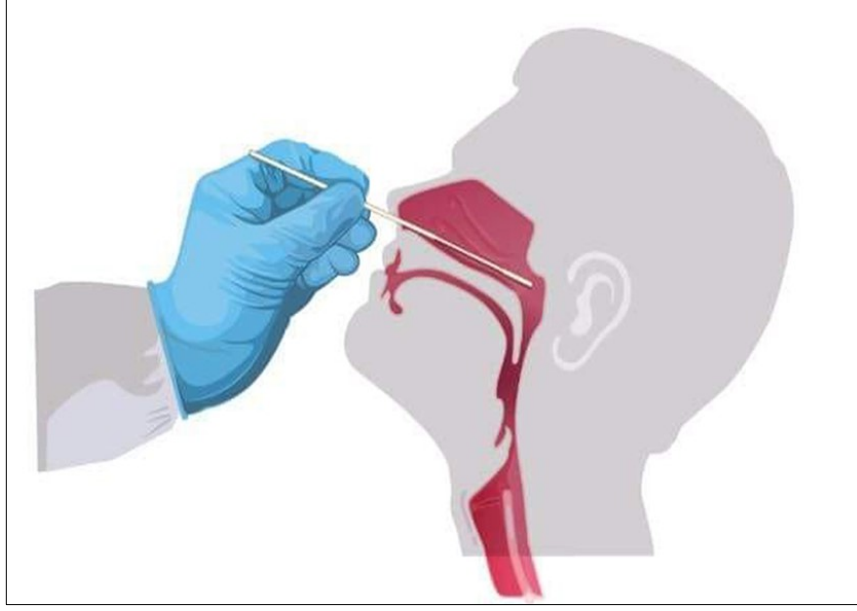
NAAT'ler, nazofaringeal, orofaringeal, nazal orta konka, ön burun ucu, alt solunum yolu (bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat, plevral sıvı, akciğer biyopsisi,

balgam) veya tükürük gibi üst solunum yolu numunelerinde gerçekleştirilebilmektedir (10,109).

Üst solunum yolu numunelerinden olan kombine sürüntü (nazofarengeal sürüntü + orofarengeal sürüntü) aynı eküvyonla alınmaktadır. Kombine sürüntü örneği alınması durumunda önce orofarengeal sürüntü sonrasında aynı eküvyon kullanılarak nazofarengeal sürüntü alınması ve aynı virüs taşıma ortamına konularak gönderilmesi önerilmektedir. Orafarengeal sürüntü alınırken eküvyon hem tonsil alanlarına hem de posterior farenkse sürülerek dile, dişlere ve diş etlerine dokunmaktan kaçınılarak viral nükleik asit koruyucu sıvı ve/veya viral taşıma ortamına konulmakta ve yine aynı eküvyon kullanılarak nazofarengeal sürüntü alınmaktadır.

Nazofarengeal sürüntü alınmadan önce hastanın burnunu temizlemesi istenmekte ve burun pasajı ile ilgili herhangi bir sorun (deviasyon, polip, kanama eğilimi vs.) olup olmadığı sorgulanmaktadır. Hastanın başı 70° arkaya doğru itilmekte, tavana bakması istenmekte ve eküvyon, burun deliğinden ağız tavanına paralel bir şekilde kulağın dış açıklığına kadar olan mesafeye ya da arka farinks duvarına değinceye dek itilmektedir (hastanın o taraftaki gözünden yaş gelmesi uygun mesafede olunduğunun göstergesidir). Eküvyonu ilerletirken dirençle karşılaşılması halinde çubuğun yönünün değiştirilerek engelin aşılmaya çalışılması önerilmektedir. İstenilen noktaya ulaşıldığında çubuk birkaç saniye yerinde bırakıldıktan sonra kendi etrafında döndürülerek yavaş yavaş dışarı çıkartılmaktadır. Aynı çubuk ile her iki burun deliğinden numune alınabilmekte ancak fırçamsı uç ilk uygulamada yeterince sıvıyla doymuşsa her iki taraftan birden alınması gerekliliği bulunmamaktadır (10).

Nazofarengeal numune alımı şekil 2.13'te sunulmuştur.



Şekil 2.13. Nazofarengeal numune alımı

Kaynak: Centers for disease control and prevention. Interim guidelines for collecting and handling of clinical specimens for COVID-19 testing. **Erişim:** <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

Erişim Tarihi: 1 Haziran 2021

Antijen testleri, spesifik bir viral antijenin varlığını saptayan testlerdir. Influenza virüsleri ve respiratuar sinsityal virüs dahil olmak üzere solunum yolu patojenlerinin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Antijen testleri genellikle benzer spesifiteye sahiptir ancak çoğu NAAT'den daha az sensitiftir. Çoğu NAAT'lerden daha ucuzdur ve dakikalar içinde sonuçlar elde edilebilmekte ve bu nedenle bulaşıcı olması muhtemel kişileri hızlı bir şekilde belirlemek için tarama programlarında kullanılabilmektedir. Nazofaringeal veya ön burun ucu numuneleri üzerinde yapılmasına izin verilmektedir.

Tanısal testlerin klinik performansı büyük ölçüde kullanıldıkları koşullara bağlıdır. Hem antijen testleri hem de NAAT'ler, kişi viral yükleri genellikle en yüksek olduğunda test edilirse en iyi performansı göstermektedir (110).

Numunelerin doğru zamanda, doğru yerden uygun şekilde elde edilmesi, bulaşıcı hastalıkların laboratuvar tanısında en önemli adımdır. Örneğin doğru şekilde alınmaması ve uygun koşullarda laboratuvara ulaştırılmaması yanlış negatif test sonuçlarına yol açabilmektedir. Numune alındıktan sonra sürüntü

çubuklarının hızla steril viral nükleik asit koruyucu sıvı ve/veya viral taşıma ortamına konulması ve laboratuvara gönderilene kadar + 2-8 °C de tutulması önerilmektedir. Numuneler toplandıktan sonra 48 saate kadar + 2-8°C'de saklanabilmekte, 48. Saatten sonra -70°'de saklanması önerilmektedir (105).

Antijen testlerinin performans özellikleri nedeniyle, bazı antijen testi sonuçlarının (örn. semptomları olan kişilerde negatif test veya semptomsuz kişilerde pozitif test) laboratuvar tabanlı bir NAAT ile doğrulanması gerekebilmektedir. Antijen testlerinin yüksek özgülüğüne rağmen, özellikle enfeksiyon prevalansının düşük olduğu topluluklarda kullanıldığında yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

Antikor testleri seroloji testleri olarak kullanılmaktadır ve mevcut enfeksiyonu teşhis etmek için antikor testi kullanılması önerilmemektedir. Genel olarak, pozitif bir antikor testinin, bir kişinin geçmişte bir noktada COVID-19'a neden olan virüs olan SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu anlamına geldiği varsayılmaktadır. Şu anda enfekte oldukları anlamına gelmemektedir. Antikorlar genellikle enfeksiyondan 1 ila 3 hafta sonra üretilmeye başlamaktadır. Birinin enfekte olduğu zamana ve testin zamanlamasına bağlı olarak, test mevcut enfeksiyonu olan bir kişide antikor tespit etmeyebilmektedir. Ayrıca pozitif bir antikor testi sonucunun SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklığı gösterip göstermediği şu anda bilinmemektedir. Bu nedenle, şu anda bir kişinin yeniden enfeksiyona karşı bağışık olup olmadığını belirlemek için antikor testleri kullanılması önerilmemektedir (108).

Tanı testi olarak kullanılan NAAT'den, gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu testi kişi COVID-19 hastası olduğu halde çeşitli gerekçelerle (enfekte bireyde hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek, örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması, örneğin uygun bir şekilde işlenmemesi ve gönderilmemesi, PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik nedenler, SARS-CoV-2 virüsünün semptomatik ve asemptomatik vakalarda dalgalı saçılım göstermesi vb.) negatif sonuç verebilmektedir (10).

Bildirilen yanlış negatif sonuçların, referans standardı olmadığı için tahminler sınırlı olsa da, % 4 - 40 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (111).

COVID-19 olduğundan şüphelenilen ve SARS-CoV-2 NAAT'si negatif olan hastalarda, karakteristik laboratuvar veya görüntüleme bulguları COVID-19'un klinik tanısını daha fazla destekleyebilmektedir. Hastalıktan üç ila dört hafta sonra NAAT'si negatif olan bu hastalar için serolojik test de bilgilendirici olabilmektedir (113).

2.4.4.2. Laboratuvar Testleri

2.4.4.2.1. Rutin Laboratuvar Testleri

2.4.4.2.1.1. Hemogram (tam kan sayımı, CBC)

Hemogram en sık yapılan kan testidir. Kolayca istenip ve yorumlanabilmektedir. Pahalı olmaması nedeniyle rutin muayenelerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

Tam kan sayımı ile hematokrit (HCT), hemoglobin (Hb), eritrosit sayısı (RBC), ortalama korpüsküler hacim (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), farklı tip ve sayıdaki lökositlerin sayısı ve oranı (lenfositler, nötrofiller, monositler, eozinofiller, bazofiller), trombosit (PLT) sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) istenilen ve değerlendirilen testlerdir (114).

Hemogramda değerlendirilen parametrelerden eritrositler oksijen (O₂) ve karbondioksit (CO₂) taşıyan çapı 6 ile 9 mikron arasında değişen bikonkav disk şeklindeki çekirdeksiz hücrelerdir (114, 115). Eritrosit (RBC) sayısı, mikrolitre (mikroL) kan başına RBC sayısıdır (veya RBC sayısı x 10¹²/L). Artmış bir RBC polisitemi veya bir globin sentezi bozukluğunu yansıtabilmektedir. Azalmış bir RBC tipik olarak anemiyi yansıtmaktadır (116).

Hemoglobin eritrositin gaz alışverişini sağlayan proteindir (117). Gram/desilitre (g/dL) cinsinden tam kandaki konsantrasyonu ifade edilmektedir. Artmış bir Hb, bir polisitemiyi (reaktif veya neoplastik) yansıtabilmekte veya dehidrasyona bağlı olabilmektedir. Düşük bir Hg tipik olarak anemiyi yansıtmaktadır ve anemilerin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (114, 116)

Hematokrit (HCT), eritrositlerin tam kan içindeki hacim oranıdır ve yüzde (%) olarak ifade edilmektedir (114). $HCT = (RBC \times MCV)/10$ olarak ölçülebilmekte veya hesaplanabilmektedir. Artmış bir hematokrit, polisitemiyi (reaktif veya neoplastik) yansıtabilmektedir (116).

Ortalama korpüsküler hacim (MCV), hastanın eritrositlerinin ortalama hacmidir. Femtolitre (fL) cinsinden $= 10 \times HCT \text{ (yüzde)} \div RBC \text{ (milyon/microL)}$ hesaplanmaktadır. MCV'nin düşük, normal veya yüksek olması anemilerin sınıflandırılmasında çok sık kullanılmaktadır (114,116).

Ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), bir eritrositteki ortalama hemoglobin miktarıdır (114). $MCH \text{ pikogram (pg)/ hücre} = Hb \text{ (g/dL)} \times 10 \div RBC \text{ (milyon/microL)}$ olarak hesaplanmaktadır. Düşük bir MCH, hücre başına düşen hemoglobin içeriğine işaret eder ve tipik olarak periferik kan yaymasında hipokromi olarak görünmektedir. Bu durum demir eksikliğinde ve globin sentezi bozukluklarında görülebilmektedir (116).

Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), gram/dL cinsinden eritrosit başına düşen ortalama hemoglobin konsantrasyonudur. $MCHC \text{ (g/dL)} = Hgb \text{ (g/dL)} \times 100 \div HCT \text{ (yüzde)}$ olarak hesaplanmaktadır. Bu parametre genellikle cihazlar için kontrol parametresi olarak kullanılmaktadır (114). Düşük ve yüksek MCHC değerleri, anemilerin sınıflandırılmasında yardımcı olmaktadır. MCHC değeri kişinin ömrü boyunca pek az değişmektedir. MCHC düzeyini etkileyen çok az patolojik durum söz konusu olmaktadır. Çok düşük MCHC değerleri (<32) tipik olarak demir eksikliği anemisidir ve çok yüksek (>36) MCHC değerleri tipik olarak hereditör sferositozu yansıtmaktadır (117). Periferik kan yaymasının incelenmesi bu bulguların ayırt edilmesinde yardımcıdır (116).

Eritrosit dağılım aralığı (RDW) testi, tam kan sayımının bir parçası olarak eritrosit boyutundaki veya hacmindeki değişimi ölçer ve özellikle ortalama korpüsküler hacim (MCV) ile birlikte anemi nedenlerini belirlemeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır (118).

Trombositler (PLT) kanın pıhtılaşmasını başlatan hücrelerdir (115). Tam kan sayımları trombosit fonksiyonları açısından bilgi vermemektedir (114). Trombosit sayısı, mikrol kan başına düşen trombosit sayısıdır (veya trombosit

sayısı $\times 10^9/L$). Reaktif ve neoplastik durumlarda trombositoz görülebilmektedir (116). Trombositopeni tespit edildiğinde, öncelikle trombositopeninin izole okup olmadığı ve diğer hücrelerin (RBC'ler ve WBC'ler) dahil olup olmadığının incelenmesi önerilmektedir. Her üç serinin de dahil olduğu pansitopeni varlığında durum genellikle kemik iliğinden kaynaklanmaktadır. Trombositopeniye eşlik eden hepatosplenomegali ve lenfadenomegali varlığında enfeksiyon bulguları tespit edilemezse en sık nedenlerden biri lösemidir. Hepatosplenomegali ve lenfadenomegali olmaksızın trombositopeni varlığında, son 10-15 gün içinde viral enfeksiyon veya aşı öyküsü varsa en olası tanı immün trombositopenidir (114). Periferik kan yaymasının incelenmesi olası nedenleri ayırt etmede yardımcı olmaktadır (116). Trombositopeninin başlıca patofizyolojik mekanizmaları arasında kemik iliğinde trombosit üretiminin azalması; antikorlar tarafından periferik trombosit yıkımı; trombüs nedeniyle tüketimi; sıvı resüsitasyonu veya yoğun transfüzyondan kaynaklanan dilüsyon ve portal hipertansiyon ve/veya splenomegali olan bireylerde dalakta trombositlerin sekestrasyonu yer almaktadır. Karaciğer, trombopoetinin üretiminin yeridir ve karaciğer hastalığı, karaciğer sentetik fonksiyonu önemli ölçüde bozduğunda, düşük trombopoetinin seviyeleri nedeniyle trombositopeniye neden olabilmektedir. Kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, parvovirüs, hücre içi parazitler (örneğin sıtma, babesia) hepatit C, Epstein-Barr virüsü (EBV), malignite, heparine bağlı trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura, ilaca bağlı immün trombositopeni, B12 vitamini, folat, bakır eksikliği, romatolojik/otoimmün bozukluklar [örneğin sistemik lupus eritematosus (SLE), romatoid artrit (RA)], alkol kullanımı, gebelik ve hereditör nedenler diğer trombositopeni nedenleri arasında yer almaktadır (119).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), hastanın trombositlerinin femtolitre (fL) cinsinden ölçülen ortalama hacmidir (boyutudur). MPV'nin değerlendirilmesinin trombosit sayısı bağlamında yapılması önerilmektedir (116). Artan MPV ve artan sayıda büyük trombosit, artmış trombopoezin bulgularıdır. Trombositopenisi olan tüm hastalarda ortalama trombosit hacmine bakılması önerilmektedir. MPV >8 fL ise kanama riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. MPV değeri >11 fL ise ailevi makrotrombosit bozukluklarını düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan

hastalarda ve bazı kalp hastalığı olan hastalarda MPV değerlerinin prognoz ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (114).

Trombosit dağılım genişliği (PDW, platelet distribution width) trombosit boyutundaki varyasyonu yansıtır ve trombositopeninin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (120).

Lökositler (WBC) ışık mikroskobu altında alyuvarlara göre renksiz göründükleri için bu adı almışlardır. Işık mikroskopunda görünüşlerine göre beş ayrı türe ayrılmaktadırlar: Nötrofil, lenfosit, bazofil, monosit, eozinofil (117). Lökosit sayısındaki artış enfeksiyonla ilişkili bulunsa da yaş, vücut ısısı, egzersiz ve nöbet geçirmek gibi faktörler WBC sayısını etkilemektedir (114). Neoplastik ve neoplastik olmayan koşullarda lökositoz görülebilmektedir. WBC azalırsa hangi hücre tipinin azaldığını belirlemek için periferik kan yaymasını incelemek gerekmektedir (116). Lökopeni ve ayrıca lökositoz, bir enfeksiyonun varlığını gösterebilmektedir. Genellikle lökopeni, viral enfeksiyonun başlangıcından 1-2 gün önce başlamakta ve haftalarca sürebilmektedir (114). Periferik kan ve kemik iliğindeki lökositlerin çoğunluğunu nötrofiller oluşturduğundan, neredeyse tüm lökopeni vakaları nötropeni olarak kendini göstermektedir (121).

Nötrofiller mikrobiyal enfeksiyonlara karşı savunmada önemli görev üstlenen fagositoz yapan ve istilacı bakterileri yok eden lökositlerdir (115,117). Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık %50-70'i nötrofillerdir (117). Nötropeni etnik, ailesel, konjenital, EBV, hepatit, HIV gibi viral, bakteriyel, paraziter veya riketsiyal enfeksiyonlar, B12, bakır veya folat gibi vitamin veya eser element eksiklikleri, maligniteler, SLE, RA gibi romatolojik hastalıklar ve otoimmün nedenler olmak üzere birçok etmenden kaynaklanabilmektedir (122).

Lenfositler lökositlerin yaklaşık %20-40 kadarını oluşturmaktadır. Kendi aralarında T hücresi, B hücresi, doğal öldürücü hücre (natural killer, NK) gibi alt türlere ayrılmaktadırlar. Hem kalıtsal, hem de edinsel bağışıklıkta görev alan bu hücreler neredeyse immün sistemin bütün savunma olaylarına aracılık etmektedirler (117). Antikor yapan, virüs bulaşmış hücreleri öldüren ve diğer lökositlerin aktivitelerini düzenleyen lökositlerdir (115). Lenfositopeni: HIV, influenza, koronavirüsler (örn. SARS, SARS-CoV-2), hepatit, kızamık gibi viral enfeksiyonlar; bakteriyel, mikobakteriyel, mantar ve parazit enfeksiyonları;

malnutrisyon, stres, travma, çinko eksikliği; böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklar; yaygın değişken immün yetmezlik gibi konjenital immün yetmezlik hastalıkları ve glukokortikoidler dahil olmak üzere kemoterapi, radyoterapi veya immünosupresif tedavi gibi durumlarda görülebilmektedir (123).

Monositler istilacı mikroorganizmaları ve yabancı cisimleri ve ayrıca hasarlı yaşlanan hücreleri fagosit eden ve doku makrofajları haline gelen lökositlerdir (115). Lökositlerin yaklaşık %2-10'nunu oluşturmaktadırlar (117). Monositler kemik iliğinde gelişmekte ve makrofajlara veya dendritik hücrelere farklılaştıkları dokulara yerleşmeden önce kanda dolaşmaktadır. Bazıları antiijenleri almakta ve makrofaj haline gelmeden bölgesel lenf düğümlerine taşımaktadır. Çoğu, içinde bulundukları doku için karakteristik olan makrofajlara farklılaşmaktadır (örneğin akciğerde interstisyel ve alveolar makrofajlar, karaciğerde kupffer hücreleri, kemikte osteoklastlar, kardiyak makrofajlar ve beyin ve retinadaki mikrogia) (124).

Eosinofiller özellikle paraziter enfeksiyonlara karşı savunmada görev alan, alerjik durumlarda da sayıları artan ve alerjik inflamatuvar yanıtları modüle eden lökositlerdir (115,117). Lökositlerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturmaktadırlar (117). Eozinofiller kanda dolaşmakta ancak esas olarak gastrointestinal sistemin lamina propriasında bulunmaktadır (124). Ateş, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve sistemik glukokortikoid uygulaması, kandaki eozinofil sayılarını önemli ölçüde baskılayabilmektedir. Tam bir eozinofil yokluğu son derece nadirdir ancak timoma (Good sendromu) olan hastalarda tanımlanmıştır (125).

Bazofiller, yalnızca kanda görülen miyeloid kökenli lökositlerdir (124). Bazofiller belirli immün reaksiyonlarda histamin (ve bazen serotonin) salgılayan lökositlerdir (115,117). Özellikle alerjik durumlarda sayıları artmaktadır. Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık %0.5-1'ni oluşturmaktadırlar (117).

2.4.4.2.1.2. İnflamatuvar Biyobelirteçler

CRP inflamasyonun aşamalarını etkileyebilir ve CRP'nin hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri vardır ancak birincil etkisi antiinflamatuardır. CRP patojenlerin tanınmasını ve ortadan kaldırılmasını

destekleyebilmekte ve nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesini artırabilmektedir. CRP merkezi bir gözenek etrafında simetrik olarak düzenlenmiş, her biri yaklaşık 23 kilodalton moleküler ağırlığa sahip beş özdeş, kovalent olmayan ilişkili alt birimden oluşmaktadır. CRP ve bu yapıya sahip proteinler, doğuştan immun cevapta yer alan bir yapısal tanıma molekülleri ailesi olan pentraksinler olarak adlandırılmaktadırlar. CRP yükselmeleri, bulaşıcı hastalıklar ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı olarak akut ve kronik inflamasyonla bağlantılı olarak ortaya çıkmaktadır. Akut veya kronik inflamatuvar durumların yokluğunda metabolik streslerle ilişkili olarak da CRP yüksekliği ortaya çıkabilmektedir.

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) plazmada asılı duran eritrositlerin dikey bir tüpe yerleştirildiğinde düşme hızı (milimetre (mm)/saat olarak ifade edilen) olarak tanımlanmaktadır ve akut faz yanıtının dolaylı bir ölçümüdür. ESR, eritrosit boyutu, şekli ve sayısındaki değişiklikler dahil olmak üzere, inflamasyon ile ilgili olmayan değişikliklerden de etkilenebilmektedir (126).

Ferritin demirin depolanmasında görev almaktadır. Ferritin, enfeksiyon veya iltihaplanma durumunda artan bir akut faz reaktanıdır. Karaciğer hastalığı olan hastalarda da ferritin yükselebilmektedir. Yüksek serum ferritini, aşırı demir yüklenmesi için hassas bir testtir ancak çok spesifik değildir çünkü aşırı demir yüklenmesi dışındaki birçok durum serum ferritininde yükselmelere neden olabilmektedir. Ferritin maligniteler, sistemik juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, böbrek yetmezliği, hemofagositik lenfhistiositoz/makrofaj aktivasyon sendromu ve metabolik sendrom dahil olmak üzere çeşitli enflamasyon ortamlarında artabilmektedir (127).

2.4.4.2.1.3. Kardiyak Test

Kardiyak Troponin I ve T, miyokard hasarının spesifik ve hassas biyobelirteçleridir. Akut miyokard enfarktüsü şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi için tercih edilen serolojik testlerdir (128).

2.4.4.2.1.4. Renal Fonksiyon Testleri

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), fonksiyone tüm nefronlardaki filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Bu nedenle GFR, fonksiyone nefronların sayısının kaba bir ölçüsünü vermektedir. Böbreğin filtreleme birimleri olan glomerüller, günde yaklaşık 180 litre (125 ml/dk) plazmayı süzmektedir. GFR normal değeri, yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğüne bağlıdır. Böbrek hastalığı olan hastalarda GFR'de bir azalma meydana gelmektedir. GFR klinik olarak özellikle böbrek yetmezliğinin derecesini değerlendirmek ve hastalığın seyrini takip etmek için kullanılmaktadır (129). GFR, tek bir sayı ile böbrek fonksiyonunu en iyi yansıtan parametredir. Kreatinin üzerinden estimated glomerüler filtrasyon hızı (eGFR, tahmini GFR) hesaplaması yapılırken, The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü 2009'da geliştirilmiş ve daha iyi sonuç alınmıştır. CKD-EPI formülü ile $>90 \text{ mL/dakika (dk)/1.73 m}^2$ üzerindeki GFR değerleri sayısal olarak da, $>90 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olarak da verilebilmektedir. Bu laboratuvarın kendisinin belirleyeceği bir karardır. CKD-EPI ile $>60 \text{ mL/dk eGFR}$ değerleri güvenle verilebilmektedir. Bu yüzden serum kreatinini üzerinden otomatik olarak eGFR verilirken CKD-EPI formülünün kullanılması önerilmektedir (130).

Kreatinin, iskelet kasındaki kreatinin metabolizmasından ve diyetle et alımından elde edilmektedir. Nispeten sabit bir oranda dolaşıma salınmaktadır. Kreatinin glomerülden serbestçe süzülmemektedir ve böbrek tarafından ne reabsorbe ne de metabolize edilmektedir. Bununla birlikte üriner kreatinininin yaklaşık %10-40'ı, proksimal tübüldeki organik katyon salgılama yolları tarafından tübüler sekresyonla oluşturulmaktadır. Renal tübüller tarafından kreatinin sekresyonu nedeniyle, kreatin alımı (diyetle) ve vücuttaki kreatinin havuzu boyutu (yani kas kütlesi) sabit kalırsa, plazma kreatinin konsantrasyonu da sabit kalması gerekmektedir. Hafif böbrek hastalığı olan hastalarda, serum kreatinin düzeyindeki küçük bir artış genellikle GFR'de belirgin bir düşüşü yansıtırken, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda serum kreatinin düzeyindeki belirgin bir artış, GFR'de küçük bir mutlak azalmayı yansıtmaktadır.

Kan üre nitrojeni (BUN) böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer testtir. GFR ile ters orantılı olarak değişse de BUN, GFR'den

bağımsız olarak değişebildiğinden genellikle serum kreatinininden daha az faydalıdır. Bu duruma üre üretim hızının sabit olmaması, özellikle yüksek proteinli bir diyetle ve kanama, travma veya glukokortikoid tedavisine bağlı doku yıkımıyla artması ve düşük proteinli bir diyet veya karaciğer hastalığı ile (azalan üre üretimi nedeniyle) GFR'de değişiklik olmaksızın BUN'u düşürebilmesi neden olmaktadır (129).

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

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

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

hiperventilasyon, eklampsi, anemi ve kardiyak dekompanseasyonda artan düzeylerde klorür tespit edilmektedir (131).

2.4.4.2.1.5. Karaciğer Enzimleri

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), karaciğer hasarının biyokimyasal belirteçleridir. Serum aminotransferazlar olarak da adlandırılmaktadırlar. Karaciğer enzimlerindeki yükselmeler sıklıkla karaciğerdeki hasarı veya biliyer obstrüksiyonu yansıtmaktadır. Yüksek serum aminotransferazları için ayırıcı tanı geniştir ve viral hepatit, ilaçlardan veya toksinlerden kaynaklanan hepatotoksisite, alkolik karaciğer hastalığı, iskemik hepatit ve malign infiltrasyon gibi sebepleri içermektedir.

LDH vücuttaki dokularda bulunan sitoplazmik bir enzimdir. LDH'nin beş izoenzim formu serumda bulunur ve çeşitli elektroforetik tekniklerle ayrılabilir. Hemoliz belirteci olarak, iskemik hepatiti viral hepatitten ayırt etmek için ve miyokard enfarktüsünün bir belirteci olarak kullanılabilir.

Serum alkalik fosfataz, ağırlıklı olarak karaciğer ve kemiklerden elde edilmektedir. Yükselmiş bir alkalik fosfatazın, karaciğerden mi yoksa kemiklerden mi kaynaklandığını belirlemek için pratikte karaciğer kaynaklıysa genellikle diğer kolestatik ölçümlerinin (örneğin gama-glutamil transpeptidaz (GGT) veya serum 5'-nükleotidaz) aynı anda yükselmesiyle doğrulanmaktadır.

Gama-glutamil transpeptidaz hepatositlerde ve biliyer epitel hücrelerinde, ayrıca böbrek, seminal veziküller, pankreas, dalak, kalp ve beyinde bulunmaktadır. Pankreas hastalığı, miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus ve alkolizm dahil olmak üzere çok çeşitli klinik durumlarda yüksek serum GGT seviyeleri bildirilmiştir (132).

2.4.4.2.1.6. Koagülasyon Testleri

Protrombin zamanı (PT) pıhtılaşmanın ekstremler ve ortak yollarını değerlendirmekte ve doku faktörüne maruz kaldığında plazmanın pıhtılaşması için geçen süreyi ölçmektedir (133,134). Uzamış PT nedenleri arasında protrombin,

fibrinojen, faktör V veya faktör X eksikliği, karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), K vitamini eksikliği, antikoagülanlar, edinilmiş protrombin, fibrinojen, faktör V veya faktör X inhibitörü bulunmaktadır (133).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) pıhtılaşmanın intrinsek ve ortak yollarını değerlendirmekte ve kontakt faktörü aktive eden maddelere maruz kalındığında plazmanın pıhtılaşması için geçen süreyi ölçmektedir (133,134). Uzamış aPTT heparin kullanımı, antikoagülanlar, karaciğer hastalığı, DIC, von willebrand hastalığı, hemofili A ve B, lupus antikoagülanı gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır (133).

Bir trombotik olayın ardından doğal antikoagülanların kaybı (tükenmesi) ortaya çıkabildiği için trombozdan kısa süre sonra yapılacak olan testler, hatalı değerlendirmeye neden olabilmektedir. Doğru test sonuçları için gerekli olan kan/antikoagülan oranının sağlanması için, üretici firma tarafından belirlenmiş kan miktarının (dolum çizgisinde) alınmasına dikkat edilmesi önerilmektedir. Genel yaklaşım tüp dolum çizgisinin $\pm\%10$ 'una kadar ($\%90$ - $\%110$) kan ile doldurulabileceği yönündedir. Hem aPTT hem de PT testlerinin sabah saatlerinde daha kısa ölçüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (134). Çoğu durumda PT ve/veya aPTT'nin kısa ölçülmesi, kötü örnek toplama veya hazırlama tekniklerinden kaynaklanmaktadır (133).

D-dimer koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu sonrasında çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşmaktadır (134). D-dimer derin ven trombozu, pulmoner emboli, DIC gibi hastalıkların tanısında kullanılmaktadır (133).

2.4.4.2.2. COVID-19'da Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastalarında laboratuvar bulguları olarak lökopeni, lökositoz ve lenfopeni erken dönemde tanı konulmuş vakalar arasında yaygın olarak görülmektedir. Laktat dehidrojenaz ve ferritin seviyeleri ise genellikle yüksek tespit edilmektedir. Hastaneye kaldırılan hastalarda ileri yaş, nötrofili, yüksek laktat dehidrojenaz ve D-dimer düzeyleri artmış ARDS ve ölüm riskiyle ilişkilendirilmektedir (106).

Lenfopeni COVID-19'lu kişiler arasında en yaygın laboratuvar bulgusudur ve hastanede yatan hastaların %83'ünde bulunmaktadır. Lenfopeni, nötrofili, yüksek serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrojenaz, yüksek C-reaktif protein (CRP) ve yüksek ferritin seviyeleri artmış hastalık şiddeti ile ilişkili olabilmektedir. Yüksek D-dimer ve lenfopeni mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Prokalsitonin başvuru sırasında tipik olarak normaldir ancak yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda artabilmektedir (91).

Hayatta kalanlarda lenfosit sayısı ve D-dimer düzeyi daha stabil seviyelerdeyken, yaşamını yitirenlerde lenfosit sayısında progresif düşüş ve D-dimerde artış gözlenmiştir.

D vitamini gözlemsel çalışmalarda daha ağır hastalıklarla ilişkilendirilmiştir, ancak birden fazla etkenin bu sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca D vitamini eksikliğini takviye ile tersine çevirmenin COVID-19 sonuçlarını iyileştirdiğine dair yüksek kaliteli kanıt tespit edilememiştir.

Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasında yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yükselmiş laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve koagülasyon testlerindeki anormallikler yer almaktadır.

Toplam lökosit sayısı değişebilse de, lenfopeni özellikle yaygın olarak görülmektedir. New York City'de COVID-19 ile hastaneye yatırılan 393 yetişkin hastadan oluşan bir çalışmada, hastaların %90'ında lenfosit sayısı $<1500/\mu\text{mL}$; lökositoz ($>10.000/\mu\text{mL}$) ve lökopeni ($<4000/\mu\text{mL}$) yaklaşık %15 oranında rapor edilmiştir.

Başvuru sırasında pnömonili birçok hastanın normal serum prokalsitonin seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Yoğun bakım ünitesinde bakım gerektirenlerde ise artma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (135).

Koagülasyon için rutin testlerden trombosit sayısını da içeren tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer değerlendirilmektedir. Artmış D-dimer, artmış fibrinojen, normal veya hafif uzamış PT ve aPTT, ılımlı trombositopeni

veya trombositoz veya normal trombosit sayısı yaygın koagülasyon test sonuçları olarak tespit edilmiştir (136).

C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçler standart bakımın bir parçası olarak rutin olarak ölçülmesine de, bu tür ölçümlerden elde edilen sonuçlar prognostik değere sahip olabilmektedir (96). COVID-19’da kötü prognozla ilişkilendirilen laboratuvar parametreleri Çizelge 2.10’da sunulmuştur.

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

Lenfopeni (<800/microL)	Trombositopeni
Artmış ALT	Artmış AST
Artmış laktat dehidrojenaz (>245 ünite (U)/L)	Artmış kreatin fosfokinaz (CPK)
Artmış inflamatuvar markerlar (CRP, ferritin)	Artmış inflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α)
Artmış D-dimer (>1 mcg/mL)	Artmış protrombin zamanı (PT)
Artmış troponin (>2 $\times$ normalin üst sınırı)	Akut böbrek hasarı
Kaynak: UpToDate. COVID-19: Clinical features. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?sectionName=IMAGING%20FINDINGS&topicRef=128404&anchor=H1943793433&source=see_link#H1108316726 Erişim tarihi: 20 Haziran 2021	

2.4.4.3. COVID-19’da Toraks BT ve Toraks Radyografisi

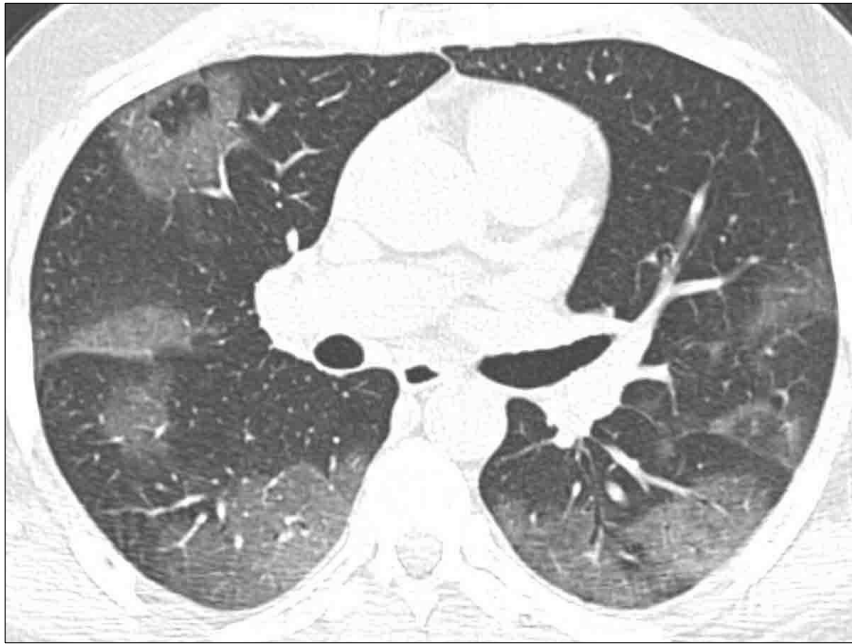
Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), PCR testi negatif COVID-19 hastalarında, erken dönemde duyarlı bir tanısal yaklaşımdır. Toraks BT bu hastaların daha hızlı triyajına destek olmak için önerilmektedir (10).

COVID-19 ile ilişkili pnömonisi olan hastalarda toraks BT’de genellikle konsolidasyon ile birlikte buzlu cam opasiteleri görülmektedir. Bazı çalışmalarda, göğüs BT taramalarındaki anormalliklerin genellikle bilateral olduğu, alt lobları

içerdiği ve periferik tutulumu sahip olduğu bildirilmiştir. Plevral efüzyon, plevral kalınlaşma ve lenfadenopati de daha az sıklıkta olmakla birlikte yine bildirilmiştir.

Asemptomatik kişilerde yapılan toraks BT taramasında vakaların %50'sinde buzlu cam opasiteleri/yamalı gölgelenme gösterdiği bildirilmiştir. Yine asemptomatik hastalarda yapılan taramada hastaların üçte ikisinde BT taraması ile ortaya konan pnömoni bulguları görülmüştür (137).

Toraks BT'de periferik dağılımlı yamalı buzlu cam opasiteleri Şekil 2.14'te sunulmuştur.



Şekil 2.14. Toraks BT'de periferik dağılımlı yamalı buzlu cam opasiteleri

Kaynak: Medscape. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) workup. **Erişim:** <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-workup#c8> **Erişim Tarihi:** 5 Temmuz 2021

Pandemi döneminde hasta triyajının objektif yönetilmesi amacıyla Çizelge 2.11'in raporlamada dikkate alınmasının hem olası COVID-19 enfeksiyonunun atlanmaması hem de alternatif tanıların ortaya konmasının önüne geçilmemesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir (10).

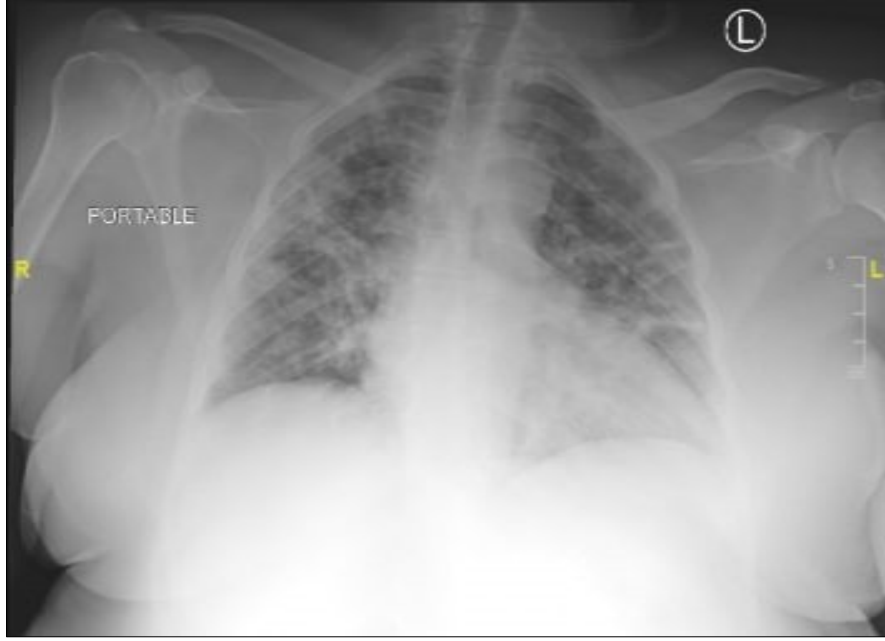
COVID-19 toraks bilgisayarlı tomografi bulguları ve raporlama önerileri çizelge 2.11'de sunulmuştur.

Çizelge 2.11. COVID-19 toraks bilgisayarlı tomografi bulguları ve raporlama önerileri

Sınıflandırma	Gerekçe	BT Bulgusu	Önerilen raporlama şekli
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	• Periferik, bilateral (multilober) BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	• Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) • Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	• Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon • Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) • Kavitasyon • İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon**	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	• Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).
* BCO: Buzlu cam opasiteleri ** Buzlu cam alanlarının dışında septal kalınlaşma atipik bir özelliktir. Bunun plevral efüzyonla birlikteliği kalp yetmezliği gibi başka patolojileri öne çıkarabilir. Plevral efüzyon COVID-19 pnömonisinde ağır vakalarda görülebilen nadir bir bulgudur.			

Kaynak: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19, genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. **Erişim:** <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf> **Erişim Tarihi:** 10 Haziran 2021

COVID-19'lu hastaların toraks radyografisinde ise yaygın anormallikler arasında konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri yer almaktadır. Konsolidasyon genellikle bilateral ve alt bölge dağılımına sahiptir. Plevral efüzyon da nadir görülen bir bulgudur (138). COVID-19'da toraks radyografisinde görülebilen tutulumlardan bir örnek Şekil 2.15'te sunulmuştur.



Şekil 2.15. Her iki akciğerde de pulmoner ödem multifokal viral/bakteriyel pnömoniye temsil edebilen yaygın, yamalı opasiteler

Kaynak: Medscape. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) workup. **Erişim:** <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-workup#c9> **Erişim Tarihi:** 3 Temmuz 2021

2.4.5. COVID-19 Tedavisi

Sağlık sistemine giren tüm ayaktan COVID-19 hastalarının yüz yüze veya telesağlık takip ziyaretleri ihtiyacı bulunmaktadır. Ayaktan hasta takiplerinin yapılması için belirlenen sağlık ekipleri tarafından telefon ile bu kişilerin semptom ve klinik durumlarının sorgulanması ve gereken veya şüpheli durumlarda yerinde değerlendirmenin yapılması önerilmektedir. Hidrasyon, antipiretikler, analjezikler ve antitusifler dahil olmak üzere semptomatik tedavilerin gerektiğinde başlatılması önerilmektedir.

Hastalara bir sağlık hizmeti sağlayıcısına tekrar başvurmasını gerektiren semptomlar [örneğin yeni başlayan dispne, kötüleşen dispne (özellikle hasta dinlenirken ortaya çıkan veya günlük aktiviteleri engelleyen dispne), mental durum değişiklikleri] hakkında bilgi vermek gerekmektedir. Hastalar bir klinikten, acil servisten veya hastaneden taburcu edilmeden önce ev olanakları değerlendirilip, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının işbirliğine uyup uyamayacağı, hastaların barınma, uygun beslenme, bakıcı ve telesağlık için uygun bir cihaza erişimi gibi faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hastalar oksijen desteği alırken taburcu edilirse, taburcu olduktan hemen sonra oksimetre takibi ve yakın klinik takip önerilmektedir (139,140).

COVID-19'un patogenezi iki ana sürecin yönlendirdiği düşünölmektedir. Klinik seyrin başlarında hastalık öncelikle SARS-CoV-2'nin replikasyonu tarafından yönlendirilmektedir. Klinik seyrin ilerleyen safhalarında hastalık, SARS-CoV-2'ye karşı doku hasarına yol açan düzensiz bir immün/inflamatuar yanıt tarafından yönlendiriliyor gibi görünmektedir. Bu anlayışa dayanarak, doğrudan SARS-CoV-2'yi hedef alan tedavilerin hastalığın erken evrelerinde en büyük etkiye sahip olacağı, immünosupresif/antiinflamatuar tedavilerin ise COVID'in sonraki aşamalarında daha faydalı olacağı tahmin edilmektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyonu ve hafif, orta, ağır ve kritik hastalığı içermektedir.

COVID-19 için tedavide Anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikörler, konvalesan plazma, IVIG-SARS-CoV-2, antiviral ilaçlar, hücre bazlı tedaviler, immün modölatörler gibi çeşitli ilaçlar kullanılmakta ve çalışmalar devam etmektedir (141,142).

Hastaneye yatırılmamış yetişkin hastaların terapötik yönetimi çizelge 2.12'de klinisyenler için özetlenmiştir (139).

Çizelge 2.12. Hastaneye yatırılmamış yetişkin hastaların terapötik yönetimi

HASTANIN KLİNİĞİ	PANELİN ÖNERİLERİ
Hastanede Yatış veya Ek Oksijen Desteği Gerektirmeyen Hasta	EUA kriterlerinde tanımlandığı şekilde, hastalık progresyonu açısından yüksek risk altında olan hafif ila orta dereceli COVID-19'lu ayaktan hastalara anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikor ürünleri önerilir. (tedaviler alfabetik sıraya göre listelenmiştir) ^a : • Casirivimab artı imdevimab; veya • Sotrovimab Şu anda, Panel, potansiyel olarak dirençli varyantların oranındaki artış nedeniyle bu hastalarda bamlanivimab artı etesevimab kullanımını önermemektedir (AIII) ^a . Panel, başka bir endikasyonun yokluğunda deksametazon veya diğer sistemik glukokortikoidlerin kullanılmasını önermiyor (AIII) ^b .
Hastaneden Taburcu Edilen, Stabil Durumda ve Oksijen Desteği Gerektirmeyen Hasta	Panel, hastaneden taburcu olduktan sonra remdesivir (AIIa), deksametazon (AIIa) veya baricitinib (AIIa) kullanımına devam edilmesini tavsiye etmektedir.
Hastaneden Taburcu Edilen, ve Oksijen Desteği Gereken Hasta (Taburculuk için yeterince stabil olan ancak yine de oksijene ihtiyacı olan hastalar için) ^c	Remdesivir, deksametazon ve/veya baricitinib'in devam eden kullanımının lehinde veya aleyhinde öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur. Hastaneden taburcu olduktan sonra bu ajanlardan herhangi birinin kullanımını düşünürken aşağıdaki metni gözden geçirin.
Yeni veya Artan İlave Oksijen İhtiyacına Rağmen Acil Servisten Taburcu Edilen Hasta (Hastane kaynaklarının kısıtlı olduğu durumlarda yatarak hasta kabulü mümkün değildir ve yakın takip sağlanır) ^d	Panel, advers olaylar için dikkatli bir izleme ile ek oksijen kullanımı boyunca günde bir kez deksametazon 6 mg PO kullanılmasını (deksametazon kullanımı 10 günü geçmemelidir) önermektedir (BIII). Remdesivir'in kullanımını lehte veya aleyhte önermek için yeterli kanıt yoktur. Remdesivir kullanımını düşünürken, daha fazla tartışma için aşağıdaki metni inceleyin. Panel, bir klinik araştırma (AIII) dışında, bu durumda baricitinib kullanımını tavsiye etmemektedir.
Önerilerin Derecelendirilmesi: A = Güçlü; B = Orta; C = İsteğe bağlı Kanıt Derecelendirmesi: I = Büyük sınırlamalar olmaksızın bir veya daha fazla randomize çalışma; IIa = Diğer randomize çalışmalar veya randomize çalışmaların subgrup analizleri; IIb = Randomize olmayan çalışmalar veya gözlemsel kohort çalışmaları; III = Uzman görüşü	
a Laboratuvar çalışmalarında, bazı SARS-CoV-2 endişe veya ilgi varyantları, belirli ajanlara karşı azaltılmış duyarlılıkla ilişkili belirli mutasyonları barındırır. Bazı rejimler, belirli bir bölgede azaltılmış duyarlılık derecesine ve bu varyantların prevalansına bağlı olarak belirli ortamlarda tercih edilebilir. Daha fazla bilgi için Anti-SARS-CoV-2 Monoklonal Antikorları ve Panel'in anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorları için EUA'lar hakkındaki açıklamasına bakınız. Bamlanivimab artı etesevimab dağıtımına ilişkin güncellemeler HHS Bamlanivimab/Etesevimab web sitesinde mevcuttur. b Hali hazırda bu ajanların COVID-19'lu ayaktan hastalarda kullanımına ilişkin güvenlik ve etkinlik verileri bulunmamaktadır; bu durumda sistemik glukokortikoidlerin kullanılması zarar verebilir. c Bu bireyler, oksimetre izlemesi ve telesağlık, hemşire hizmetlerini ziyaret veya yüz yüze klinik ziyaretleri yoluyla yakın takip altında olmalıdır. d Kaynakların (örneğin yatan hasta yatakları, personel) sınırlı olduğu durumlarda, yetişkin bir hastanın taburcu edilmesi gerekebilir ve oksijen destek tedavisi (hastaların evde ilk kez oksijen alıp almadıkları veya bazal oksijen gereksinimlerini artırıp artırmadıkları), pulse oksimetre, telesağlık veya veya hemşire hizmetlerini ziyaret yoluyla veya yüz yüze klinik ziyaretleriyle yakın takip de dahil olmak üzere ileri düzeyde evde bakım alması sağlanması gereklidir.	
EUA = Acil Kullanım İzni; HHS = Department of Health and Human Services; PO = Peroral; Panel = National Institutes of Health COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli	

Kaynak: National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines.

Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/> **Erişim Tarihi:** 5 Temmuz 2021

Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaneye yatırılmayan hastaların yönetimi, destekleyici bakım sağlamayı, SARS-CoV-2 bulaşma riskini azaltmak için adımlar atmayı (hastayı izole etmek dahil) ve hastalara ne zaman bir sağlık hizmeti sağlayıcısı ile temasa geçecekleri ve ne zaman başvuracakları konusunda tavsiyede bulunmayı içermektedir.

Mümkün olduğunda, COVID-19 semptomları olan hastaların, yüz yüze bakım almadan önce tele sağlık ziyaretleri yoluyla triyaj edilmesi önerilmektedir. İlk triyaj sırasında klinik personelinin, hangi hastaların evde destekleyici bakım almaya uygun olduğunu ve hangi hastaların yüz yüze değerlendirme gerektirdiğini belirlemesi önemlidir.

Yönetim planları hastanın vital bulgularına, fizik muayene bulgularına, ciddi hastalığa ilerleme için risk faktörlerine ve sağlık bakım kaynaklarının mevcudiyetine dayanmaktadır.

Dispnenin, oksijen saturasyonunun (SpO_2) deniz seviyesindeki oda havasında %94 veya altında olmasının veya daha ciddi durum düşündüren semptomların (örneğin göğüs ağrısı veya sıkışması, baş dönmesi, konfüzyon veya diğer mental durum değişiklikleri) bulunması yüz yüze değerlendirme için sevk etmeyi gerektirmektedir. Hastaların, bu semptomların seyri ve hastalığın başlangıcından ortalama bir hafta sonra oluşabilecek olası solunum yetmezliği hakkında eğitilmesi gerekmektedir.

Erişkin hastalarda hafif dispne yaygın olmakla birlikte, kötüleşen dispne ve şiddetli göğüs ağrısı, pulmoner tutulumun geliştiğini veya ilerlediğini düşündürmektedir. ARDS gelişen hastalarda yapılan çalışmalarda, dispnenin başlamasından ortalama 2,5 gün sonra progresyon meydana gelmiştir. Yetişkin ayaktan hastaların, kötüleşen solunum durumunu izlemek için özellikle dispnenin başlamasını takip eden ilk birkaç gün içinde tele sağlık veya yüz yüze izleme ile yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Takip sıklığı ve süresi, ciddi hastalık riskine, semptomların ciddiyetine ve hastanın kötüleşen semptomlarını bildirme yeteneğine bağlı olarak değişmektedir. Yaşlıların ve ciddi COVID-19'a ilerleme riski ile ilişkili tıbbi durumları olan kişilerin yüz yüze değerlendirilmesi için daha düşük bir eşik belirlemek gerekmektedir.

Depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere uzun süreli sosyal izolasyonun potansiyel olumsuz etkilerinin farkında olmak önemlidir. Ayakta tedavi gören tüm hastalara kendi kendine bakım, izolasyon ve takip ile ilgili talimatlar vermek ve herhangi bir kötüleşen semptom için bir sağlık kuruluşu veya yerel bir acil servis ile iletişime geçmelerini anlatmak gerekmektedir.

COVID-19 olan hastalar asemptomatik olabilmekte veya diğer akut viral veya bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilemeyen semptomlar yaşayabilmektedir (örn. ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar). Diğer solunum yolu viral enfeksiyonları (örn. grip), toplum kökenli pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri ve streptokokal farenjit dahil olmak üzere semptomların diğer olası etiyojilerini de düşünmek önemlidir.

COVID-19 hastalarının yaklaşık %80'inin, tıbbi müdahale veya hastaneye yatmayı gerektirmeyen hafif bir hastalığa sahip olduğu tespit edilmiştir. Hafif COVID-19'lu hastaların çoğu (viral pnömoni ve hipokseminin olmaması olarak tanımlanır) ayaktan bakım ortamında veya evde tedavi edilebilmektedir. Orta derecede COVID-19 (viral pnömonisi olan ancak hipoksemisi olmayanlar) veya ağır COVID-19'u (dispnesi, hipoksemisi veya akciğer tutulumu >%50 olanlar) olan hastalar, pulmoner hastalık hızla ilerleyebileceğinden, yakın izleme ihtiyaç duymakta ve hastaneye yatmayı gerektirmektedir.

Sağlık hizmeti sunucularının görevleri arasında, ciddi COVID-19'a ilerleme riski yüksek olabilecek hastaları belirlemek de yer almaktadır çünkü bu hastalar anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikor tedavisi için aday olabilmektedir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının ayrıca bir hastanın tele-sağlık için bir telefona, bilgisayara veya tablete erişimi olup olmadığını, klinik ziyaretleri için yeterli ulaşım araçlarına sahip olup olmadığını ve yiyeceğe düzenli erişimleri olup olmadığını araştırması önerilmektedir. Klinisyenin hastanın gerektiğinde günlük aktivitelere yardımcı olabilecek bir bakıcısı olduğunu doğrulaması gerekmektedir.

COVID-19 hastalarını hastaneye kabul etmek için sabit bir kriter bulunmamaktadır. Kriterler bölgeye ve hastane tesislerine göre değişmektedir. Ağır hastalığı olan hastalar tipik olarak hastaneye yatırılmakta

ancak şiddetli hastalığı olan bazı hastalar yüksek enfeksiyon prevalansı ve sınırlı hastane kaynakları nedeniyle kabul edilememektedir (143).

Dispnesi olan hastalar sırtüstü pozisyonundan ziyade yüzüstü pozisyonda istirahat etmekten fayda görebilmektedirler. Şiddetli nefes darlığı anksiyeteye neden olabileceğinden, sağlık hizmeti sunucularının hastaları nefes egzersizleri konusunda eğitmesi gerekmektedir (144).

Diğer nedenlerden ötürü antikoagülan veya antiplatelet tedavi alan hastalar COVID-19 tanısı alırlarsa, bu ilaçlarına devam etmesi önerilmektedir. Hastanede yatmayan COVID-19 hastaları için, VTE veya arteriyel trombozun önlenmesi için antikoagülan ve antiplatelet tedavinin, hastanın tedavi için başka endikasyonları yoksa veya bir klinik araştırmaya katılmadıysa başlatılmaması gerekmektedir. COVID-19'lu hastanede yatan yetişkinlerin ise profilaktik doz antikoagülasyon alması önerilmektedir. Klinik bir araştırma dışında hastanede yatan COVID-19 hastalarında profilaktik antikoagülasyon dozundan daha yüksek antikoagülan kullanımını veya VTE profilaksisi için trombolitiklerin kullanımını lehte veya aleyhte veya tavsiye etmek için şu anda yeterli kanıtın bulunmadığı belirtilmektedir (145).

Hastanede yatan yetişkin hastaların hastalık şiddeti ve oksijen gereksinimlerine göre terapötik yönetimi çizelge 2.13'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.13. COVID-19 nedeniyle hastanede yatan erişkinlerin hastalık şiddetine göre terapötik yönetimi

HASTALIK ŞİDDETİ	PANELİN ÖNERİLERİ
Hastaneye Yatırıldı Ama Ek Oksijen Gerekmiyor	Panel, deksametazon (AIIa) veya diğer kortikosteroidlerin (AIII) ^a kullanımını önermemektedir. Remdesivir'in rutin kullanımının lehinde veya aleyhinde öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur. Hastalığın progresyon riski yüksek olan hastalarda remdesivir kullanımı uygun olabilir.
Hastaneye Yatırıldı ve Ek Oksijen Gerekliyor	Aşağıdaki seçeneklerden birini kullanın: • Remdesivir ^{b,c} (ör. minimum oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalar için) (BIIa) • Deksametazon ^d artı remdesivir ^{b,c} (örneğin, artan miktarlarda ek oksijene ihtiyaç duyan hastalar için) (BIII) • Deksametazon ^d (remdesivir ile kombinasyon tedavisi kullanılmadığında veya mevcut olmadığında) (BI)
Hastaneye Yatırıldı ve High-Flow Bir Cihaz veya NIMV ile Oksijen Desteği Gerekliyor	Aşağıdaki seçeneklerden birini kullanın: • Deksametazon ^d (AI) • Deksametazon ^d artı remdesivir ^{b,c} (BIII) Hızla artan oksijen ihtiyacı ve sistemik inflamasyon nedeniyle yakın zamanda hastaneye yatırılan hastalar için ^e : • Yukarıdaki iki seçenekten birine baricitinib ^{f,g} (BIIa) veya tocilizumab ^{f,h} (BIIa) ekleyin
Hastaneye Yatırıldı ve IMV veya ECMO Gerekliyor	Çoğu hasta için: Deksametazon ^{d,i} (AI) Yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki 24 saat içinde olan hastalar için: • Deksametazon ^{d,i} artı tocilizumab ^{f,h} (BIIa)
Önerilerin Derecelendirilmesi: A = Güçlü; B = Orta; C = İsteğe bağlı Kanıt Derecelendirmesi: I = Büyük sınırlamalar olmaksızın bir veya daha fazla randomize çalışma; IIa = Diğer randomize çalışmalar veya randomize çalışmaların subgroup analizleri; IIb = Randomize olmayan çalışmalar veya gözlemsel kohort çalışmaları; III = Uzman görüşü a Diğer endikasyonlar için deksametazon veya başka bir kortikosteroid alan hastalar, sağlık hizmeti sağlayıcısının yönlendirdiği şekilde altta yatan koşulları için tedaviye devam etmelidir. b Remdesivir dozu, bir doz için 200 mg IV, ardından 4 gün boyunca veya hastaneden taburcu olana kadar günde bir kez 100 mg IV remdesivir'dir (hasta, yatarak hastane bakımına benzer akut bakım sağlayabilecek bir sağlık ortamında değilse). 5. Günde önemli bir klinik iyileşme olmazsa tedavi süresi 10 güne kadar uzatılabilir. c Remdesivir alan ancak High-Flow bir cihaz, NIMV, IMV veya ECMO yoluyla oksijene ihtiyaç duyan hastalar için, tedavi tamamlanana kadar remdesivir'e devam edilmelidir. d Deksametazon dozu, 10 gün boyunca veya hastaneden taburcu olana kadar günde bir kez 6 mg IV veya PO'dur. Deksametazon mevcut değilse, eşdeğer dozlarda diğer kortikosteroidler (örn., prednizon, metilprednizolon, hidrokortizon) kullanılabilir. e Örneğin, hastaneye yatıştan sonraki 3 gün içinde. f COVID-19 tedavisi olarak baricitinib ve tocilizumab kullanımını doğrudan karşılaştıran hiçbir çalışma bulunmadığından, Panel bir ilacı diğerine önermek için yeterli kanıta sahip değildir. Tedavi kararları yerel rehberlik, ilaç bulunabilirliği ve hasta komorbiditelerine dayanmalıdır. g Baricitinib dozu, 14 gün boyunca veya hastaneden taburcu olana kadar günde bir kez 4 mg PO'dur (böbrek yetmezliği olan hastalarda doz değişiklikleri mevcuttur). Baricitinib, steroidlerle (remdesivirli veya remdesivirsiz) kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Baricitinib artı tocilizumab kombinasyonu çalışılmamıştır ve Panel bir klinik çalışma dışında bu kombinasyonun kullanılmasını önermemektedir (AIII). h Tocilizumab dozu, tek bir IV doz olarak uygulanan 8 mg/kg'dır (800 mg'a kadar). Tocilizumab artı baricitinib kombinasyonu çalışılmamıştır ve bu kombinasyon klinik araştırma dışında kullanılmamalıdır. i Yakın zamanda entübe edilmiş hastalarda deksametazon artı remdesivir kombinasyonu düşünülebilir (CIII). Panel, bu hastalarda remdesivir monoterapisinin kullanılmasını önermemektedir. ECMO = ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; IMV = invaziv mekanik ventilasyon; NIMV= noninvaziv mekanik ventilasyon IV = intravenöz; Panel = NIH COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli	

Kaynak: National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines.

Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/> **Erişim Tarihi:** 5 Temmuz 2021

Ek oksijen gerektiren ancak high-flow cihazı, invaziv olmayan ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile oksijen desteği gerektirmeyen hastalarda hangi hastaların deksametazon tedavisine barisitinib veya tocilizumab eklenmesinden fayda göreceğini belirlemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bazı klinisyenler, hastanın hızla artan oksijen ihtiyacına ve artmış inflamasyon belirteçlerine sahip olduğu ancak henüz high-flow oksijen veya invaziv olmayan ventilasyon gerektirmediği durumlarda hastanın deksametazon tedavisine barisitinib veya tocilizumab eklemektedir.

Bazı ağır şiddette COVID-19'lu hastalar, multiple organ disfonksiyon sendromuna yol açan sistemik bir inflamatuvar yanıt geliştirebilmektedir. Artan miktarda oksijen takviyesine ihtiyaç duyan bazı hastalarda kortikosteroidlerin güçlü anti-inflamatuvar etkileri, bu hiperinflamatuvar etkileri önleyebilmekte veya azaltabilmektedir. Böylece, remdesivir gibi bir antiviral ajan ile deksametazon gibi bir anti-inflamatuvar ajanın kombinasyonu, viral enfeksiyonu tedavi edebilmekte ve enfeksiyonun bir sonucu olan potansiyel olarak zararlı inflamatuvar yanıtı azaltabilmektedir. Bununla birlikte, bu kombinasyonu alan hastalar için klinik sonuçlara ilişkin verilerin şu anda sınırlı olduğu tespit edilmiştir.

Bazı uzmanlar kortikosteroidlerin bir antiviral ilaç olmadan uygulandıklarında viral klirensi yavaşlatabileceğine dair teorik endişe nedeniyle bu grupta deksametazon monoterapisini kullanmayı tercih etmemektedir. Kortikosteroidler, diğer viral solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda gecikmiş viral klirens ve/veya daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bazı araştırmalar kortikosteroidlerin SARS-CoV-2 klirensini yavaşlattığını öne sürmektedir ancak bugüne kadar elde edilen sonuçlar kesinlik kazanmamıştır.

İmmünoşüpresif tedavi (örn. barisitinib veya tocilizumab ile birlikte kullanılan deksametazon) fırsatçı enfeksiyonlar veya latent enfeksiyonların reaktivasyonu riskini artırabilmektedir. Bununla birlikte, randomize çalışmalar enfeksiyon sıklığında bir artış göstermemiştir. Strongyloidiazisin endemik olduğu bölgelerden gelen hastalarda ivermektin ile profilaktik tedavinin düşünülmesi önerilmektedir.

Tosilizumab ile birlikte kortikosteroid alan hastalarda tosilizumabın klinik yararının görüldüğünü bildiren çok sayıda çalışma olduğundan, tosilizumabın kortikosteroidlerle birlikte olmadan kullanılması önerilmemektedir. Tocilizumabın yalnızca deksametazon (veya eşdeğer dozda başka bir kortikosteroid) ile kombinasyon halinde verilmesi önerilmektedir (146).

Ağır veya kritik şiddetteki COVID-19 hastalarında, başka bir endikasyon yokluğunda ampirik geniş spektrumlu antimikrobiyal tedaviyi lehte veya aleyhte önerilmesi için yeterli kanıt mevcut değildir. Antimikrobiyallere başlanırsa, gereksiz antimikrobiyal tedavinin olumsuz sonuçlarını en aza indirmek için kullanımlarının günlük olarak yeniden değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

Bazı uzmanlar, COVID-19 ve orta veya şiddetli hipoksemisi olan tüm hastalara bakteriyel pnömoni için ampirik tedavi olarak geniş spektrumlu antibiyotikleri rutin olarak uygulamaktadır. Diğer uzmanlar antibiyotikleri yalnızca göğüs röntgeninde lobar infiltrat varlığı, lökositoz, yüksek serum laktat düzeyi, mikrobiyolojik veriler veya şok gibi belirli durumlar için uygulamaktadır (147).

COVID-19 teşhisi konan hastaların halen kullandığı ilaçları (örn. ACE inhibitörleri, ARB'ler, statinler, sistemik veya inhale kortikosteroidler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, asit baskılayıcı tedavi) kesmemesi önerilmektedir (148).

COVID-19 teşhisi konan hastalarda C vitamini, D vitamini ve çinko kullanımını lehte veya aleyhte öneri için yeterli kanıt mevcut değildir (149).

Gebelikte COVID-19'un yönetimi ile ilgili önemli hususlar ise; gebe kişilere, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan ciddi hastalık riskinin artması konusunda danışmanlık yapılması ve kendilerini ve ailelerini enfeksiyondan korumanın yolları hakkında tavsiyeler verilmesi ve gebe bir hasta için COVID-19 için hastaneye yatış endikeyse, uygun olduğunda maternal ve fetal izleme yapabilen bir tesiste bakım sağlanmasıdır.

Gebelikte COVID-19 tedavisinin, uygun zamanda gestasyonel yaşına göre fetal ve uterus kontraksiyonlarının izlenmesi, kişiselleştirilmiş doğum planlaması, uygun zamanda obstetrik, maternal-fetal tıp, bulaşıcı hastalık ve pediatrik uzmanlarla konsültasyonu içerebilen çok uzmanlıklı, ekip tabanlı bir yaklaşım

içermesi gerekmektedir. Genel olarak COVID-19'lu gebe hastaların terapötik yönetimi, gebe olmayan hastalarla aynıdır.

COVID-19'lu gebe veya emziren hastalar için araştırma ilaçlarının veya diğer endikasyonlar için onaylanmış ilaçların COVID-19 tedavisi olarak kullanımı tartışmalıdır. Bu nedenle, ortak karar verme sürecinde hasta ve klinik ekibin, ilacın gebe veya emziren birey ve fetus için güvenliğini ve maternal hastalığın ciddiyetini göz önünde bulundurması gerekmektedir.

Hasta COVID-19 için terapötik ajanlar alırken bebeğini anne sütüyle besleme kararının, hasta ile bebek bakım sağlayıcıları da dahil olmak üzere klinik ekip arasında ortak bir çaba içerisinde verilmesi gerekmektedir. Hasta ve klinik ekibin, terapötik ajanın potansiyel yararlarını tartışması ve laktasyonun duraklatılmasının bebeğe anne sütü verilmesinin geleceği üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmesi gerekmektedir (150).

COVID-19 genellikle çocuklarda yetişkinlere göre daha hafiftir ve hastalığı olan çocukların önemli bir kısmında asemptomatik enfeksiyon görülmüştür. COVID-19'lu çocukların çoğu herhangi bir özel tedavi gerektirmemektedir.

Bazı hastalık öyküsü olan (ör. nörolojik bozukluk, gelişimsel bozukluklar veya trizomi 21 gibi genetik sendromlar), obezite, kronik kardiyopulmoner hastalık veya bağışıklığı baskılanmış çocuklar ile beyaz olmayan çocuklar ve daha büyük ergenlerde şiddetli hastalık riski artabilmektedir.

Çocuklarda COVID-19 hastalığının patogenezi ve klinik spektrumu hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Çocuklarda plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalardan ve gözlemsel çalışmalardan elde edilecek sınırlı veriler gibi COVID-19 tedavisi için pediyatrik spesifik önerilerin geliştirilmesini sağlayacak çalışmalar bulunmamaktadır. Akut COVID-19'lu çocukların tedavisine ilişkin yeterli veri bulunmadığından öneriler, yetişkin hastalar için sonuç ve güvenlik verilerine ve çocukta hastalık ilerleme riskine dayanmaktadır. Hafif veya orta derecede hastalığı olan çocukların çoğu yalnızca destekleyici bakımla tedavi edilebilmektedir.

Çocuklarda remdesivir aşağıdaki durumlar için önerilmektedir:

- Şiddetli hastalık için risk faktörleri olan ve ek oksijene acil veya artan ihtiyacı olan COVID-19 enfeksiyonu olan ≥ 12 yaş hastanede yatan çocuklar
- Şiddetli hastalık için risk faktörleri olup olmadığına bakılmaksızın acil veya artan ek oksijen ihtiyacı olan 16 yaş ve üzeri COVID-19'lu hastaneye yatırılan çocuklar

Pediyatrik bulaşıcı hastalık uzmanına danışılarak, acil veya artan ek oksijen ihtiyacı olan COVID-19'lu her yaştan hastanede yatan çocuklar için remdesivir düşünülebilmektedir.

High-flow oksijen, invaziv olmayan ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon veya ECMO gerektiren COVID-19'lu hastanede yatan çocuklar için deksametazon kullanılması önerilmektedir.

Hastaneye kaldırılmamış ancak ciddi hastalık için risk faktörleri olan COVID-19'lu çocuklarda, anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikor ürünlerinin kullanımı için ya da aleyhinde tavsiyede bulunmak için yeterli kanıt yoktur. Yetişkin çalışmalarına dayalı olarak, bamlanivimab artı etesevimab veya casirivimab artı imdevimab, hastaneye yatmayan ciddi hastalık riski için Acil Kullanım İzni kriterlerini karşılayan, özellikle birden fazla kriteri karşılayan veya ≥ 16 yaş hastalarda vaka bazında değerlendirilebilmektedir. Bu gibi durumlarda bir pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılması önerilmektedir.

Konvalesan plazma kullanımını, klinik bir araştırma hariç, mekanik ventilasyon gerekmeyen COVID-19 ile hastaneye yatan çocuklar için önerilmemektedir. COVID-19 mekanik ventilasyon gereken pediatrik hastalar için de konvalesan plazma kullanımını önerilmemektedir. Bir pediatrik bulaşıcı hastalık uzmanına danışılarak, kullanımı için EUA kriterlerini karşılayan hastanede yatan çocuklar için vaka bazında yüksek titreli konvalesan plazma kullanımı düşünülebilmektedir.

Kortikosteroidlerin kullanılmadığı hastanede yatan çocuklarda COVID-19 tedavisi için remdesivir ile kombinasyon halinde barisitinib kullanımını lehte veya aleyhte öneri için yeterli kanıt yoktur.

Hastanede yatan COVID-19'lu çocuklarda veya multisistem inflamatuvar sendromu (MIS-C) olan çocuklarda tocilizumab kullanımını lehte veya aleyhte

öneri için yeterli kanıt yoktur. Klinik bir araştırma dışında COVID-19 veya MIS-C'li hastanede yatan çocuklar için sarilumab kullanımı önerilmemektedir.

MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çok az sayıda çocuk ve genç erişkinde gelişebilen ciddi bir gecikmiş komplikasyonudur.

MIS-C olan çocuklar için immünomodülatör tedavi düşünülürken ve yönetilirken multidisipliner bir ekiple konsültasyon önerilmektedir. İntravenöz immünoglobulin ve/veya kortikosteroidler genellikle birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır ancak dirençli vakalar için interlökin-1 antagonistleri kullanılmıştır. İmmünomodülatör tedavilerin optimal seçimi ve kombinasyonu kesin olarak belirlenmemiştir (151).

2.4.6. COVID-19'dan Korunma

COVID-19'dan korunmak için kapalı ve halka açık yerlerde iki yaş üzerinde maske takmak gerekmektedir. Genel olarak dış ortamlarda maske takmaya gerek yoktur ancak çok sayıda COVID-19 vakasının olduğu bölgelerde, kalabalık açık hava ortamlarında ve tam olarak aşılanmamış diğer kişilerle yakın temas halinde olan etkinliklerde maske takmak önerilmektedir. Bağışıklık sistemini zayıflatan bir rahatsızlığı olan veya ilaçlar alan kişi, tam aşılı olsa dahi kendisini korumak için tüm önlemleri alması gerekmektedir. Diğer insanlardan en az 6 fit (yaklaşık iki metre veya iki kol uzunluğu) uzak durmak ve kalabalıklardan ve yetersiz havalandırılmış alanlardan kaçınmak gerekmektedir. Özellikle restoranlar, barlar, spor salonları veya sinema salonları gibi kalabalıklarda bulunmak COVID-19 için daha yüksek risk altına sokmaktadır. Eğer bu alanlarda bulunmak gerekiyorsa mümkünse pencere ve kapılar açılarak temiz hava girişinin sağlanması gerekmektedir.

Ellerin özellikle halka açık bir yerde bulunduktan sonra veya burun silindikten, öksürdükten veya hapşırdıktan sonra sık sık sabun ve suyla en az 20 saniye yıkanması gerekmektedir. Yıkamak özellikle yemek yemeden veya yemek hazırlamadan önce, yüze dokunmadan önce, tualeti kullandıktan sonra, halka açık bir yerden ayrıldıktan sonra, burun sildikten, öksürdükten veya hapşırdıktan sonra, maskeye dokunduktan sonra, bebek bezini değiştirdikten sonra, hasta birine bakım verdikten sonra ve hayvanlara veya evcil hayvanlara dokunduktan sonra

önemlidir. Sabun ve su hazır değilse en az %60 alkol içeren bir el dezenfektanı kullanılması, ellerin tüm yüzeylerine sürülmesi ve kuruyana kadar ovulması önerilmektedir. Yıkanmamış ellerle gözlere, burna veya ağza dokunmaktan kaçınılması gerekmektedir. İnsanların gözlerine daha sık dokunmalarına neden olabildiğinden kontakt lens yerine bir süre gözlük kullanılması önerilmektedir (152, 153).

Maske takılıyorsa maskenin içine öksürüp hapşırlabilir. Öksürme ve hapşırmadan sonra en kısa zamanda yeni, temiz bir maske takılması ve ellerin yıkanması gerekmektedir. Maske takılmamışsa, öksürürken veya hapşıırken daima ağzın ve burnun mendille kapatılması veya dirseğin içinin kullanılması gerekmektedir. Kullanılmış mendiller çöp kutusuna atılır, eller hemen sabun ve su ile en az 20 saniye yıkanır, sabun ve su hazır değilse, ellerin en az %60 etanol veya %70 izopropanol içeren bir el dezenfektanı ile temizlenmesi gerekmektedir (152, 154).

Masalar, kapı kolları, ışık anahtarları, tezgahlar, kulplar, telefonlar, klavyeler, tuvaletler, musluklar ve lavabolar dahil sık dokunulan yüzeylerin her gün temizlenmesi gerekmektedir. Bir evde ya da işyerinde bir kişi hastaysa veya COVID-19 testi pozitif çıktıysa sık dokunulan yüzeylerin dezenfekte edilmesi gerekmektedir. Yüzeyler kirliyse, dezenfeksiyondan önce deterjan veya sabun ve su kullanarak temizlenmesi önerilmektedir.

Hastanın sağlık durumunun ateş, öksürük, nefes darlığı veya diğer COVID-19 semptomları için günlük olarak izlenmesi gerekmektedir. Ateşin egzersiz yaptıktan sonraki 30 dakika içinde veya asetaminofen gibi vücut sıcaklığını düşürebilecek ilaçlar alındıktan sonra ölçülmemesine dikkat etmek gerekmektedir (152).

Sabun veya deterjan içeren bir ev temizleyicisi ile temizlik, yüzeylerdeki mikrop miktarını azaltarak yüzeylerden bulaş riskini azaltmaktadır. Çoğu durumda tek başına temizlik, yüzeylerdeki çoğu virüs parçacığını ortadan kaldırmaktadır. Evde hasta olmadıkça veya son 24 saat içinde evde COVID-19 pozitif olan biri olmadıkça, evde COVID-19 bulaşmasını azaltmak için dezenfeksiyon önerilmemektedir.

Hasta bir kişi için (m¼mk¼nse) ayrı bir yatak odası ve banyo bulundurulması ve hasta kişi temizlik yapabiliyorsa hasta olan kişiye özel temizlik ve dezenfeksiyon malzemeleri sağlanması gerekmektedir. Ayrıca hasta kişinin ortak alanları her kullanımından sonra y¼zeylerin ve eşyaların temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi gerekmektedir. Hasta kişi temizleyemiyorsa odaya girmeden önce bir maske takılması ve hasta kişiden de maske takmasını istemek gerekmektedir. Temizlik ve dezenfeksiyon ¼r¼nleri için gerekirse eldiven giyilmesi gerekmektedir. Hasta olan kişiyle teması sınırlamak için yalnızca gerektiğinde (alan kirlendiğinde) hasta kişinin çevresinin temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi önerilmektedir. Yemekten sonra hasta kişinin kullandığı bulaşık ve mutfak eşyaları tutulurken eldiven giyilmesi ve bulaşıkların ve mutfak eşyalarının sabun ve sıcak suyla veya bulaşık makinesinde yıkanması önerilmektedir.

Hasta olan kişi için özel, astarlı bir çöp kutusu kullanılması, çöp torbalarını çıkarırken, çöpleri tutarken ve atarken eldiven kullanılması, çöpi attıktan sonra ellerin yıkanması gerekmektedir. Sabun ve su hazır değilse ve eller gözle gör¼l¼r şekilde kirlili değilse, en az %60 alkol içeren bir el dezenfektanının ellerin tüm y¼zeylerine sür¼lmesi ve ellerin kuruyana kadar ovulması gerekmektedir. Eller gözle gör¼l¼r şekilde kirliyse daima en az 20 saniye sabun ve suyla yıkanması ve yıkanmamış ellerle gözlere, burna ve ağza dokunmaktan kaçınılması gerekmektedir.

Son 24 saatten daha kısa bir süre içinde hasta kişinin kullandığı alanlara (yatak odası ve banyo gibi) girilecekse (en az birkaç saat m¼mk¼nse daha uzun beklenmesi önerilmektedir) y¼zeylerin temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi gerekmektedir. Odaya girerken maske takılması, pencerelerin açılması, hava akışını artırmak için fanlar kullanılması gerekmektedir. Hasta kişinin kullandığı alana, 24 saat ile üç gün arasında girildiyse, kullanılan alanlardaki y¼zeylerin temizlenmesi gerekmektedir (dezenfeksiyona gerek yoktur). Kişi hasta olduktan üç günden fazla bir süre sonra girilirse, ek bir temizliğe (rutin temizlik dışında) ihtiyaç duyulmamaktadır (155).

Dezenfektan olarak dodesil benzen sülfonik asit, etanol, hidrojen peroksit, sodyum hipoklorit, kuaterner amonyum, glutaraldehit, izopropil alkol vb. kimyasallar kullanılabilmektedir (156).

COVID-19 maruziyeti sonrası profilaksi için hidroksiklorokin de dahil olmak üzere herhangi bir ilacın kullanımı önerilmemektedir (157).

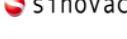
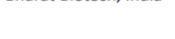
Mutlaka önerilen dozda ve uygun süre dikkate alınarak aşı olunması gerekmektedir (152).

COVID-19 aşıları, özellikle ağır hastalık ve ölüm olmak üzere COVID-19 hastalığını önlemede etkilidir ve insanların COVID-19'u yayma riskini azaltmaktadır. Çalışmalar aşılarda COVID-19'a neden olan virüsün bazı varyantlarına karşı işe yarayabileceğini, bazılarında karşı daha az etkili olabileceğini göstermektedir. COVID-19 aşılarının zayıflamış bağışıklık sistemi olan kişileri ne kadar iyi koruduğu veya insanları ne kadar süre koruyabildiği henüz net olarak belli değildir (158).

Temmuz 2021 itibarıyla klinik geliştirme aşamasında 108, pre-klinik geliştirme aşamasında 184 aday aşı çalışması devam etmektedir (159). Haziran 2021 itibarıyla DSÖ COVID-19'a karşı aşağıdaki aşılarda güvenlik ve etkinlik için gerekli kriterleri karşıladığını belirtmiştir:

- Pfizer/BionTech (BNT162b2)
 - AstraZeneca/Oxford (AZD1222)
 - Johnson and Johnson (Ad26.COV2.S)
 - Moderna (mRNA-1273)
 - Sinopharm (SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV))
 - Sinovac (COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/ Coronavac™)
- (160).

DSÖ Acil Kullanım Listesi/Ön Yeterlilik değerlendirme sürecindeki COVID-19 Aşıları Şekil 2.16'da sunulmuştur.

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform
1.		BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA	Nucleoside modified mRNA
2.		AZD1222	EMA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.
3.		AZD1222	MFDS KOREA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.
4.		Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.
5.		Ad26.COV2.S	EMA	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein
6.		mRNA-1273	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)
7.		SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells
8.		COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/ Coronavac™	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells
9.		Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine
10.		AZD1222	Japan MHLW/PMDA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.
11.		AZD1222	Australia TGA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.
12.		Ad5-nCoV	NMPA	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)
13.	Bharat Biotech, India	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/ COVAXIN	DCGI	Whole-Virion Inactivated Vero Cell
14.		NVX-CoV2373/Covovax	EMA	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein
15.		Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells
16.		Zorecimeran (INN) concentrate and solvent for dispersion for injection; Company code: CVnCoV/CV07050101	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)
17.	Sanofi Pasteur	CoV2 preS dTM-AS03 vaccine	EMA	Recombinant, adjuvanted
18.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen
19.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit
20.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated
21.	Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	EMA	Novel recombinant SARS-CoV-2 Spike (S)-Trimer fusion protein
22.	BioCubaFarma - Cuba	Soberana 01, Soberana 02 Soberana Plus Abdala	CECMED	SARS-CoV-2 spike protein conjugated chemically to meningococcal B or tetanus toxoid or Aluminum

Şekil 2.16. DSÖ Acil Kullanım Listesi/Ön Yeterlilik değerlendirme sürecindeki COVID-19 aşılı

Kaynak: World Health Organization. COVID-19 vaccines. Erişim:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> Erişim

Tarihi: 1 Temmuz 2021

Ülkemizde de Temmuz 2021 itibariyle, DSÖ tarafından COVID-19'a karşı güvenlik ve etkinlik için gerekli kriterleri karşıladığı belirtilmiş Pfizer/BionTech (BNT162b2) ve Sinovac (Coronavac™) COVID-19 aşısı yapılmaktadır (161). Pfizer/BionTech aşısı, hücresiz ortamda in vitro olarak SARS-CoV-2'nin spike proteinini kodlayan ilgili mesajcı RNA (mRNA) dizisinin çoğaltılmasıyla elde edilen yüksek derecede saflaştırılmış tek zincirli messenger RNA içermektedir. mRNA lipid nanopartiküller içerisinde bulunmaktadır (162).

Ülkemizde aşının içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye karşı anafilaksi öyküsü varlığında ve aşının ilk dozunun sonrasında anafilaksi öyküsü varlığında aşı yapılmamakta ve 38°C üzerinde ateşi olan kişide, henüz kesin tanı konulamamış akut hastalıklarda, kronik hastalıkların akut atakları sırasında aşının ertelenmesi önerilmektedir. Otuz gün içerisinde COVID-19'u geçirmiş (PCR testiyle doğrulanmış) kişilere ve aşının uygulanmasından önceki 10 gün içerisinde doğrulanmış bir COVID-19 vakasıyla temas etmiş kişilere de aşı uygulanması önerilmemektedir (161, 162).

DSÖ tarafından Pfizer/BionTech aşısı ciddi COVID-19 hastalığı açısından yüksek risk altına sokan komorbiditeleri olan 12-15 yaş arasında çocuklara önerilmektedir (163). CDC tarafından Pfizer/BionTech aşısı 12 yaş ve üzeri kişilere önerilmektedir (164). Son günlerde Pfizer/BionTech aşısı sonrası miyokardit raporlanması neticesinde İmmünizasyon Uygulamaları Öneri Komitesi (ACIP) önerilen tüm yaş gruplarının mRNA COVID-19 aşısı ile aşılmasının faydalarının, aşılama sonrası miyokardit riski de dahil olmak üzere aşı risklerinden açıkça daha ağır bastığını, COVID-19 aşılama sonrası miyokardit vakalarının sonuçlarını izlemeye devam etmek gerektiğini ve aşı sağlayıcıları ve halkın miyokardit vakaları ve COVID-19 aşılarının kullanımı hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini belirtmiştir. ACIP'in 23 Haziran 2021'deki fayda-risk değerlendirmesine ilişkin sonucuna göre, 12 yaş ve üzerindeki tüm kişiler için COVID-19 aşısı önerilmeye devam edilmektedir. ACIP, özellikle 12-29 yaş arası erkekler için COVID-19 aşılama sonrası miyokardit riski de dahil olmak üzere, aşı sağlayıcıları ve halkı, faydalar ve riskler hakkında bilgilendirmenin önemini vurgulamaktadır (165).

DSÖ Global Advisory Committee on Vaccine Safety komitesinin COVID-19 aşısı alt komitesi mRNA COVID-19 aşılarının faydalarının, COVID-19 enfeksiyonlarına bağlı hastaneye yatışları ve ölümleri azaltmadaki risklerden daha ağır bastığını, özellikle ergen veya genç erkeklerde semptomlar açısından dikkatli olunmasını, topluluk için potansiyel faydalar ve riskler hakkında açık, şeffaf ve kanıta dayalı iletişimin, güveni sürdürmek için çok önemli olduğunu ifade etmiştir (166).

Aşıların ayrıca endişe verici varyantlar üzerindeki etkinlik/etkililiği çizelge 2.14'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.14. Aşıların endişe verici varyantlar üzerindeki etkinlik/etkililiği

Alfa	Beta	Gama	Delta
Hastalık veya enfeksiyona karşı etkinlik/etkililik (tam aşılama)			
Hastalığa karşı koruma sağlanmıştır	Semptomatik hastalığa karşı koruma azalmıştır ancak şiddetli hastalığa karşı korunmuştur; sınırlı kanıt	Belirsiz etki; çok sınırlı kanıt	Şiddetli hastalığa karşı koruma; semptomatik hastalık ve enfeksiyona karşı olası azalmış koruma
Şiddetli hastalık			
• ↔ to ↓: Moderna-mRNA-1273, Pfizer BioNTech-Comirnaty, Moderna-mRNA1273/Pfizer BioNTech-Comirnaty • ↓: AstraZeneca-Vaxzevria	• ↔: Janssen Ad26.COV 2.5, Pfizer BioNTech-Comirnaty	Kanıt yok	↔: AstraZeneca-Vaxzevria, Pfizer BioNTech-Comirnaty
Semptomatik hastalık			
• ↔: Moderna-mRNA-1273/Pfizer BioNTech-Comirnaty, Pfizer BioNTechComirnaty • ↔ to ↓: AstraZeneca-Vaxzevria • ↓: Novavax-Covavax	• ↔: Janssen-Ad26.COV • ↓↓↓: AstraZeneca-Vaxzevria, NovavaxCovavax	• ↔ to ↓: Sinovac-CoronaVac	• ↔ to ↓: Pfizer BioNTech-Comirnaty • ↓: Bharat-Covaxin • ↓↓: AstraZeneca-Vaxzevria
Enfeksiyon			
• ↔: Pfizer BioNTech-Comirnaty • ↔ to ↓: AstraZeneca-Vaxzevria	• ↓: PfizerBioNTech-Comirnaty	Kanıt yok	• ↓: AstraZeneca-Vaxzevria, Pfizer BioNTech-Comirnaty
Nötralizasyon (Tam aşılama)			
• ↔: Beijing CNBG-BBIBP-CorV, BharatCovaxin, Gamaleya-Sputnik V, Novavax-Covavax, Sinovac-CoronaVac • ↔ to ↓: Janssen-Ad26.COV 2.5, Moderna-mRNA-1273, Pfizer BioNTechComirnaty • ↓ to ↓↓: AstraZeneca-Vaxzevria	• ↔ to ↓: Anhui ZL-Recombinant, Beijing CNBG-BBIBP-CorV • ↓: Bharat-Covaxin • ↓ to ↓↓: Pfizer BioNTech-Comirnaty, Sinovac-CoronaVac • ↓ to ↓↓↓: Janssen-Ad26.COV 2.5 • ↓↓: AstraZeneca-Vaxzevria, GamaleyaSputnik V, Moderna-mRNA-1273 • ↓↓to ↓↓↓: Janssen-Ad26.COV 2.5 • ↓↓↓: Novavax-Covavax	• ↔: Sinovac-CoronaVac • ↔ to ↓: Pfizer BioNTech Comirnaty • ↓: AstraZeneca-Vaxzevria, Janssen-Ad26.COV 2.5, Moderna-mRNA-1273	• ↔: Janssen-Ad.COV 2.5 • ↓: AstraZeneca-Vaxzevria, BharatCovaxin, Moderna-mRNA-1273 • ↓ to ↓↓: Pfizer BioNTech-Comirnaty

Oklar VE'deki azalmanın veya nötralizasyonun büyüklüğünü göstermektedir:
“↔” VE'de < %10 azalma veya karşılaştırma olmadan VE >%90 veya nötralizasyonda <2 kat azalma olduğu;
“↓” VE'de %10 ila <20 azalma, veya nötralizasyonda 2 ila <5 kat azalma;
“↓↓” VE'de %20 ila <%30 azalma veya nötralizasyonda 5 ila <10 kat azalma;
“↓↓↓” VE'de ≥%30 azalma veya nötralizasyonda ≥10 kat azalma olduğu anlamına gelmektedir.

Birden fazla nötralizasyon çalışması mevcut olduğunda, spesifik aşı/varyant için tüm çalışmalarda çeyrekler arası kat azaltma aralığı (25. ve 75. yüzdelikler) kullanılmıştır. “Moderna-mRNA-1273/Pfizer BioNTech-Comirnaty”, çalışmada her iki aşının birlikte değerlendirildiğini göstermektedir.

Tablo, varyantların aşı etkinliği/etkililiği (VE) üzerindeki etkisini özetlemekte ve VOC olmayan ortamlarda VE'ye kıyasla varyantlar nedeniyle VE'deki azalmayı nicelleştirmektedir.

Not olarak, VE'deki azalmalar, mutlak VE tahmininde belirtildiği gibi koruma etkinliğinde kayıp anlamına gelmemektedir. Örneğin, mRNA aşıları için semptomatik hastalığa karşı VE'de yüzde 10'luk bir azalma, yine de ~%85'lik yüksek aşı etkinliği anlamına gelmektedir. Ek olarak, aşılar şiddetli hastalığa karşı daha yüksek VE göstermiştir; bu nedenle, VOC'lere bağlı şiddetli hastalıklara karşı VE'de ufak azalmalar, AstraZeneca-Vaxzevria'da olduğu gibi yine de iyi koruma sağladığı anlamına gelebilmektedir.

Kaynak: World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. **Erişim:** <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
Erişim Tarihi: 8 Temmuz 2021

Güvenli ve etkili aşılar adil erişim, COVID-19 pandemisini sona erdirmek için kritik öneme sahiptir ve çok sayıda aşının kanıtlandığını ve geliştirildiğini görmek son derece umut vericidir ancak pandemiyi durduracak aşılar değil, aşılama. Aşılar adil ve hakkaniyetli erişim sağlanmalı ve her ülkenin aşıları almasını ve en savunmasız olanlardan başlayarak insanlarını korumak için kullanıma sunmasını sağlamak gerekmektedir (167).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve İzinler

Bu tez projesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29/06/2021 tarih ve 70904504/415 sayılı karar ile bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür (Ek-1). Verilere elektronik kayıtlardan erişim için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden 25/05/2021 tarihli karar ile veri kullanım izni alınmıştır (Ek-2).

3.2. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan sağlık personeline 2021 yılında retrospektif olarak yapılmıştır. COVID-19 bulaşını erken dönemde engelleyebilmek, koronavirüs hastalığını hızlı ve doğru teşhis edebilmek ve PCR ile birlikte kullanılabilen bir biyobelirteç bulunmasına yardımcı olabilmek amacıyla yapılmış kesitsel bir çalışmadır.

3.3. Örneklem

Örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Araştırmanın evrenini Akdeniz Üniversitesi'nde çalışan sağlık personeli oluşturmaktadır. COVID-19 düşündüren semptom veya bulguları olup 11.03.2020 – 31.12.2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na başvuran ve COVID-19 orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü örnekleriyle eşzamanlı olarak rutin laboratuvar tetkikleri yapılan 1256 sağlık çalışanı bulunmaktadır. Evren örneklemeinde tam sayım yapılmıştır.

3.3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine 11.03.2020-31.12.2020 tarihleri arasında COVID-19 düşündürecek semptom veya bulguları olup başvuran, rutin laboratuvar tetkikleri ve eş zamanlı PCR testi yapılan, laboratuvar tahlillerini etkileyebilecek ek sağlık sorunu olmayan tüm sağlık çalışanları alınmıştır.

Sağlık çalışanlarının demir eksikliği anemisi olan; gut hastalığı tanısı olup gut hastalığı düşündürecek aktif semptomu olmayan; DM tanısı olup son altı ay içerisinde yapılan HbA1c değeri 7'nin altında olan; geçmişte atriyoventriküler nodal re-entran taşikardi ablasyonu yapılan; astım tanısı olup inhaler kullanan veya kullanmayan ve astımı kontrol altında olan; hipotiroidi tanısı olup ilaç kullanan veya kullanmayan ve hipotiroidisi kontrol altında olan; hiperlipidemi tanısı olup ilaç kullanan veya kullanmayan ve hiperlipidemisi kontrol altında olan; hipertansiyon tanısı olup ilaç kullanan veya kullanmayan ve hipertansiyonu kontrol altında olan; ailevi Akdeniz ateşi (FMF) tanısı olup atak döneminde olmayan; oral kontraseptif kullanan; lumbal herni tanısı olan; benign prostat hiperplazisi tanısı olan; psöriyazis tanısı olup izole cilt tutulumu olan ve immünsüpresif ilaç kullanmayan ve aktif şikayeti olmayan; geçmişte kalp kapak operasyonu geçiren ancak antikoagülan ilaç kullanmayan; geçmişte meme kanseri tanısı almış remisyonda olan; çocukluk çağında ventriküler septal defekt veya atriyal septal defekt nedeniyle opere olup antikoagülan kullanmayan; kalp kapak darlığı hafif düzeyde olan ve ilaç kullanmayan; fibromiyalji tanısı olup fibromiyalji düşündürecek aktif şikayeti olmayan; geçmişte tiroit kanseri tanısı olan ve remisyonda olan; migren tanısı olan; alerjik rinit tanısı olan; ürtiker tanısı olan; kronik sinüzit tanısı olan; vertigo tanısı olan; çarpıntı nedeniyle beloc kullanan; tek böbrek agenezisi ve GFR'si normal aralıkta olan; depresyon nedeniyle selektif serotonin geri alım inhibitörü kullanan; vitiligo tanısı olan; rozesea tanısı olan; osteoporoz tanısı olan; reaktif hipoglisemi tanısı olan ve gastrit tanısı olan katılımcılar çalışmaya alınmıştır.

3.3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine 11.03.2020-31.12.2020 tarihleri arasında başvurulmaması veya COVID-19 düşündürecek semptom veya bulguların olmaması veya rutin laboratuvar tetkikleri ile eş zamanlı PCR testi yapılmaması veya laboratuvar tahlillerini etkileyebilecek ek sağlık sorunu olması nedeniyle katılımcılar çalışmadan çıkarılmıştır.

Ayrıca COVID-19 düşündüren semptom veya bulguları olup başvuran sağlık personeli 10 kişinin COVID-19 PCR sonucu negatif olarak raporlanmıştı

ancak PCR negatifliğinden bir süre sonra (en erken 14. gün, en geç 63. gün, ortalama 28.2 gün) yapılan seroloji tetkiklerinde COVID-19 immunoglobulin (Ig) A ve/veya IgG pozitifliği olması nedeniyle 10 kişi çalışmadan çıkarılmıştır.

Ayrıca COVID-19 düşündüren semptom veya bulguları olup başvuran sağlık personeli 7 kişinin COVID-19 PCR sonucu negatif olarak raporlanmıştı ancak PCR negatifliğinden bir süre sonra (en erken aynı gün, en geç 20. gün, ortalama 3.85 gün) yapılan toraks BT'sindeki görünümün COVID-19 pnömonisiyle uyumlu olabilir olarak raporlanması nedeniyle 7 kişi çalışmadan çıkarılmıştır.

Ayrıca COVID-19 düşündüren semptom veya bulguları olup başvuran, semptomları 14 günden uzun süredir aralıksız devam eden sağlık personeli 17 kişinin tamamının COVID-19 PCR test sonucu negatif olarak raporlanmıştı ancak semptomlarının 14 günden uzun süredir sebat etmesi nedeniyle COVID-19 dışı hastalık olduğu düşünülerek 17 kişi çalışmadan çıkarılmıştır.

Ayrıca COVID-19 düşündüren semptom veya bulguları olup başvuran sağlık personellerinden 177 kişinin (32 kişinin PCR sonucu pozitif, 145 kişinin negatif) laboratuvar tahlillerini etkileyebilecek ek hastalığı olması ve/veya kullandığı ilaçlar nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Sağlık personellerinin çalışmadan çıkarılma sebepleri şunlardır: PCR sonucu pozitif olan 8 kişi, negatif olan 15 kişi olmak üzere toplam 23 kişinin gebeliği mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu pozitif ancak beş gün önce intravenöz demir tedavisi almıştı; iki kişinin PCR sonucu negatifti ve HIV enfeksiyonu mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve yakın dönemde malign melanom tanısı konulmuştu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve crohn hastalığı nedeniyle infliksimab kullanıyordu; iki kişinin PCR sonucu negatifti, idrar yolu enfeksiyonu düşündüren semptomları mevcuttu ve yapılan tam idrar tetkiğinde (TİT) piyüri ve lökosit esteraz pozitifliği vardı; yedi kişinin PCR sonucu negatifti ve koroner arter hastalığı mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu pozitif ve koroner arter hastalığı mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve narkolepsi nedeniyle modafinil kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve astım nedeniyle immunoterapi alıyordu; iki kişinin PCR sonucu negatifti ancak son iki yıl içerisinde yapılan tüm ALT değerleri üst limitin üzerindeydi; iki kişinin PCR sonucu pozitif ancak son iki yıl içerisinde yapılan

tüm hemogram tahlillerinde lenfositozu vardı ve hematoloji tarafından etyolojisi araştırılıyordu; 32 kişinin PCR sonucu negatifti ancak talasemi tanısı mevcuttu; 5 kişinin PCR sonucu pozitif ve ancak talasemi tanısı mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve KBY'si mevcuttu; üç kişinin PCR sonucu negatifti ve prednol kullanıyordu; iki kişinin PCR sonucu pozitif ve prednol kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu pozitif ve hipertiroidi nedeniyle metimazol kullanıyordu; dört kişinin PCR sonucu negatifti ve hipertiroidi nedeniyle metimazol kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve böbrek nakli alıcısıydı ve immünsüpresif tedavi alıyordu; üç kişinin PCR sonucu pozitif ve FMF nedeniyle anakinra kullanıyordu; on kişinin PCR sonucu negatifti ve diyabet tanısı mevcuttu ve son altı ay içerisinde yapılan HbA1c değeri 7'nin üzerindeydi; iki kişinin PCR sonucu pozitif diyabet tanısı mevcuttu ve son altı ay içerisinde yapılan HbA1c değeri 7'nin üzerindeydi; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve Behçet hastalığı tanısı mevcuttu azatioprin kullanıyordu; iki kişinin PCR sonucu negatifti ve Behçet hastalığı tanısı mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve atipik psikoz nedeniyle olanzapin kullanıyordu; üç kişinin PCR sonucu negatifti ve ailevi hiperkolesterolemisi mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve sleeve gastrektomi cerrahisi geçirmişti; beş kişinin PCR sonucu negatifti ve epilepsi nedeniyle levatirasetam/lamotrijin/okskarbazepin/zonisamid kullanıyordu; iki kişinin PCR sonucu negatifti ve pulmoner emboli öyküsü vardı; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve ilaç bağımlılığı nedeniyle son iki yıl içerisinde yapılan tüm ALT ve AST değerleri üst limitin üzerindeydi; üç kişinin PCR sonucu negatifti ve Von Willebrand hastalığı mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu pozitif ve romatoid artrit nedeniyle tosilizumab kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve geçici iskemik atak öyküsü vardı; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve kolanjiyoselüller kanser nedeniyle tedavi alıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve akut lenfoblastik lösemi öyküsü mevcuttu; dört kişinin PCR sonucu negatifti ve hepatit B taşıyıcısıydı; iki kişinin PCR sonucu pozitif ve hepatit B taşıyıcısıydı; iki kişinin PCR sonucu negatifti ve çölyak hastalığı tanısı mevcuttu; iki kişinin PCR sonucu pozitif ve çölyak hastalığı tanısı mevcuttu; üç kişinin PCR sonucu negatifti ve SVO öyküsü vardı; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve limb-girdle musküler distrofi tanısı mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve

toksit hepatit öyküsü mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve atriyal flutter nedeniyle rivaroksaban kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve pulmoner emboli nedeniyle rivaroksaban kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve ankilozan spondilit nedeniyle etanercept kullanıyordu; üç kişinin PCR sonucu negatifti ve ülseratif kolit nedeniyle tedavi alıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve Pitriyazis Likenoides et Varioliformis Akuta (PLEVA) hastalığı nedeniyle metotreksat kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve romatoid artrit nedeniyle metotreksat kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve Schögren nedeniyle metotreksat kullanıyordu; üç kişinin PCR sonucu negatifti ve izotretinoin kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve miyotoni congenita tanısı mevcuttu; iki kişinin PCR sonucu negatifti ve risperidon kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve tüberküloz nedeniyle son bir yıl içerisinde tedavi almıştı; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve faktör 5 leiden mutasyonu ve protein s düşüklüğü tanısı mevcuttu; üç kişinin PCR sonucu negatifti ancak son bir yıl içerisinde yapılan tüm D-dimer değerleri üst limitin üzerindeydi; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve faktör 5 leiden homozigot mutasyonu mevcuttu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve psöriyazis nedeniyle siklosporin kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve atriyal fibrilasyon nedeniyle apiksaban kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve Troponin I yüksekliği mevcuttu ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) tanısı aldı; bir kişinin PCR sonucu pozitif ve son iki yıldır yapılan tüm ferritin değerleri üst limitin üzerindeydi; bir kişinin PCR sonucu pozitif ve ankilozan spondilit nedeniyle sülfasalazin kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve romatoid artrit nedeniyle sülfasalazin kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve ankilozan spondilit nedeniyle certolizumab kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve tekrarlayan derin ven trombozu nedeniyle varfarin kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve migren nedeniyle valproat ve eletriptan kullanıyordu; bir kişinin PCR sonucu negatifti ve renal hücreli karsinom nedeniyle opereydi hipertansiyon nedeniyle biri diüretik olmak üzere üçlü antihipertansif kullanıyordu.

Ayrıca COVID-19 düşündüren semptom veya bulguları olup başvuran sağlık personeli dört kişinin ikisinin COVID-19 PCR test sonucu negatif, ikisinin

pozitif olarak raporlanmıştı ancak alınan kan numunelerinin pıhtılı olması nedeniyle dört kişi çalışmadan çıkarılmıştır.

3.4. Araştırmanın Uygulanma Şekli

Araştırma retrospektif olarak 11.03.2020-31.12.2020 tarihleri arasında COVID-19 düşündürecek semptomu veya bulgusu olan ve Akdeniz Üniversitesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran, laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon, ferritin, BUN, kreatinin, GFR, Troponin I, ALT, AST, aPTT, PT, D-dimer, sodyum, potasyum, klor, LDH tetkikleri istenen ve eş zamanlı PCR testi alınan, laboratuvar tahlillerini etkileyebilecek kronik hastalığı veya ek sağlık sorunu olmayan tüm sağlık çalışanları üzerinde yapılmıştır.

Verilere elektronik kayıtlardan erişilmiştir.

COVID-19 düşündüren semptom veya bulguları olup birden fazla başvuru yapan sağlık personelinin tüm PCR sonuçları negatifse yalnızca ilk yapılan PCR negatifliği ve laboratuvar tetkikleri çalışmaya alınmıştır.

PCR testi hem negatif hem pozitif olarak sonuçlanan sağlık personelinin birden fazla başvurusu mevcutsa yalnızca ilk yapılan PCR negatifliği ve yine ilk yapılan PCR pozitifliği çalışmaya alınmıştır. PCR test sonucu hem negatif hem de pozitif tespit edilen 36 sağlık çalışanı bulunmaktadır ve 36 sağlık personelinin tamamının PCR testinin pozitifliği ve negatifliği arasında asemptomatik dönem bulunmaktadır. Pozitif ve negatif PCR sonuçları arasında geçen süre en erken 15 gün, en geç 155 gün, ortalama 73.05 gün olarak sonuçlanmıştır.

COVID-19 düşündüren semptom veya bulguları olup başvuran, semptomları 14 gün boyunca aralıksız devam eden sağlık personeli 14 kişinin yapılan ilk COVID-19 PCR test sonucu negatif olarak raporlanmıştır ancak semptomlarının aralıksız devam ettiği 14 gün içerisinde yapılan diğer PCR testlerinden en az birinde pozitiflik olması nedeniyle 14 kişinin PCR testi pozitif olarak kabul edilmiştir.

COVID-19 orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü örnekleriyle eşzamanlı olarak rutin laboratuvar tetkikleri yapılan 1256 sağlık personelinin, çalışma koşullarını sağlayan 1041 kişi vardır ancak 36 kişinin hem PCR pozitifliği hem de negatifliği olduğundan çalışma 1077 laboratuvar sonucu üzerinden yapılmıştır. Bu

1077 sonuçtan 232'si COVID-19 PCR pozitif, 845'i PCR negatif olarak raporlanmıştır.

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Merkez Laboratuvarı tarafından belirlenen referans aralıkları kullanılmıştır. Hemoglobin 12 - 16 g/dL, hematokrit %35 – 52, lökosit 3,91 - 8,77 Bin/mm³, eritrosit 4 - 6 milyon/mm³, MCV 80 - 102 fL, MCH 27 - 35 pg/hücre, MCHC 32 - 36 g/dL, trombosit 150 - 450 Bin/mm³, RDW %11,5 - 15,5, nötrofil %43 – 65, lenfosit %20,5 - 45,5, monosit %5,5 -11,7, eosinofil % 0,9 - 2,9, bazofil %0,2 – 1, MPV 6,5 - 11,6 fL, nötrofil 2,06 - 7,02 Bin/mm³, lenfosit 1,3 - 3,5 Bin/mm³, monosit 0,3 - 0,8 Bin/mm³, eozinofil 0 - 0,42 Bin/mm³, bazofil 0 - 0,2 Bin/mm³, PDW % 10,1 - 16,1, ALT 10 - 49 U/L, AST 0 - 34 U/L, BUN 9 - 23 mg/dL, kreatinin kadında 0.5 - 1.1 mg/dL, erkekte 0,7 - 1,3 mg/dL, CKD-EPI eGFR 60 - 150 mL/dk/1.73m², PT 12 - 16,5 saniye (sn) , aPTT 24 – 35 sn, CRP 0 - 0,5 mg/dL, D-dimer 0 - 0,55 mg/L, sodyum 136 - 145 miliekivalan (mEq)/L, potasyum 3,5 - 5,1 mEq/L, klor 98 - 107 mEq/L, ferritin kadında 5 - 148 ng/mL, erkekte 28 – 365 ng/mL, LDH 120 - 246 U/L, ESR 0 - 20 mm/saat, troponin I kadında 2,5 - 39,59 pg/mL, erkekte 2,5 - 58,05 pg/mL referans aralığı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda hemogram SYSMEX marka, XN-1000 model cihazda, PT ve aPTT STOGO marka, STA-R EVOLUTION model cihazda, D-dimer SIEMENS marka BCS XP model cihazda, sedimentasyon ALIFAX marka ALIFAX-2 model cihazda, troponin I SIEMENS marka, CENTOUR XP model cihazda, ALT, AST, BUN, kreatinin, GFR, CRP, sodyum, potasyum, klor, ferritin, LDH ise SIEMENS marka, ADVIA-2400 model cihazda çalışılmıştır.

Çalışmamızda tüm katılımcılardan, flocked swablar kullanarak COVID-19 PCR sürüntü örnekleri toplanıp, swab ile önce nazofarinksten, sonrasında aynı swabla orofarinksten sürüntü alarak, vNAT (Viral nükleik asit transport medium, Bioeksen, İstanbul) içeren tüpler içerisine yerleştirilerek laboratuvara ulaştırılmıştır. Laboratuvara ulaştırılırken ve laboratuvar içerisinde, çalışma saatine kadar örnekler 2-8 C°'de saklanmıştır.

Çalışma öncesinde içerisinde sürüntü örnekleri olan vNAT tüpleri 5 saniye süre ile vortekslenip ve 3 ayrı üretici tarafından sağlanan amplifikasyon kitleri (bioeksen, RTA, Coronex) kullanılarak realtime PCR cihazına (Rotorgene, 5plex,

Qiagen, Almanya) yüklenmiştir. Yaklaşık bir saatte tamamlanan ısı döngüleri sonrasında, sonuçlar analiz edilmiştir. SARS-CoV-2 RNA varlığı iki ayrı gen bölgesine yönelik çift işaretli probalar (dual labeled probes = taqman probes) kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca örnek içerisinde yeterli insan hücresi varlığı ve PCR inhibitörü varlığı, insan genomuna yönelik bir gen bölgesinin çoğaltılması ile değerlendirilmiştir.

3.5. Çalışmada Kullanılan Form ve Ölçekler

Çalışmada form veya ölçek kullanılmamıştır.

3.6. Verilerin Analizi - İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi konusunda tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma (s.s.) değerleri ile sunulmuştur. Ölçümlerinin dağılımının normal dağılıma uygun olması, veri sayısının fazla olması nedeni ile parametrik test yaklaşımı sağlayan testler uygulanmıştır ($p>0,05$). Araştırmada aynı katılımcıların PCR pozitif ve negatif zamanlardaki laboratuvar ölçümlerinin farklılığının incelenmesi için eşleştirilmiş t testi analizi yapılmıştır. Kadın ve erkek katılımcılardaki PCR pozitif ve negatif grubun ölçümlerinin incelenmesi için t testi analizi uygulanmıştır. Çalışmada tüm grupta pozitif ve negatif grubun ölçümlerinin incelenmesi adına t testi analizi yapılmıştır. Gruplara göre ölçümlerin referans aralıklarının farklılığın incelenmesi için Ki-kare testi yapılmıştır. COVID-19 PCR pozitiflik durumuna göre anlamlı bulunan ölçümler için kesim noktasının belirlenmesi ve tutarlılığının incelenmesi için Receiver-Operating Characteristic (ROC) analizi yapılmıştır. ROC alanlarını karşılaştırmak amacıyla Area Under The Receiver Operating Characteristic (AUROC) değerleri hesaplanmıştır. COVID-19 PCR pozitiflik risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile Binary Lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik regresyon analizinde risk faktörü ve alt ve üst sınır değerleri hesaplanmıştır. Analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı ile yapılmıştır. Kritik karar verme değeri 0,05 olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Tüm katılımcıların %30,6'sı (n=330) erkek; %69,4'ü (n=747) kadın; yaş ortalaması $34,78 \pm 8,74$ 'tür. Katılımcıların %78,5'nin (n=845) COVID-19 PCR test sonuçlarının negatif ve %21,5'nin (n=232) ise pozitif olduğu tespit edilmiştir. Tüm katılımcıların genel özellikleri Çizelge 4.1'de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. Tüm Katılımcıların Genel Özellikleri

Cinsiyet	n	%
Erkek	330	30,6
Kadın	747	69,4
Sonuç	n	%
Negatif	845	78,5
Pozitif	232	21,5
Total	1077	100,0
Yaş	X	s.s.
Yaş ortalaması	34,78	8,74
Minimum(min)/maximum(max)	18	65

Katılımcıların cinsiyetlerinin COVID-19 PCR pozitif ve negatif gruplarda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Farkın nedeninin pozitif çıkan gruptaki katılımcıların daha yüksek düzeylerde erkek katılımcılardan oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir ($p=0,03$).

Katılımcıların yaşlarının COVID-19 PCR pozitif ve negatif gruplarda farklı seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Fark olarak pozitif çıkan gruptaki katılımcıların yaşlarının negatif çıkan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür ($p=0,04$). COVID-19 PCR sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların yaş ve cinsiyet bakımından incelenmesi Çizelge 4.2'de sunulmuştur.

Çizelge 4.2. COVID-19 PCR sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Bakımından İncelenmesi

Ölçüm		Sonuç				p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	245	29,0%	85	36,6%	0,03*
	Kadın	600	71,0%	147	63,4%	
Yaşı (X±s.s.)		34,30	8,67	36,55	8,79	0,04*
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık						

Tüm katılımcıların tam kan sayımı ölçümleri incelendiğinde ortalama hemoglobin düzeyi 13,62±1,49 g/dL, hematokrit seviyesi %40,3±3,85, lökosit sayısı 7,53±2,24 Bin/mm³, eritrosit sayısı 4,77±0,46 milyon/mm³; MCV düzeyi 84,56±4,35 fL, MCH düzeyi 28,56±1,93 pg/hücre, MCHC düzeyi 33,76±1,21 g/dL, trombosit sayısı 264,22±66,95 Bin/mm³, RDW %13,05±1,15, nötrofil oranı %59,66±9,47, lenfosit oranı %29,51±8,66, monosit oranı %8,37±2,96, eozinofil oranı %1,97±1,52, bazofil oranı %0,54±0,26, MPV 10,47±0,93 fL, nötrofil sayısı 4,59±1,86 Bin/mm³, lenfosit sayısı 2,15±0,70 Bin/mm³, NLO 2,41±1,57, monosit sayısı 0,60±0,21 Bin/mm³, eozinofil sayısı 0,15±0,13 Bin/mm³ ve bazofil sayısı 0,04±0,02 Bin/mm³, PDW %12,42±2,02 olarak hesaplanmıştır.

Tüm katılımcıların tam kan sayımı ölçümleri Çizelge 4.3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.3. Tüm Katılımcıların Tam Kan Sayımı Ölçümlerinin İncelenmesi

Ölçüm	X±s.s.
Hemoglobin g/dL	13,62±1,49
Hematokrit %	40,3±3,85
Lökosit Bin/mm³	7,53±2,24
Eritrosit milyon/mm³	4,77±0,46
MCV fL	84,56±4,35
MCH pg/hücre	28,56±1,93
MCHC g/dL	33,76±1,21
Trombosit Bin/mm³	264,22±66,95
RDW %	13,05±1,15
Nötrofil %	59,66±9,47
Lenfosit%	29,51±8,66
Monosit%	8,37±2,96
Eozinofil%	1,97±1,52
Bazofil%	0,54±0,26
MPV fL	10,47±0,93
Nötrofil Bin/mm³	4,59±1,86
Lenfosit Bin/mm³	2,15±0,70
*NLO	2,41±1,57
Monosit Bin/mm³	0,60±0,21
Eozinofil Bin/mm³	0,15±0,13
Bazofil Bin/mm³	0,04±0,02
PDW %	12,42±2,02
* Nötrofil / Lenfosit oranı.	
T testi analizi uygulanmıştır.	

Tüm katılımcıların diğer laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin ALT 22,54±14,69 U/L, AST 22,45±11,61 U/L, BUN 11,64±3,18 mg/dL, kreatinin 0,72±0,15 mg/L seviyesinde olduğu tespit edilmiştir.

CKD-EPI eGFR 112,87±12,77 mL/dk/1.73m², PT 14,11±1,15 sn, aPTT 29,96±3,10 sn, CRP 0,56±1,19 mg/dL düzeyinde olduğu tespit edilmiştir.

D-dimer 0,35±0,29 mg/L, sodyum 140,08±1,92 mg/L, potasyum 4,43±0,39 mg/L ve klorun 104,99±2,29 mg/L seviyesinde olduğu tespit edilmiştir.

Ferritin 53,37±70,68 ng/mL, LDH 197,03±42,01 U/L, sedimantasyon 8,76±8,24 mm/saat ve troponin I düzeyinin 3,12±2,81 pg/mL olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.4'te çalışmaya dahil olan tüm katılımcılara ait laboratuvar testlerinin sonuçları sunulmuştur.

Çizelge 4.4. Tüm Katılımcıların Laboratuvar Testlerinin Sonuçlarının Ortalama Değerleri

Ölçüm	X±s.s.
ALT U/L	22,54±14,69
AST U/L	22,45±11,61
BUN mg/dL	11,64±3,18
Kreatinin mg/L	0,72±0,15
CKD-EPI eGFR mL/dk/1.73m ²	112,87±12,77
PT sn	14,11±1,15
aPTT sn	29,96±3,10
CRP mg/dL	0,56±1,19
D-dimer mg/L	0,35±0,29
Sodyum mg/L	140,08±1,92
Potasyum mg/L	4,43±0,39
Klor mg/L	104,99±2,29
Ferritin ng/mL	53,37±70,68
LDH U/L	197,03±42,01
Sedimantasyon mm/saat	8,76±8,24
Troponin I pg/mL	3,12±2,81
T testi analizi uygulanmıştır	

COVID-19 PCR sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, RDW, MPV, PDW, NLO, lenfosit yüzdesi, eritrosit sayısı ve monosit sayısı ölçümlerinin COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif katılımcılarda farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Lökosit sayısı, MCHC, trombosit sayısı, nötrofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı ölçümlerinin ise COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif grupta istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Farkın nedeni olarak lökosit sayısı, MCHC, trombosit sayısı, nötrofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı ve bazofil sayısı ölçümlerinin COVID-19 PCR pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük, monosit yüzdesi ölçümünün ise COVID-19 PCR pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu görülmüştür.

COVID-19 PCR sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların tam kan sayımı ölçümlerinin incelenmesi Çizelge 4.5'te sunulmuştur.

Çizelge 4.5. COVID-19 PCR sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Tam Kan Sayımı Ölçümlerinin İncelenmesi

Ölçüm	Sonuç		* p
	Negatif	Pozitif	
	X±s.s.	X±s.s.	
Hemoglobin g/dL	13,61±1,46	13,65±1,59	0,70
Hematokrit %	40,23±3,77	40,58±4,12	0,21
Lökosit Bin/mm ³	8,07±2,09	5,53±1,55	0,01*
Eritrosit milyon/mm ³	4,77±0,46	4,8±0,47	0,28
MCV fL	84,55±4,32	84,59±4,46	0,92
MCH pg/hücre	28,59±1,88	28,44±2,09	0,30
MCHC g/dL	33,8±1,2	33,6±1,26	0,02*
Trombosit Bin/mm ³	273,69±65,83	229,71±59,32	0,01*
RDW %	13,06±1,14	13,00±1,19	0,43
Nötrofil %	60,24±8,94	57,55±10,97	0,01*
Lenfosit%	29,59±7,98	29,21±10,77	0,55
Monosit%	7,52±1,89	11,44±3,97	0,01*
Eozinofil%	2,11±1,57	1,42±1,17	0,01*
Bazofil%	0,56±0,26	0,49±0,28	0,01*
MPV fL	10,46±0,94	10,52±0,88	0,37
Nötrofil Bin/mm ³	4,96±1,82	3,26±1,34	0,01*
Lenfosit Bin/mm ³	2,31±0,64	1,55±0,58	0,01*
NLO	2,37±1,46	2,55±1,93	0,13
Monosit Bin/mm ³	0,60±0,19	0,62±0,26	0,14
Eozinofil Bin/mm ³	0,17±0,13	0,08±0,07	0,01*
Bazofil Bin/mm ³	0,04±0,02	0,03±0,02	0,01*
PDW %	12,42±2,05	12,45±1,89	0,82
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. T testi analizi uygulanmıştır			
Kısaltmalar: NLO Nötrofil / Lenfosit oranı.			

COVID-19 PCR sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların diğer laboratuvar parametrelerinden kreatinin, PT, CRP, sodyum, potasyum ölçümlerinin COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif katılımcılarda farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

ALT, AST, BUN, CKD-EPI eGFR, aPTT, D-dimer, Cl, ferritin, LDH, sedimantasyon, troponin I ölçümlerinin ise COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif grupta farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Fark olarak BUN, CKD-EPI eGFR, aPTT, Cl ölçümleri pozitif grupta daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Ayrıca ALT, AST, D-dimer, ferritin, LDH, sedimantasyon, troponin I ölçümlerinin ise pozitif grupta daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür.

COVID-19 PCR sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların laboratuvar ölçümlerinin incelenmesi Çizelge 4.6'da sunulmuştur.

Çizelge 4.6. COVID-19 PCR sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Laboratuvar Ölçümlerinin İncelenmesi

Ölçüm	Sonuç		* p
	Negatif	Pozitif	
	X±ss.	X±ss.	
ALT U/L	21,29±12,21	27,09±20,82	0,01*
AST U/L	21,39±10,44	26,33±14,5	0,01*
BUN mg/dL	11,76±3,19	11,02±3,11	0,02*
Kreatinin mg/L	0,71±0,15	0,73±0,17	0,09
CKD-EPI eGFR mL/dk/1.73m ²	113,37±12,63	111,04±13,14	0,01*
PT sn	14,13±1,14	14,05±1,2	0,34
aPTT sn	30,07±3,28	29,58±2,26	0,03*
CRP mg/dL	0,52±1,19	0,7±1,15	0,05
D-dimer mg/L	0,34±0,27	0,39±0,33	0,01*
Sodyum mg/L	140,09±1,89	140,03±2,02	0,68
Potasyum mg/L	4,43±0,38	4,44±0,41	0,74
Klor mg/L	105,08±2,22	104,68±2,54	0,02*
Ferritin ng/mL	44,93±47,52	84,22±117,68	0,01*
LDH U/L	195,04±39,92	204,34±48,33	0,01*
Sedimantasyon mm/saat	8,37±7,48	10,17±10,46	0,01*
Troponin I pg/mL	3,02±2,47	3,48±3,79	0,03*
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. T testi analizi uygulanmıştır.			

Kadın ve erkeklerde COVID-19 PCR sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların kan ölçümlerinin incelendiğinde erkek grubunda hemoglobin, kreatinin, troponin I ölçümlerinin COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif olması durumuna göre anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Erkek katılımcılarda ferritin ölçümlerinde ise COVID-19 PCR test sonucu pozitif katılımcılarda ferritin düzeylerinin negatif katılımcılara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Kadın grubunda hemoglobin, kreatinin, troponin I ölçümlerinin COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif olması durumuna göre anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Kadın katılımcılarda ferritin ölçümlerinde ise COVID-19 PCR test sonucu pozitif katılımcılarda negatif katılımcılara göre ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Kadın ve erkeklerde COVID-19 PCR sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların laboratuvar tetkiklerinin incelenmesi Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.7. Kadın ve Erkeklerde COVID-19 PCR sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Laboratuvar Tetkiklerinin İncelenmesi

Cinsiyet	Ölçüm	Sonuç	n	X	ss.	* p
Erkek	Hemoglobin	Negatif	245	15,22	0,97	0,41
		Pozitif	85	15,12	0,95	
	Kreatinin	Negatif	245	0,88	0,12	0,23
		Pozitif	85	0,90	0,13	
	Ferritin	Negatif	245	91,45	58,94	0,01*
		Pozitif	84	173,47	152,12	
	Troponin I	Negatif	244	3,48	3,83	0,21
		Pozitif	83	3,39	2,44	
Kadın	Hemoglobin	Negatif	600	12,95	1,06	0,46
		Pozitif	147	12,80	1,23	
	Kreatinin	Negatif	599	0,64	0,10	0,59
		Pozitif	147	0,63	0,10	
	Ferritin	Negatif	600	25,94	22,80	0,01*
		Pozitif	147	33,22	38,20	
	Troponin I	Negatif	596	2,83	1,56	0,08
		Pozitif	145	3,54	4,38	
*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. T testi analizi uygulanmıştır.						

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların tam kan sayımı parametreleri referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılıp incelendiğinde hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC, trombosit sayısı, RDW, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, monosit yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, monosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, PDW, MPV ölçümünün, referans aralıklarına göre farklı oranlarda olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Çalışmada test sonucu pozitif veya negatif olan katılımcılarda hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC, trombosit sayısı, RDW, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, monosit yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, monosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, PDW, MPV düzeylerinin benzer oranlarda normal aralıklarda ve benzer oranlarda düşük ve yüksek aralıklarda olduğu ifade edilebilir.

Lenfosit sayısı aralıklarının ise COVID-19 PCR test sonucu negatif ve pozitif grupta farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Farkın nedeni olarak COVID-19 PCR test sonucu pozitif grupta lenfosit sayısının daha yüksek oranlarda sınır değerler altında olduğu görülmüştür ($p=0,04$).

Çalışmada Çizelge 4.8’de tam kan sayımı ölçümlerinin referans aralıklarının düşük, normal ve yüksek olmasına göre COVID-19 PCR test sonucunun pozitif ve negatif olma durumları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Tam Kan Sayımı Parametlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi

Grup		Sonuç				* p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
Hemoglobin	Düşük	104	12,3%	29	12,5%	0,38
	Normal	689	81,5%	192	82,8%	
	Yüksek	52	6,2%	11	4,7%	
Hematokrit	Düşük	57	6,7%	21	9,1%	0,59
	Normal	788	93,3%	211	90,9%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
Lökosit	Düşük	17	2,0%	8	3,4%	0,16
	Normal	585	69,2%	173	74,6%	
	Yüksek	243	28,8%	51	22,0%	
Eritrosit	Düşük	25	3,0%	8	3,4%	0,66
	Normal	818	96,8%	221	95,3%	
	Yüksek	2	0,2%	3	1,3%	
MCV	Düşük	94	11,1%	32	13,8%	0,61
	Normal	751	88,9%	200	86,2%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
MCH	Düşük	141	16,7%	45	19,4%	0,41
	Normal	704	83,3%	187	80,6%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
MCHC	Düşük	82	9,7%	19	8,2%	0,58
	Normal	763	90,3%	213	91,8%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
Trombosit	Düşük	14	1,7%	5	2,2%	0,55
	Normal	823	97,4%	222	95,7%	
	Yüksek	8	0,9%	5	2,2%	
RDW	Düşük	9	1,1%	2	0,9%	0,51
	Normal	810	95,9%	219	94,4%	
	Yüksek	26	3,1%	11	4,7%	
Nötrofil %	Düşük	31	3,7%	12	5,2%	0,39
	Normal	590	69,8%	151	65,1%	
	Yüksek	224	26,5%	69	29,7%	

Lenfosit%	Düşük	127	15,0%	39	16,8%	0,45
	Normal	697	82,5%	184	79,3%	
	Yüksek	21	2,5%	9	3,9%	
Monosit%	Düşük	89	10,5%	18	7,8%	0,32
	Normal	667	78,9%	179	77,2%	
	Yüksek	89	10,5%	35	15,1%	
Eozinofil%	Düşük	239	28,9%	71	31,4%	0,36
	Normal	444	53,8%	115	50,9%	
	Yüksek	143	17,3%	40	17,7%	
Bazofil%	Düşük	34	4,1%	14	6,2%	0,26
	Normal	772	92,1%	200	88,1%	
	Yüksek	32	3,8%	13	5,7%	
MPV	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	-
	Normal	844	100,0%	232	100,0%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
Nötrofil	Düşük	34	4,0%	11	4,7%	0,49
	Normal	728	86,2%	200	86,2%	
	Yüksek	83	9,8%	21	9,1%	
Lenfosit	Düşük	83	9,8%	37	15,9%	0,04*
	Normal	737	87,2%	190	81,9%	
	Yüksek	25	3,0%	5	2,2%	
Monosit	Düşük	19	2,2%	11	4,7%	0,08
	Normal	707	83,7%	191	82,3%	
	Yüksek	119	14,1%	30	12,9%	
Eozinofil	Düşük	19	2,2%	6	2,6%	0,33
	Normal	797	94,3%	214	92,2%	
	Yüksek	29	3,4%	12	5,2%	
Bazofil	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	-
	Normal	845	100,0%	232	100,0%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
PDW	Düşük	83	9,8%	10	4,3%	0,18
	Normal	762	90,2%	222	95,7%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. Ki-kare testi uygulanmıştır.						

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların koagülasyon parametrelerinden D-dimer, aPTT, PT ölçümleri referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılıp incelendiğinde, referans

aralıklarına göre farklı oranlarda olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Çalışmada COVID-19 PCR sonucu pozitif veya negatif olan katılımcılarda D-dimer, aPTT, PT düzeylerinin benzer oranlarda normal aralıklarda ve benzer oranlarda düşük ve yüksek aralıklarda olduğu ifade edilebilir.

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların koagülasyon parametlerinden D-dimer, aPTT, PT değerlerinin referans aralıklarına göre incelenmesi Çizelge 4.9’da sunulmuştur.

Çizelge 4.9. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Koagülasyon Parametlerinden D-Dimer, Aptt, Pt Değerlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi

Grup		Sonuç				* p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
aPTT	Düşük	14	1,7%	3	1,3%	0,53
	Normal	818	96,8%	226	97,4%	
	Yüksek	13	1,5%	3	1,3%	
PT	Düşük	24	2,8%	5	2,2%	0,55
	Normal	800	94,7%	218	94,0%	
	Yüksek	21	2,5%	9	3,9%	
D-dimer	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	0,38
	Normal	738	87,3%	199	85,8%	
	Yüksek	107	12,7%	33	14,2%	
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. Ki-kare testi uygulanmıştır.						

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların akut faz reaktanlarından CRP, sedimentasyon, ferritin ölçümleri referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılıp incelendiğinde, referans aralıklarına göre farklı oranlarda olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Çalışmada COVID-19 PCR sonucu pozitif veya negatif olan katılımcılarda CRP, sedimentasyon, ferritin düzeylerinin benzer oranlarda normal aralıklarda ve benzer oranlarda düşük ve yüksek aralıklarda olduğu ifade edilebilir.

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların akut faz reaktanlarından CRP, sedimantasyon, ferritin ölçümlerinin referans aralıklarına göre incelenmesi Çizelge 4.10’da sunulmuştur.

Çizelge 4.10. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Akut Faz Reaktanlarından CRP, Sedimantasyon, Ferritin Ölçümlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi

Grup		Sonuç				* p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
CRP	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	0,44
	Normal	607	71,8%	161	69,4%	
	Yüksek	238	28,2%	71	30,6%	
Sedimantasyon	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	0,41
	Normal	772	91,4%	214	92,2%	
	Yüksek	73	8,6%	18	7,8%	
Ferritin	Düşük	53	6,3%	13	5,6%	0,47
	Normal	785	92,9%	214	92,2%	
	Yüksek	7	0,8%	5	2,2%	
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. Ki-kare testi uygulanmıştır.						

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların serum aminotransferazları (ALT ve AST) referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılıp incelendiğinde ALT ve AST aralıklarının COVID-19 PCR test sonucu negatif ve pozitif grupta farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Farkın nedeni olarak COVID-19 PCR test sonucu pozitif grupta ALT ve AST düzeylerinin daha yüksek oranlarda sınır değerler üzerinde olduğu görülmüştür (p=0,04). Ayrıca COVID-19 PCR test sonucu negatif grupta ALT düzeylerinin daha yüksek oranlarda sınır değerler altında olduğu görülmüştür (p=0,04).

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların serum aminotransferaz değerlerinin referans aralıklarına göre incelenmesi Çizelge 4.11’de sunulmuştur.

Çizelge 4.11. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Serum Aminotransferaz Değerlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi

Grup		Sonuç				* p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
ALT	Düşük	44	5,2%	4	1,7%	0,04*
	Normal	767	90,8%	206	88,8%	
	Yüksek	34	4,0%	22	9,5%	
AST	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	0,04*
	Normal	796	94,2%	203	87,5%	
	Yüksek	49	5,8%	29	12,5%	
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. Ki-kare testi uygulanmıştır.						

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların BUN, kreatinin, CKD-EPI eGFR, sodyum, potasyum, klor, LDH, troponin I referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılıp incelendiğinde referans aralıklarına göre farklı oranlarda olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Çalışmada COVID-19 PCR sonucu pozitif veya negatif olan katılımcılarda BUN, kreatinin, CKD-EPI eGFR, sodyum, potasyum, klor, LDH, troponin I düzeylerinin benzer oranlarda normal aralıklarda ve benzer oranlarda düşük ve yüksek aralıklarda olduğu ifade edilebilir.

COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların BUN, kreatinin, CKD-EPI eGFR, sodyum, potasyum, klor, LDH, troponin I ölçümlerinin referans aralıklarına göre incelenmesi Çizelge 4.12’de sunulmuştur.

Çizelge 4.12. COVID-19 PCR Test Sonucu Pozitif ve Negatif Gruptaki Tüm Katılımcıların Laboratuvar Değerlerinin Referans Aralıklarına Göre İncelenmesi

Grup		Sonuç				* p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
BUN	Düşük	136	16,1%	38	16,4%	0,64
	Normal	709	83,9%	194	83,6%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
Kreatinin	Düşük	37	4,4%	16	6,9%	0,46
	Normal	808	95,6%	216	93,1%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
CKD-EPI eGFR	Düşük	1	0,1%	0	0,0%	0,61
	Normal	844	99,9%	231	100,0%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
Sodyum	Düşük	16	1,9%	5	2,2%	0,57
	Normal	825	97,6%	225	97,0%	
	Yüksek	4	0,5%	2	0,9%	
Potasyum	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	0,53
	Normal	791	94,2%	218	94,4%	
	Yüksek	49	5,8%	13	5,6%	
Klor	Düşük	11	1,3%	3	1,3%	0,62
	Normal	687	81,3%	188	81,0%	
	Yüksek	147	17,4%	41	17,7%	
LDH	Düşük	5	0,6%	0	0,0%	0,42
	Normal	767	91,2%	206	88,8%	
	Yüksek	69	8,2%	26	11,2%	
Troponin I	Düşük	0	0,0%	0	0,0%	-
	Normal	837	100,0%	231	100,0%	
	Yüksek	0	0,0%	0	0,0%	
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. Ki-kare testi.						

COVID-19 düşündürülen semptom veya bulguları olup birden fazla başvuru yapan sağlık personelinin tüm PCR sonuçları negatifse yalnızca ilk yapılan PCR negatifliği ve laboratuvar tetkikleri çalışmaya alınmıştır. PCR testi hem negatif

hem pozitif olarak sonuçlanan sağlık personelinin birden fazla başvurusu mevcutsa yalnızca ilk yapılan PCR negatifliği ve yine ilk yapılan PCR pozitifliği çalışmaya alınmıştır. PCR test sonucu hem negatif hem de pozitif tespit edilen 36 sağlık çalışanı bulunmaktadır ve 36 sağlık personelinin tamamının PCR testinin pozitifliği ve negatifliği arasında asemptomatik dönem bulunmaktadır. Bu 36 katılımcının pozitif ve negatif PCR sonuçları arasında geçen süre en erken 15 gün, en geç 155 gün, ortalama 73.05 gün'dür.

Katılımcıların COVID-19 PCR test sonucunun negatif ve pozitif olarak raporlandığı iki farklı zamanda tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin, hemotokrit, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC, RDW, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, MPV, NLO, monosit sayısı, PDW lmlerinin farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Katılımcıların COVID-19 PCR test sonucunun negatif ve pozitif olarak raporlandığı iki farklı zamanda lökosit sayısı, trombosit sayısı, monosit yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı ve bazofil sayısının farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farkın nedeni olarak PCR pozitif olduğu dönemde daha düşük düzeylerde lökosit sayısı, trombosit sayısı, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı görülmüş olup, monosit yüzdesi ölçümlerinin ise PCR pozitif dönemde daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür.

Farklı zamanda yapılan COVID-19 PCR testleri, hem negatif hem de pozitif çıkan 36 katılımcının, COVID-19 PCR test sonucunun pozitif ve negatif olduğu dönemdeki tam kan sayımı tetkiklerinin karşılaştırılması izelge 4.13'te sunulmuştur.

Çizelge 4.13. COVID-19 PCR Test Sonucu Hem Negatif Hem Pozitif Çıkan 36 Katılımcının Pozitif ve Negatif Dönemdeki Tam Kan Sayımı Ölçümlerinin İncelenmesi

Ölçüm	Sonuç		* P
	Negatif	Pozitif	
	X±s.s.	X±s.s.	
Hemoglobin g/dL	13,92±1,39	13,86±1,43	0,87
Hematokrit %	40,72±3,65	41,11±3,79	0,66
Lökosit Bin/mm ³	7,61±1,98	5,81±1,63	0,01*
Eritrosit milyon/mm ³	4,78±0,45	4,81±0,45	0,75
MCV fL	85,33±3,18	85,51±3,14	0,81
MCH pg/hücre	29,15±1,41	28,83±1,49	0,36
MCHC g/dL	34,16±1,02	34,53±5,21	0,68
Trombosit Bin/mm ³	264,03±67,17	229,28±62,47	0,03*
RDW %	12,97±0,97	12,78±0,82	0,37
Nötrofil %	57,29±6,1	56,71±10,88	0,78
Lenfosit%	32,18±6,08	30,28±10,53	0,35
Monosit%	7,87±1,77	11,25±4,2	0,01*
Eozinofil%	2,06±1,57	1,29±0,98	0,01*
Bazofil%	0,6±0,23	0,47±0,31	0,04*
MPV fL	10,37±0,99	10,43±0,85	0,79
Nötrofil Bin/mm ³	4,43±1,52	3,34±1,27	0,01*
Lenfosit Bin/mm ³	2,39±0,55	1,71±0,64	0,01*
NLO	2,28±1,41	2,38±1,99	0,08
Monosit Bin/mm ³	0,59±0,18	0,65±0,29	0,35
Eozinofil Bin/mm ³	0,16±0,12	0,08±0,06	0,01*
Bazofil Bin/mm ³	0,04±0,02	0,03±0,02	0,01*
PDW %	12,2±2,19	12,15±1,83	0,92
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. Eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır.			

Katılımcıların COVID-19 PCR test sonucunun negatif ve pozitif olarak raporlandığı iki farklı zamanda laboratuvar tetkiklerinden ALT, AST, BUN, kreatinin, CKD-EPI eGFR, PT, aPTT, CRP, D-dimer, Na, K, Cl, ferritin, LDH, sedimentasyon, troponin I ölçümlerinin farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür (p>0,05).

Farklı zamanda yapılan COVID-19 PCR testleri, hem negatif hem de pozitif çıkan 36 katılımcının, COVID-19 PCR test sonucunun pozitif ve negatif olduğu dönemdeki laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması Çizelge 4.14'te sunulmuştur.

Çizelge 4.14. COVID-19 PCR Test Sonucu Hem Negatif Hem Pozitif Çıkan 36 Katılımcının Pozitif ve Negatif Dönemdeki Laboratuvar Tetkiklerinin İncelenmesi

Ölçüm	Sonuç		* p
	Negatif	Pozitif	
	X±s.s.	X±s.s.	
ALT U/L	23,11±14,29	26,28±20,25	0,45
AST U/L	21,83±6,88	28,25±24,67	0,14
BUN mg/dL	12,87±2,87	11,86±2,71	0,13
Kreatinin mg/L	0,73±0,13	0,73±0,17	0,95
CKD-EPI eGFR mL/dk/1.73m ²	113,06±11,47	112,57±12,8	0,86
PT sn	13,79±0,95	14±1,1	0,38
aPTT sn	29,53±2,08	30,16±2,2	0,23
CRP mg/dL	0,31±0,58	0,93±1,98	0,08
D-dimer mg/L	0,36±0,35	0,42±0,26	0,38
Sodyum mg/L	140,81±2,03	140,04±1,84	0,10
Potasyum mg/L	4,43±0,29	4,44±0,38	0,83
Klor mg/L	105,2±2,18	104,19±2,63	0,08
Ferritin ng/mL	69,96±66,19	95,33±103,23	0,22
LDH U/L	199,42±35,61	209,34±53,03	0,36
Sedimentasyon mm/saat	7,25±6,85	11,61±20,54	0,23
Troponin I pg/mL	2,77±0,78	3,46±3,61	0,27
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. Eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır.			

Daha önceki analizlerde COVID-19 PCR pozitif katılımcılarda bu sonucun lökosit sayısı, monosit yüzdesi, lenfosit sayısı ve nötrofil sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu ölçümlerinin COVID-19 PCR test sonucuna göre kesim noktalarının alınması için Receiver-Operating Characteristic (ROC) analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda lökosit sayısı 5,65 Bin/mm³ (ROC=0,68, p=0,02), monosit oranı %11,20 (ROC=0,83, p=0,01), lenfosit sayısı 1,51 Bin/mm³ (ROC=0,71, p=0,02) ve nötrofil sayısı 3,22 Bin/mm³ (ROC=0,71, p=0,02) olarak belirlenmiştir. Elde edilen kesim noktaları hassaslık, özgüllük ve ROC düzeyinin anlamlı olmasına göre anlamlıdır. Elde edilen bu kesim noktaları COVID-19 PCR pozitif test sonucuna etki eden risk faktörlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

COVID-19 PCR pozitiflik düzeyine etki eden risk faktörleri Çizelge 4.15'te sunulmuştur.

Çizelge 4.15. COVID-19 PCR Pozitiflik Düzeyine Etki Eden Risk Faktörleri

Ölçüm	Kesim Noktası	Hassaslık	Özgüllük	ROC	* p
Lökosit Bin/mm³	<5,65	0,82	0,86	0,68	0,02*
Monosit%	>11,20	0,92	0,91	0,83	0,01*
Lenfosit Bin/mm³	<1,51	0,84	0,81	0,71	0,02*
Nötrofil Bin/mm³	<3,22	0,88	0,89	0,81	0,01*
* p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık. Receiver-Operating Characteristic (ROC) analizi yapılmıştır.					

Katılımcıların COVID-19 PCR durumlarını etkileyen bağımsız risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon modeli yapılmıştır. Sonuçlara göre lökosit sayısı, monosit yüzdesi, lenfosit sayısı ve nötrofil sayısının COVID-19 PCR pozitif olma düzeyini etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur.

Lökosit sayısının 5,65 Bin/mm³ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 3,70 (%95 GA 1,63-3,65) kat artırmakta olduğu; monosit oranının %11,20 ve üzerinde olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,91 (%95 GA 1,39-2,20) kat artırmakta olduğu; lenfosit sayısının 1,51 Bin/mm³ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,87 (%95 GA 1,42-2,26) kat

artırmakta olduğu; nötrofil sayısının 3,22 Bin/mm³ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,44 (%95 GA 0,73-2,41) kat artırmakta olduğu tespit edilmiştir.

Modeldeki değişkenlerle COVID-19 PCR pozitiflik durumunun en az %46'sı açıklanmış olup, modelin genel başarı oranı %93'tür.

COVID-19 PCR pozitiflik düzeyine etki eden risk faktörleri Çizelge 4.16'da sunulmuştur.

Çizelge 4.16. COVID-19 PCR Pozitiflik Düzeyine Etki Eden Risk Faktörleri

Değişkenler	Wald	p	Odds Oranı	%95 GA	%95 GA
				ALT Limit	Üst Limit
Lökosit Bin/mm ³ <5,65	8,93	0,01*	3,70	1,63	3,65
Monosit% >11,20	7,58	0,01*	1,91	1,39	2,20
Lenfosit Bin/mm ³ <1,51	2,83	0,02*	1,87	1,42	2,26
Nötrofil Bin/mm ³ <3,22	6,44	0,01*	1,44	0,73	2,41
ModelX ² : 34,101; Başarı oranı= %93,3					
Cox & Snell R ² = 0,457;					

5. TARTIŞMA

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisinde 9 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla dünya genelinde 185 milyon, Türkiye’de ise 5 milyonu aşan doğrulanmış olgu ve dünyada 4 milyondan Türkiye’de ise 50 binden fazla doğrulanmış ölüm söz konusu olmuştur ve COVID-19 pandemisine bağlı morbidite ve mortalite hala devam etmektedir (5). Her hastalıkta olduğu gibi burada da tanı yöntemlerinin çeşitliliği, doğruluğu, daha yaygın ve kolay uygulanabilir olması hastalıkla mücadelede büyük önem arz etmektedir. Bu konuda laboratuvar değerlerinin tanıya olan katkısı büyük önem taşımaktadır. Konuyla alakalı olarak literatüre daha fazla veri sunmak adına çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı’na ülkemizde ilk COVID-19 vakasının görüldüğü 11.03.2020 tarihinden, 31.12.2020 tarihine kadar başvuran, COVID-19 enfeksiyonu düşündürecek semptom veya bulguları olup rutin kan tetkikleri yapılan ve eşzamanlı olarak nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü numunesi alınan tüm sağlık çalışanlarının, yapılan kan tetkikleri sonuçlarının PCR sonucuyla karşılaştırılması, sonuçların COVID-19 tanısına katkısının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde görev yapmakta olan ve COVID-19 enfeksiyonu düşündürecek semptom veya bulguları olan 1041 sağlık çalışanı alınmıştır ancak 36 kişinin hem COVID-19 PCR pozitifliği hem de negatifliği olduğundan, çalışmamız 1077 sonuç üzerinden yapılmıştır. Bu 1077 sonucun 232’si (%21,5) PCR pozitif, 845’i (%78,5) PCR negatif olarak raporlanmıştır.

Çalışmamıza alınan 1041 katılımcının %30,6’sı erkek ve %69,4’ü kadındır. Cinsiyete göre COVID-19 PCR pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde erkeklerde daha fazladır ($p=0,03$). Literatüre bakıldığında benzer şekilde Ambrosino ve ark.’nın (168) yaptıkları çalışmada İtalya’da ve Çin’de erkeklerin daha fazla enfekte oldukları bildirilmiştir. Buna karşılık Jin ve ark. (169) prevalans açısından erkek ve kadın cinsiyette fark olmadığını belirtmiş; Gebhard ve ark. da (170) vaka sayıları açısından erkek ve kadın cinsiyette fark bulamamışlardır.

Hastanemizde çalışan kadın görevli sayısı daha yüksek olduğundan, kadın katılımcı oranı ve kadınlarda sayısal olarak COVID-19 PCR negatiflik daha yüksek saptanmış ve cinsiyetlerdeki COVID-19 PCR pozitif oran farkı bundan kaynaklanmış olabilir.

Katılımcıların yaşa göre kıyaslamalarına bakıldığında COVID-19 PCR pozitif grubun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,04$). Yaş ve COVID-19 görülme sıklığıyla alakalı olarak da bakıldığında, Bassi ve ark. (171) erkek popülasyon için yaşla beraber enfeksiyon riskinin arttığını, kadın cinsiyette 59 yaşına kadar ve 79 yaşından sonra riskin arttığını söylemişlerdir. Kalantari ve ark. (172) İran'da yaptıkları çalışmada en yüksek insidansın 50-59 yaş aralığında olduğunu, fakat şüpheli vakaların pozitif çıkma sıklığının en fazla 80 yaş üzeri grupta olduğunu belirtmişlerdir. Jakhmola ve ark. (173) Hindistan ve diğer bazı ülkelerin yaşa göre prevalans dağılımına baktıklarında özellikle Hindistan'da 20-49 yaş ve diğer bazı ülkelerde 50 yaş üzeri grupta daha yüksek oran olduğunu bildirmektedirler. Çalışma yazarları, 20-49 yaş grubun aktif çalışan kesimi oluşturması ve sürekli temas halinde olmalarının, 50 yaş ve üzeri grubun ise bakımevi gibi toplu yerlerde yaşamlarının buna sebep olabileceğini de eklemişlerdir. Yaş faktörünün ağır hastalık, komplikasyonlar ve ölüm için güçlü bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (77, 91, 97). Bizim çalışmamızda da genç yaştaki sağlık çalışanları hastalığı daha hafif atlattığından, hafif şiddette semptomlar nedeniyle gençlerin polikliniğimize başvuramaları bu sonuca yol açmış olabilir.

Hemogram parametreleri karşılaştırıldığında hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı, MCV, MCH, RDW, lenfosit yüzdesi, MPV, NLO, monosit sayısı, PDW ölçümlerinin COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif grupta istatistiksel anlamda farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Lökosit sayısı, MCHC, trombosit sayısı, nötrofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı ölçümlerine bakıldığında ise COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif grupta istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farkın nedeninin lökosit sayısı, MCHC, trombosit sayısı, nötrofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı ölçümlerinin COVID-

19 PCR pozitif grupta daha düşük, monosit yüzdesi ölçümünün ise COVID-19 PCR pozitif grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.

Katılımcıların hemogram parametreleri referans aralıklarına göre karşılaştırıldığında COVID-19 PCR negatif ve pozitif gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC, trombosit sayısı, RDW, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, monosit yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, MPV, nötrofil sayısı, monosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, PDW değerleri açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Lenfosit sayısı referans aralıklarının COVID-19 PCR test sonucu negatif ve pozitif grupta farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Farkın nedeni olarak COVID-19 PCR test sonucu pozitif grupta lenfosit sayısının daha yüksek oranlarda sınır değerler altında olduğu görülmüştür ($p=0,04$).

Konuyla ilişkili olarak literatür oldukça geniştir ve her geçen gün hızla yenilenmektedir. Omrani-Nava ve ark. (174) yaptıkları çalışmada hemoglobin seviyelerinin COVID-19 grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu fakat bunun istatistiksel anlamlı olmadığını fakat lenfosit ve trombosit sayılarının COVID-19 grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Serinsöz ve Demir (175) İstanbul'da yaptıkları bir çalışmada lökopeninin en sık görülen laboratuvar bulgularından biri olduğunu bildirmiştir. Chan ve ark. (176) COVID-19 PCR pozitif katılımcıların lenfosit sayılarında sağlıklı katılımcılara göre anlamlı düşüş olduğunu belirtmişlerdir. Yine benzer şekilde Kurt ve Çamcı (177) COVID-19 pnömonisi olan ve olmayan gruptaki anlamlı farklılık gösteren parametrenin lökopeni olduğunu bildirmiştir. Mardani ve ark. (178) çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde COVID-19 PCR pozitif olan katılımcılarda lökosit sayısının negatif olanlara göre daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Dai ve ark. (179) Çin'de COVID-19 pnömonisi ve toplum kökenli pnömoni ayrımı açısından yaptıkları kohortta COVID-19 pnömonili katılımcılarda lenfosit, hemotokrit ve MCHC değerlerinin normalden daha düşük, nötrofilin ise daha yüksek bulunduğunu bildirmiştir. Ek olarak MCHC değerindeki düşüşün de inflamasyona bağlı demir azalmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Karimi ve ark. (180) lenfopeninin COVID-19 hastalıklarındaki yüksek prevalansı ve hastalık ciddiyetiyle ilişkisi nedeni

lenfosit sayısının prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Avila ve ark. (181) COVID-19 tanısında kullanılabilecek laboratuvar değerlerini inceledikleri çalışmada bazofil, eozinofil, lökosit ve trombosit değerlerinin bizim çalışmamıza benzer şekilde COVID-19 PCR pozitif vakalarda daha düşük olduklarını buna karşın monosit değerlerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Şeyhanlı ve Yasak (182) COVID-19 hastalarında lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil ve trombosit sayılarının azaldığını, Altınsoy ve ark. (183) yine benzer şekilde COVID-19 PCR pozitif hastalarda lökosit, lenfosit, trombosit, nötrofil düşüklüğünün istatistiksel anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Bunlardan farklı olarak Zhu ve ark. (184) ise COVID-19 PCR pozitif hastalarda yaptıkları çalışmada çoğu hastanın lökosit sayılarının normal olduğunu fakat lenfopenilerinin olduğunu bildirmiştir. Xu ve ark. (185) COVID-19 PCR pozitif olgularda trombositopeninin sık olduğunu ve bunun COVID-19 nedeni akciğer hasarında trombosit tüketiminin artması ve aynı zamanda belirli reseptörler aracılı kemik iliğinde inhibisyon sonucu trombosit üretiminin azalması sonucu olabileceğini, Bhattacharjee ve ark. (186) da COVID-19 ilişkili immün trombositopeni görülebileceğini belirtmişlerdir. COVID-19 pozitif hastalarda viral etkiyle, kemik iliği baskılanması, periferik hücre tüketimi, virüsün direkt hücrelere bağlanıp parçalaması, sitokin salınımı gibi faktörler nötrofil, eozinofil, lenfosit değerlerindeki azalmalar için açıklayıcı mekanizmalardır (185, 187-193).

Ayrıca çalışmamızda COVID-19 PCR pozitif katılımcılarda MCHC'deki bu azalışın, kadınlarda demir eksikliği anemisi görülme sıklığının fazla olması ve MCHC'nin bu nedenle kadınlarda daha düşük olmasına ve çalışmanın büyük oranını (%69,4'ü) kadınların oluşturmalarına bağlı olabileceği ve inflamasyona bağlı demir azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca farklı zamanlarda yapılan COVID-19 PCR test sonucu hem negatif hem de pozitif çıkan 36 kişilik grupta MCHC'de istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bu konuyla alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Biyokimyasal ve koagülasyon ilişkili değerlere bakıldığında PDW, kreatinin, PT, CRP, sodyum, potasyum ölçümlerinin COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif katılımcılarda farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). ALT, AST, BUN, CKD-EPI eGFR, aPTT, D-dimer, klor, ferritin, LDH,

sedimentasyon, troponin I ölçümlerinin ise COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif grupta farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Fark olarak BUN, CKD-EPI eGFR, aPTT, Cl değerleri COVID-19 PCR pozitif grupta istatistiksel anlamlı oranda daha düşük tespit edilirken, ALT, AST, D-dimer, ferritin, LDH, sedimentasyon, troponin I değerleri COVID-19 PCR pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür.

Biyokimyasal ve koagülasyon ilişkili testler referans aralıklarına göre karşılaştırıldığında PDW, BUN, kreatinin, CKD-EPI eGFR, PT, aPTT, CRP, D-dimer, Na, K, Cl, ferritin, LDH, sedimentasyon ve troponin I değerleri açısından COVID-19 negatif ve pozitif gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış ($p>0,05$), ALT ve AST'nin COVID-19 PCR test sonucu negatif ve pozitif grupta farklı oranlarda olduğu görülmüştür ($p=0,04$). Farklı olarak COVID-19 PCR negatif grupta ALT düzeylerinin daha yüksek oranlarda referans aralığının alt limitinin altında olduğu görülmüştür. Ayrıca COVID-19 PCR test sonucu pozitif grupta ALT ve AST düzeylerinin daha yüksek oranlarda referans aralığının üst limitinin üzerinde olduğu görülmüştür.

Akut faz reaktanları karşılaştırıldığında CRP düzeylerinde fark yoktur ($p=0,05$). Ferritin ve sedimentasyon değerleri COVID-19 PCR pozitif katılımcılarda istatistiksel anlamlı oranda artmıştır.

Yapılan çalışmalara bakıldığında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Altınsoy ve ark.'nın (183) Düzce'de acil pandemi polikliniğine başvuran bireylerde yaptıkları çalışmada PCR örneği pozitif veya negatif olan grup arasında CRP açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Diğer yandan Sayit ve ark. (194) CRP, sedimentasyon ve ferritin değerlerinin COVID-19 pnömonisi olanlarda olmayanlara göre anlamlı oranda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yine bizim çalışmamızdan farklı olarak Serinsöz ve Demir (175) çalışmalarında COVID-19 PCR pozitif hastalarda yüksek CRP düzeyinin en sık görülen laboratuvar bulgularından biri olduğunu bildirmiştir. Gedik ve ark. (195) COVID-19 tanısı alan hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların %78.9'unda CRP ve %50'sinde ferritin artışı olduğunu kaydetmişlerdir. Bunlara karşın Uğurlu ve ark. (196) yaptıkları çalışmada CRP değerlerinin COVID-19 PCR pozitif hastalarda daha düşük çıktığını fakat PCR örneği negatif ama COVID-19 uyumlu tomografi

bulguları olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu raporlamışlardır. Kappert ve ark. (197) ferritin değerlerinin sitokin salınımı ve immün disregülasyona bağlı artabileceğini ve özellikle prognoz ve sınıflamada kullanılabileceğini belirtmiş fakat bununla ilişkili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu da eklemiştir.

Çalışmadaki tüm katılımcıların semptom veya belirtisi mevcuttu ve diğer enflamatuvar patolojiler sonucunda da CRP seviyesinde artış gözlenebildiğinden ve ayrıca katılımcıların semptomları olduğunda hastanemizin iş bölümü nedeniyle erken dönemde ilk başvurusunu polikliniğimize yaptığından ve erken dönemde başvuru neticesinde komplikasyonlar gelişmeden laboratuvar tetkikleri değerlendirildiğinden CRP'nin COVID-19 PCR pozitif katılımcılarda diğer enflamatuvar patolojilerden istatistiksel anlamlı fark yaratacak kadar artamaması nedeniyle CRP'de istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını düşünmekteyiz.

Koagülasyon testleri incelendiğinde PDW ve PT açısından gruplar arasında anlamlı fark yokken COVID-19 PCR pozitif katılımcılarda aPTT değerleri daha düşük ve D-dimer değerleri daha yüksek bulunmuştur. Yun ve ark. (198) 2510 hastada yaptıkları çalışmada PDW açısından COVID-19 pozitif ve negatif grup arasında fark bulamamış, Wang ve ark. (199) ise sağlıklı bireylerle COVID-19 pozitif hastaları karşılaştırdığı çalışmalarında PDW değerlerinin hasta grupta istatistiksel anlamlı daha düşük olduğunu bildirmiştir. PDW değerleri trombosit yıkımı, taze trombosit üretimi, inflamasyonun ciddiyeti gibi etmenlerden etkilendiği için literatür net değildir ve daha fazla çalışma gerekmektedir. PT, aPTT değerlerine bakıldığında Jin ve ark. (200) COVID-19 hastalarında sağlıklı gruba kıyasla PT değerlerinin arttığını aPTT değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını belirtmiş, Pizzi ve ark. (201) yaptıkları çalışmada acil servise solunum yetmezliği ile başvuran COVID-19 pozitif ve negatif hastaları kıyasladıklarında PT ve aPTT açısından anlamlı farklılık bulamadıklarını bildirmiş, Bauer ve ark. (202) da benzer şekilde acil serviste yaptıkları çalışmada PT ve aPTT açısından gruplar arasında farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Hastalık şiddeti PT, INR, TT uzaması ve kısalmış aPTT eğilimi ile ilişki göstermektedir (203). PT ve aPTT ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. aPTT ayrıca,

potansiyel olarak fibrinojen ve faktör VIII'deki akut faz yükselmeleri nedeniyle sıklıkla kısalmış olarak bildirilmektedir (204). COVID-19 PCR sonucu pozitif grupta aPTT'deki kısalmanın bu nedenlerle olduğu tahmin edilmektedir.

D-dimer değerleri COVID-19 PCR pozitif grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Litaratüre bakıldığında D-dimer değerlerinin genelde prognoz takibi açısından kullanıldığı görülmektedir (205- 207). Pizzi ve ark. (201) çalışmalarında D-dimer değerlerinin acil servise solunum sıkıntısıyla başvuran hem COVID-19 pozitif hem de negatif hastalarda arttığını bildirmiştir. Soraya ve ark. (208) COVID-19 tanısında laboratuvar testleri üzerine yaptıkları meta-analizde D-dimer değerlerinin COVID-19 pozitif ve negatiflerde farklı olmadığını belirtmiştir. Zhu ve ark. (209) da benzer şekilde acil servise ateşle başvuran ve COVID-19 şüphesi ile değerlendirilen hastalarda yaptıkları çalışmada pozitif ve negatif grupta D-dimer açısından fark bulamamışlardır. Yu ve ark. (210) COVID-19 pnömonili ve toplum kökenli pnömonili hastaları kıyasladıkları çalışmada her iki grupta da D-dimer değerlerinin arttığını fakat COVID-19 grubunda bu artışın anlamlı daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Santotoribio ve ark. (211) şüpheli COVID-19 hastaların teşhisi açısından testlere bakıldığında COVID-19 pozitif olan bireylerde D-dimer değerlerini daha yüksek saptamış ve bu parametrenin teşhis için kullanılabileceğini belirtmiştir. D-dimerin tromboembolizm olaylarında anahtar rol oynadığı, şiddetli COVID-19 hastalarında D-dimerin yükseldiği bilinmektedir. Yüksek D-dimer, ARDS, COVID-19 hastalarının ölümü ile ilişkili hiperkoagubilite durumu ve VTE olaylarını yansıtmaktadır. Ek olarak, COVID-19 vakalarında karaciğer tutulumu koagülasyon faktörlerinin yetersiz sentezine yol açarak hiperplazminoliz ve D-dimer artışına neden olabilmektedir (212,213). COVID-19 PCR sonucu pozitif grupta D-dimer'deki artışın bu nedenlerle olduğu tahmin edilmektedir.

Katılımcıların biyokimyasal değerlerine bakıldığında ALT, AST, BUN, CKD-EPI eGFR, Cl, LDH, troponin I ölçümlerinin COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif grupta farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). ALT, AST, LDH, troponin I açısından COVID-19 pozitif grupta daha yüksek değerler görülürken, BUN, CKD-EPI eGFR ve klor açısından daha düşük değerler görülmüştür.

Kreatinin, sodyum ve potasyumun COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif katılımcılarda farklı düzeylerde olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Litaratüre bakıldığında Sigararoodi ve ark. (214) yaptıkları çalışmada LDH, ALT ve AST değerlerinin COVID-19 hastalarında yükseldiğini bulmuşlar ve LDH değerinin akciğer hasarının önemli bir göstergesi olduğunu ve karaciğer enzimlerinin de virüs ilişkili karaciğer hasarından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Yang ve ark. (215) 149 COVID-19 pozitif hastada yaptıkları çalışmada, böbrek değerlerine baktıklarında, 17 hastada (%11,41) BUN değerlerinin normalin altına indiğini, 43 hastada (%28,86) kreatinin değerlerinin normalin üstünde olduğunu bulmuşlardır. Tomo ve ark. (216) COVID-19 tanısı açısından laboratuvar değerlerini incelediklerinde ALT, AST, LDH ve BUN değerlerinin anlamlı artmış olduğunu bildirmişlerdir. Ferrari ve ark. (217) tanısız parametreleri araştırdıkları çalışmalarında LDH, AST ve ALT yüksekliğinin COVID-19 tanısı açısından anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Farklı olarak Kurt ve Çamcı (177) COVID-19 pnömonisi olan ve olmayan grupta LDH, AST ve ALT açısından anlamlı fark bulamamıştır. Santotoribio ve ark. (211) ise COVID-19 pozitif hastalardaki sodyum, potasyum ve kreatinin değerlerinin negatif gruba göre farklılık göstermediğini bildirmiştir. Mardani ve ark. (218) COVID-19 olgularını tespit etmek amacıyla baktıkları parametrelerde LDH, AST, ALT, BUN değerlerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Nakanishi ve ark. (219) COVID-19 ayırıcı tanısı için yaptıkları çalışmada BUN ve kreatinin değerlerinde COVID-19 pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark olmadığını belirtmiş, elektrolitler açısından baktıklarında COVID-19 pozitif hastaların %30'unda sodyum değerinin düştüğünü fakat bunun COVID-19 negatif grupla anlamlı farka yol açmadığını, potasyum titrasyonunun pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, normal sınırların altında potasyum değerlerinin negatif grupta daha az görüldüğünü ve klor titresinin de pozitif grupta anlamlı daha düşük olduğunu eklemiştir. Carvalho ve ark. (220) acil servise başvuran COVID-19 pozitif ve negatif bireylerde yaptıkları çalışmada, COVID-19 pozitif hastalarda hiponatremi, hipokloremi ve hipokaleminin daha belirgin olarak görüldüğünü ve hiponatremi ve hipokaleminin acil servise başvuran hastalarda COVID-19 ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Böbrek

fonksiyonları açısından bakıldığında düşük proteinli diyet, ileri karaciğer hastalığında BUN azalabilmektedir (129). COVID-19'da özellikle SARS-CoV-2'nin renal ACE reseptörleri aracılığıyla böbrek epitel hücrelerine bağlanarak ve hücrelere zarar vererek BUN'da artma ve CKD-EPI eGFR'de azalma meydana getirdiği, hatta akut böbrek yetmezliği geliştirebildiği tahmin edilmektedir (99, 221, 222). COVID-19 PCR sonucu pozitif grupta CKD-EPI eGFR'de azalmanın bu nedenle olduğunu düşünmekteyiz. BUN'daki azalışın ise semptomatik hastalığa bağlı beslenmede azalma ve düşük proteinli diyet nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Azalan klorür seviyeleri şiddetli kusma, şiddetli ishal, ülseratif kolit, pilorik tıkanıklık, şiddetli yanıklar, ateş ve pnömoni gibi akut enfeksiyonlarda görülebilmektedir (131). COVID-19'da böbrek ve gastrointestinal tutulumla bağlı komplikasyonlar sonucu sıvı elektrolit bozukluğu gelişmekte ve bu bozuklukların en sık görülenleri hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi, hipokalsemi, hipokloremi, hipervolemi ve hipovolemi olduğu belirtilmektedir (223). COVID-19 PCR sonucu pozitif grupta klordaki azalışın bu nedenlerle olduğu tahmin edilmektedir.

Troponin değerlerinin elde edilmesi COVID-19 prognozu açısından ve COVID-19 ilişkili kardiyak komplikasyonların takibi açısından önem taşımaktadır. Perrone ve ark. (224) çok merkezli yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarında troponini değerlendirmişler ve hastaların %47,3'ünde troponin yüksekliği olduğunu, troponin yüksekliği olan hastaların daha sık ateş ve solunumsal semptomları olduğunu, bu hastaların kontrol grubuna göre daha sık kardiyak hastalık geçmişine sahip olduğunu ve daha sık yoğun bakım yatışı gerektirdiklerini belirtmişlerdir. Zhou ve ark. (225) COVID-19 pozitif hastalardan ölümle sonuçlananlarda troponin değerlerinin anlamlı daha yüksek olduğunu, Shi ve ark. (226) da mekanik ventilasyon gereken hastalarda troponin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bildirmiştir. Çınar ve ark. (227) yükselen troponin değerlerinin kardiyak risk faktörü olmayan COVID-19 hastalarında hastane içi ölümü gösteren kuvvetli bir belirteç olduğunu belirtmiştir.

Katılımcıların hemoglobin, kreatinin, troponin I ve ferritin değerlerinin COVID-19 negatif ve pozitif gruplarda cinsiyet açısından farklı olup olmamasına

bakılmış ve hemoglobin, kreatinin, troponin I açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Ferritin değerlerinin ise hem kadın hem erkek grubunda COVID-19 PCR pozitif katılımcılarda istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,01$). Kadın ve erkek cinsiyet açısından farklara baktıkları çalışmalarında Santotoribio ve ark. (211) lenfosit sayısının iki cinsiyette de benzer olduğunu, LDH eşik değerlerinin her iki cinsiyette de benzer olduğunu, CRP ortalama değerlerinin her iki cinsiyette de benzer olduğunu, ferritin açısından ise erkeklerdeki eşik değerin kadınlardan yüksek olduğunu raporlamışlardır. Başka bir çalışmada Scully ve ark. (228) COVID-19 pozitif başvurulara baktıklarında hasta başvurusunun ilk 48 saatinde D-dimer ve sedimentasyon açısından cinsiyet farkı olmadığını fakat erkeklerin mutlak lenfosit sayılarının daha düşük olduğunu ve daha yüksek nötrofil, ferritin ve CRP sayılarına sahip olduklarını belirtmişlerdir. Ten-Caten ve ark. (229) başka bir çalışmada ferritin değerlerinin COVID-19 olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde olduğunu belirtmiş, fakat cinsiyet açısından anlamlı fark bulamamışlardır.

PCR testinin pozitifliği ve negatifliği arasında asemptomatik dönem bulunan 36 katılımcının, COVID-19 düşündürülen semptomlarla yaptıkları başvurularda hem PCR sonucu negatif olduğu başvuruya ait hem de pozitif olduğu başvuruya ait tüm laboratuvar sonuçları kıyaslanmıştır. Katılımcıların COVID-19 PCR test sonucunun negatif ve pozitif olarak raporlandığı iki farklı zamanda hemoglobin, hemotokrit, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC, RDW, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, MPV, NLO, monosit sayısı, PDW, ALT, AST, BUN, kreatinin, CKD-EPI eGFR, PT, aPTT, CRP, D-dimer, Na, K, Cl, ferritin, LDH, sedimentasyon, troponin I ölçümleri karşılaştırıldığında farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Pozitif oldukları başvurularda lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, trombosit sayısı, eozinofil yüzdesi ve bazofil yüzdesi değerleri daha düşüktür fakat monosit yüzdesi değeri daha yüksektir. Hemogram parametreleri değerlendirildiğinde MCHC ve nötrofil yüzdesi haricinde çalışmanın genel sonuçlarıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hemogram dışında kalan testlerin (kreatinin, PT, CRP, sodyum, potasyum, BUN,

CKD-EPI eGFR, aPTT, Cl, ALT, AST, D-dimer, ferritin, LDH, sedimentasyon ve troponin I) tamamında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Zhang ve ark. (230) yaptıkları bir çalışmada COVID-19 hastalarıyla sağlıklı donörleri kıyaslamış ve COVID-19 hastalarında normal monosit sayılarının azalmasına rağmen atipik ve ara form monosit sayısının arttığını tespit etmişlerdir ve özellikle monositlerdeki ACE2 reseptörleri nedenli viral etkilenmenin monositlerde daha fazla olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bunları destekler şekilde Lombardi ve ark. (231) monosit sayılarının sabit olmakla beraber atipik monositlerin daha fazla görüldüğünü, Qin ve ark.(232) da benzer şekilde monosit sayısı, morfoloji ve subgruplarında COVID-19 nedenli değişiklerin olduğunu belirtmişlerdir. Monosit yüzdesi artışının; lenfosit, nötrofil, eozinofil ve bazofil sayısının istatistiksel olarak COVID-19 PCR pozitif durumda daha düşük olması neticesinde ve monosit sayısının görece sabit kalmasıyla gerçekleştiği tahmin edilmektedir.

Çalışmamızda COVID-19 PCR test sonucuna göre kesim noktalarının alınması için ROC (Receiver-Operating Characteristic) analizi yapılmıştır ve COVID-19 PCR durumlarını etkileyen bağımsız risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Lökosit sayısının $5,65 \text{ Bin/mm}^3$ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 3,70 (%95 GA 1,63-3,65) kat artırmakta olduğu tespit edilmiştir. Monosit oranının % 11,20 ve üzerinde olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,91 (%95 GA 1,39-2,20) kat artırmakta olduğu tespit edilmiştir. Lenfosit sayısının $1,51 \text{ Bin/mm}^3$ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,87 (%95 GA 1,42-2,26) kat artırmakta olduğu tespit edilmiştir. Nötrofil sayısının $3,22 \text{ Bin/mm}^3$ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,44 (%95 GA 0,73-2,41) kat artırmakta olduğu tespit edilmiştir. Modeldeki değişkenlerle COVID-19 durumu en az %46'sı açıklanmış olup, modelin genel başarı oranı %93'tür. Nalbant ve ark. (233) nötrofil/lenfosit oranının ≥ 2.4 olmasının COVID-19 riskini arttırdığını bu yüzden bağımsız bir risk faktörü belirteci olduğunu bildirmektedir. Makine öğrenimi ve yapay zekanın tanıda kullanımıyla alakalı yapılan bir çalışmada Banerjee ve ark. (234) lökosit ve eozinofil düşüşü ve monosit artışının AUROC

(Area Under The Receiver Operating Characteristic) değerini %94 olarak saptadıklarını belirtmişlerdir. Lökopeni ve nötropeni sayılarının AUROC değerlerinin istatistiksel anlamlı büyük olduğunu bildiren bir benzer çalışma da Usul ve ark. (235) tarafından yapılmıştır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1077 laboratuvar sonucunun 232'si (%21,5) COVID-19 PCR pozitif, 845'i (%78,5) PCR negatiftir.
- Katılımcıların %30,6'sı erkek ve %69,4'ü kadındır. Cinsiyete göre COVID-19 PCR pozitiflik oranı erkeklerde istatistiksel anlamlı daha fazladır ($p=0,03$).
- Katılımcılar yaşa göre kıyaslandığında COVID-19 PCR pozitif grubun yaş ortalaması istatistiksel anlamlı daha yüksektir ($p=0,04$).
- COVID-19 PCR sonucu pozitif ve negatif gruptaki tüm katılımcıların tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, RDW, MPV, PDW, NLO, lenfosit yüzdesi, eritrosit sayısı ve monosit sayısı ölçümlerinde COVID-19 PCR test sonucu pozitif ve negatif katılımcılarda istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).
- Lökosit sayısı, MCHC, trombosit sayısı, nötrofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı ölçümleri ise COVID-19 PCR pozitif grupta istatistiksel anlamlı düşük çıkmıştır.
- Monosit yüzdesi ölçümü COVID-19 PCR pozitif grupta istatistiksel anlamlı yüksek çıkmıştır ($p=0,01$).
- Parametrelerin referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılıp incelendiğinde hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC, trombosit sayısı, RDW, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, monosit yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, monosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, PDW, MPV ölçümü açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).
- Lenfosit sayısı aralıklarının ise COVID-19 PCR test sonucu negatif ve pozitif grupta farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Farkın nedeni olarak COVID-19 PCR test sonucu pozitif grupta lenfosit sayısının daha yüksek oranlarda istatistiksel anlamlı sınır değerler altında olduğu görülmüştür ($p=0,04$).

- Kreatinin, PT, CRP, sodyum, potasyum ölçümleri açısından COVID-19 PCR pozitif ve negatif grupta istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). BUN, CKD-EPI eGFR, aPTT, Cl COVID-19 PCR pozitif grupta istatistiksel anlamlı daha düşük iken ALT, AST, D-dimer, ferritin, LDH, sedimentasyon, troponin I pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir.
- Parametreler referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılıp incelendiğinde BUN, Kreatinin, CKD-EPI eGFR, PT, aPTT, CRP, D-dimer, Na, K, Cl, ferritin, LDH, sedimentasyon ve troponin I açısından COVID-19 PCR negatif ve pozitif gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).
- Serum aminotransferazları (ALT ve AST) referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırılıp incelendiğinde ise ALT ve AST aralıklarının COVID-19 PCR test sonucu negatif ve pozitif grupta istatistiksel anlamlı farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Farkın nedeni olarak COVID-19 PCR test sonucu pozitif grupta ALT ve AST düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranlarda sınır değerler üzerinde olduğu görülmüştür ($p=0,04$). Ayrıca COVID-19 PCR test sonucu negatif grupta ALT düzeylerinin daha yüksek oranlarda istatistiksel anlamlı sınır değerler altında olduğu görülmüştür ($p=0,04$).
- PT açısından COVID-19 PCR test sonucu negatif ve pozitif gruplarda istatistiksel anlamlı fark yokken COVID-19 PCR pozitif grupta aPTT değerleri istatistiksel anlamlı daha düşük ve D-dimer değerleri daha yüksektir.
- Hemoglobin, kreatinin, troponin I ve ferritin değerlerinin COVID-19 negatif ve pozitif gruplarda cinsiyet açısından farkına bakılmıştır ve hemoglobin, kreatinin, troponin I açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur, ferritin hem kadın hem erkeklerde COVID-19 PCR pozitif grupta istatistiksel anlamlı daha yüksektir ($p=0,01$).
- COVID-19 PCR test sonucu hem negatif hem de pozitif tespit edilen 36 sağlık çalışanı bulunmaktadır ve 36 kişinin COVID-19 PCR test sonucunun negatif ve pozitif olarak raporlandığı iki farklı zamanda tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin, hemotokrit, eritrosit sayısı, MCV, MCH,

MCHC, RDW, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, MPV, NLO, monosit sayısı, PDW ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

- COVID-19 PCR test sonucu hem negatif hem de pozitif tespit edilen 36 katılımcının COVID-19 PCR pozitif oldukları başvurularında lökosit sayısı, trombosit sayısı, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı ve bazofil sayısı sonuçları istatistiksel anlamlı daha düşüktür fakat monosit yüzdesi değerleri daha yüksektir ve tam kan sayımı parametreleri değerlendirildiğinde MCHC ve nötrofil yüzdesi haricinde çalışmanın genel sonuçlarıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hemogram dışında kalan testlerin (kreatinin, PT, CRP, sodyum, potasyum, BUN, CKD-EPI eGFR, aPTT, Cl, ALT, AST, D-dimer, ferritin, LDH, sedimentasyon ve troponin I) tamamında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.
- ROC analizi ve lojistik regresyona göre lökosit sayısının $5,65 \text{ Bin/mm}^3$ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 3,70 (%95 GA 1,63-3,65) kat artırmakta olduğu; monosit oranının %11,20 ve üzerinde olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,91 (%95 GA 1,39-2,20) kat artırmakta olduğu; lenfosit sayısının $1,51 \text{ Bin/mm}^3$ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,87 (%95 GA 1,42-2,26) kat artırmakta olduğu; nötrofil sayısının $3,22 \text{ Bin/mm}^3$ ve altında olmasının COVID-19 PCR pozitiflik oranını 1,44 (%95 GA 0,73-2,41) kat artırmakta olduğu tespit edilmiştir.
- Modeldeki değişkenlerle COVID-19 durumu en az %46'sı açıklanmış olup, modelin genel başarı oranı %93'tür.

COVID-19'u edinme riski yüksek olan sağlık çalışanlarının, COVID-19 enfeksiyonu düşündürecek semptom veya bulguları olup, COVID-19 PCR sonucunun negatif olarak raporlanmasının COVID-19 olasılığını dışlayamayacağı düşünüldüğünde, sağlık çalışanından birlikte yaşadığı aile bireylerine, bakım verdiği hastalara, diğer sağlık çalışanlarına ve teması olabilecek diğer kişilere COVID-19 bulaşını erken dönemde engelleyebilmek, hastalığın yayılmasının erken dönemde önüne geçebilmek amacıyla laboratuvar testlerinin COVID-19 tanısına katkısı araştırılmıştır. Bu çalışmanın koronavirüs hastalığının hızlı ve doğru tanısı için, PCR ile kullanılabilen bir biyobelirteç bulunmasına yardımcı

olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda bu verilerin özellikle ileri tanı testlerinin olmadığı veya geç sonuçlandığı sağlık kuruluşları için hastalıktan şüphelenme ve erken izolasyon için yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Bunlarla birlikte unutulmamalıdır ki laboratuvar değişiklikleri PCR gibi COVID-19 tanısında altın standart bir yönteme duyulan ihtiyacı azaltmak için yeterince spesifik değildir. Rutin laboratuvar testleri tek başına tanı ve tedavi yönelimi açısından şimdiye kadar yeterli olmamıştır. Gerektiği zaman semptomlarla beraber triyaj amaçlı, gerektiği zaman da kaynakların sınırlı olduğu dönem ve yerlerde tanıya yönelim ve tedavi şemaları için bu parametreler kullanılabilir. Tanıda ne kadar hızlı ve başarılı olunursa bulaşın önlenmesi, hastaların doğru kaynaklara yönlendirilmesi o kadar kolay ve doğru yapılabilir ve bu durum pandemi yönetiminin genel başarısını doğrudan etkileyebilir.

PCR testinin tanıda tek başına kullanılması yalancı negatiflik durumlarında hastanın izole edilmesi, tedavi edilmesi ve hatta daha yakın gözlem gereken hastaların gözden kaçmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle klinik tablo, laboratuvar değerleri ve görüntüleme yöntemlerinin bir arada en etkin şekilde kullanılması gerektiği düşünülmektedir.

Birçok sağlık tesisinde hemogram en sık yapılan kan testidir. Kolayca istenip ve yorumlanabilmektedir. Pahalı olmaması nedeniyle rutin muayenelerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Çalışmamızda sağlık çalışanlarında ROC analizi ile yalnızca hemogram parametreleri kullanılarak tanıda kolaylık sağlayacak sonuçlar elde ettik ve bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçların bu konuda yapılacak daha sonraki çalışmalara yol gösterici olacağı kanaatindeyiz. Bu sonuçların SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin, enfekte olmayan sağlıklı kişilerden ayırt edilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları; retrospektif bir tasarıma sahip olması, kayıtlara dayalı olarak yapılmış olması, cinsiyetin eşit olmayan dağılımı, yalnızca sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi, ek hastalığı olan kişilerin çalışma dışında tutulması ve tek merkezden yürütülmüş olmasıdır.

7. ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Çalışan Ve Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Düşündüren Semptom Veya Bulguları Olan Sağlık Personelinde Rutin Olarak Yapılan Laboratuvar Testlerinin Sonuçlarının COVID-19 PCR Test Sonucuna Göre Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na başvuran, COVID-19 enfeksiyonu şüphesiyle başvuran, rutin kan tetkikleri ve eşzamanlı nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüleri alınan tüm sağlık çalışanlarının, kan tetkikleri sonuçlarının PCR sonucuyla karşılaştırılması, sonuçların COVID-19 tanısına katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi'nde çalışan 1041 personelin laboratuvar ve PCR test sonuçlarının incelendiği kesitsel retrospektif bir çalışmadır. Analiz SPSS 25.0 paket programı ile yapılmış olup kritik karar verme değeri 0,05 olarak belirlenmiştir. Katılımcıların COVID-19 PCR pozitif ve negatif grup ölçümlerinin incelenmesi için t testi analizi yapılmıştır. Gruplara göre referans aralıkları farklarının incelenmesi için Ki-kare testi yapılmıştır. COVID-19 PCR pozitiflik durumuna göre anlamlı bulunan ölçümlerde kesim noktası ve tutarlılığının incelenmesi için ROC (Receiver-Operating Characteristic) analizi yapıldı. ROC alanlarını karşılaştırmak için AUROC (Area Under The Receiver Operating Characteristic) değerleri hesaplanmıştır. COVID-19 PCR pozitiflik risk faktörlerinin belirlenmesi için Binary Lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik regresyon analizinde risk faktörü ve alt ve üst sınır değerleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların %30,6'sı erkek ve %69,4'ü kadındır ve yaş ortalamaları $34,78 \pm 8,74$ 'tür. Katılımcıların %78,5'nin COVID-19 PCR sonucu negatif ve % 21,5'nin pozitifdir. Erkek ($p=0,03$) ve daha yaşlı grupta ($p=0,04$) pozitiflik oranı daha fazladır. Lökosit sayısı, MCHC, trombosit sayısı, nötrofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı COVID-19 PCR pozitif grupta düşük, monosit yüzdesi yüksek bulunmuştur. BUN, CKD-EPI eGFR, aPTT, Cl COVID-19 PCR

pozitif grupta düşük; ALT, AST, D-dimer, ferritin, LDH, sedimentasyon, troponin I yüksektir. Lökosit, nötrofil, lenfosit sayısında azalma, monosit yüzdesinde artma COVID-19 tanısı için anlamlıdır.

Sonuç: Çalışmamızda sağlık çalışanlarında ROC analizi ile yalnızca hemogram parametreleri kullanılarak tanıda kolaylık sağlayacak sonuçlar elde edilmiştir ve bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçların bu konuda yapılacak daha sonraki çalışmalara yol gösterici olacağı kanaatindeyiz. COVID-19 tanısı açısından laboratuvar değerleri PCR ve klinik araçların yanında kullanılmaya devam edilmelidir. Daha kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olmaları nedeniyle bu parametrelerin tanısal katkılarının incelenmeleri önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Hemogram, Biyokimya, PCR, Rutin laboratuvar tetkikleri, Laboratuvar teşhisi, SARS-CoV-2

8. ABSTRACT

The Evaluation of the Routine Laboratory Test Results in Health Care Personnel Working at Akdeniz University Hospital with Symptoms or Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) According to the COVID-19 PCR Test Results

Aim: In this study, it is aimed to compare the PCR results with the blood tests of all healthcare professionals who applied to Akdeniz University Hospital Family Medicine Department with the suspicion of COVID-19 infection, whose routine blood tests and simultaneous nasopharyngeal and oropharyngeal swabs, and to investigate the contribution of the results to the diagnosis of COVID-19.

Material and Method: This research is a cross-sectional retrospective study in which the laboratory and PCR test results of 1041 personnel working at Akdeniz University were examined. The analysis is performed by SPSS 25.0 and the significance value is determined as 0,05. T-test is used to analyze the COVID-19 PCR positive and negative group measurements of participants. Chi-square test is performed to examine the differences in reference intervals according to the groups. ROC (Receiver-Operating Characteristic) analysis is used to evaluate the cut-off point and consistency of the measurements which found to be significant according to the COVID-19 PCR positivity status. AUROC (Area Under The Receiver Operating Characteristic) values are calculated in order to compare the ROC areas. Binary Logistic Regression analysis is applied to determine the risk factors of COVID-19 PCR positivity. In logistic regression analysis, risk factor and lower and upper limit values are calculated.

Findings: The %30,6 of participants are male and %69,4 of them are female. The mean age of participants is $34,78 \pm 8,74$. %78,5 of participants' COVID-19 PCR test result is negative and %21,5 of them is positive. The positivity rate is higher in male group ($p=0,03$) and older group ($p=0,04$). Leukocyte count, MCHC, platelet count, neutrophil percent, eosinophil percent, basophil percent, neutrophil count, lymphocyte count, eosinophil count, basophil count are low in the COVID-19 PCR positive group, while monocytes percent is

high. BUN, CKD-EPI eGFR, aPTT, Cl were low in the COVID-19 PCR positive group; while ALT, AST, D-dimer, ferritin, LDH, sedimentation, troponin I are high. A decrease in the count of leukocytes, neutrophils, lymphocytes and an increase in the percentage of monocytes are significant for the diagnosis of COVID-19.

Result: The results that will facilitate diagnosis were obtained by using only hemogram parameters with ROC analysis in healthcare personnels in the study. We deeply believe in that this study will guide the next studies in the future. The laboratory results should continue to be used alongside PCR and clinical tools for the diagnosis of COVID-19. It is important to consider the diagnostic contributions of these parameters because they are more accessible and applicable.

Keywords: COVID-19, Hemogram, Biochemistry, PCR, Routine Laboratory Tests, Laboratory Diagnosis, SARS-CoV-2

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Pneumonia of unknown cause - China. Disease outbreak news. Erişim: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/> Erişim tarihi: 3 Nisan 2021
2. World Health Organization. Novel coronavirus - China. Disease outbreak news. Erişim: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> Erişim tarihi: 3 Nisan 2021
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology. 2020; 5(4): 536-544.
4. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 51. Erişim: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 Erişim Tarihi: 4 Nisan 2021
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Erişim: <https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi: 9 Temmuz 2021
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html> Erişim Tarihi: 13 Mayıs 2021
7. World Health Organization. Coronavirus Symptoms. Erişim: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 Erişim Tarihi: 6 Nisan 2021
8. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVID-19. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> Erişim Tarihi: 6 Nisan 2021
9. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Testing Overview. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html> Erişim Tarihi: Nisan 2021
10. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler,

bilgiler/epidemiyojivetanipdf.pdf Erişim Tarihi: 8 Nisan 2021

11. Karimian M, Jamshidbeig A, Badfar G, Azami M. Laboratory findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020.
12. Carpenter CR, Mudd PA, West CP, Wilber E, Wilber ST. Diagnosing COVID-19 in the emergency department: a scoping review of clinical examinations, laboratory tests, imaging accuracy, and biases. Academic Emergency Medicine. 2020; 27(8): 653-670.
13. Castro VM, McCoy TH, Perlis RH. Laboratory findings associated with severe illness and mortality among hospitalized individuals with coronavirus disease 2019 in Eastern Massachusetts. JAMA network open. 2020;3(10):e2023934.
14. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2020; 80(6): 441-447.
15. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019—frequently asked questions. Clinical Infectious Diseases. 2020;71(11):2996-3001.
16. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C ve ark. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020.
17. Wertheim JO, Chu DK, Peiris JS, Kosakovsky Pond SL, Poon LL. A case for the ancient origin of coronaviruses. J Virol. 2013; 87:7039-7045.
18. Fabricant J. The early history of infectious bronchitis. Avian diseases. 1998; 42(4): 648-650.
19. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. J Gen Virol. 1967; 1:175–178

20. Jaiswal NK, Saxena SK. In: Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Classical Coronaviruses. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Singapore: Springer. 2020: 141-150.
21. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1966; 121(1): 190-193.
22. McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in suckling-mouse brain of " IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1967;58(6): 2268.
23. McIntosh K, Dees JH. Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1967; 57(4): 933.
24. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, Dowdle WR, Hofstad MS, McIntosh K ve ark. Coronavirüs. Interviroloji. 1975; 5 (1-2): 76.
25. Monto AS, Cowling BJ, Peiris JM. Coronaviruses. In Viral infections of humans. Kaslow RA, Stanberry LR, Duc JWL, editors. Boston: Springer;2014.p.199-223.
26. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S ve ark. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. New England journal of medicine. 2003; 348(20): 1953-1966.
27. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL ve ark. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science. 2003; 302(5643): 276-278.
28. Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, Wong BH ve ark. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005; 102(39): 14040-14045.
29. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH ve ark. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. Science. 2005; 310(5748): 676-679

30. Centers for Disease Control and Prevention. SARS basics fact sheet. Erişim: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars.html> Erişim Tarihi: 15 Haziran 2021
31. World Health Organization. SARS overview. Erişim: https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1 Erişim Tarihi: 15 Haziran 2021
32. Centers for Disease Control and Prevention. About Severe acute respiratory syndrome. Erişim: <https://www.cdc.gov/sars/about/index.html> Erişim Tarihi: 10 Haziran 2021
33. Hoek LVD, Pyrc K, Jebbink MF, Oost WV, Berkhout RJ, Wolthers KC ve ark. Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*. 2004; 10(4): 368-373.
34. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, Jong JCD, Simon JH ve ark. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101(16): 6212-6216.
35. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y ve ark. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology*. 2005; 79(2): 884-895.
36. Robinson C, Loeffelholz MJ, Pinsky MA. Respiratory Pathogens. In: Loeffelholz M, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA, editors. *Clinical Virology Manual*. 5th ed. Washington, DC: ASM Books; 2016. p.258-264.
37. Groot RJD, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L ve ark. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *Journal of virology*. 2013; 87(14): 7790.
38. Centers for Disease Control and Prevention. MERS symptoms and complications. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/symptoms.html> Erişim Tarihi: 12 Haziran 2021
39. World Health Organization. MERS symptoms. Erişim: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_2 Erişim Tarihi: 8 Haziran 2021

40. World Health Organization. MERS overview. Erişim: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1 Erişim Tarihi: 8 Haziran 2021
41. World Health Organization. MERS situation update. Erişim: <https://applications.emro.who.int/docs/EMROPub-MERS-SEP-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1> Erişim Tarihi: 9 Haziran 2021
42. Centers for Disease Control and Prevention. About MERS. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/index.html> Erişim Tarihi: 10 Haziran 2021
43. World Health Organization. Disease outbreak news. MERS - Saudi Arabia. Erişim: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON317> Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2021
44. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN ve ark. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alpha coronavirus and Beta coronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gamma coronavirus and Delta coronavirus. J. Virol. 2012;86(7):3995-4008.
45. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of medical virology. 2020; 92(4): 418-423.
46. Ak F, Ak G, Akbulut İM, Akdoğan MP, Akın A, Akpınar Ç ve ark. Erişim: http://hastane.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/125/2021/04/COVID_19-2-2.pdf Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2021
47. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J ve ark. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24:490-502.
48. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J ve ark. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England journal of medicine. 2020; 382: 727-733.

49. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Hu Y ve ark. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *BioRxiv* 2020.
50. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, Kang CK, Choe PG, Kim JY ve ark. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2020; 35(7): 84.
51. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W ve ark. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020; 12(4): 372.
52. Wu A, Peng Y, Huang B, Xiao D, Xianyue W, Niu P ve ark. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(3): 325-328.
53. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S ve ark. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections*. 2020; 9(1): 221-236.
54. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H ve ark. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395:5 65–574.
55. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J ve ark. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:727-733
56. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC ve ark. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020; 583: 282-285.
57. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W ve ark. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270-273.
58. Zhou H, Ji J, Chen X, Bi Y, Li J, Wang Q ve ark. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. *Cell*. 2021; 29(7): 1031-1033.

59. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ ve ark. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan pangolins. *BioRxiv*.
60. Wong MC, Cregeen SJJ, Ajami NJ, Petrosino JF. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *BioRxiv*. 2020.
61. Frutos R, Serra-Cobo J, Chen T, Devaux CA. COVID-19: Time to exonerate the pangolin from the transmission of SARS-CoV-2 to humans. *Infect Genet Evol*. 2020;84:104493.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Etymologia: Sunda Pangolin. Erişim: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/7/et-2707_article Erişim Tarihi: 28 Haziran 2021
63. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA ve ark. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450-454.
64. Hoffmann M, Pöhlmann S, Weber HK, Schroeder S, Krüger N, Herrler T ve ark. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
65. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(4): 586–590.
66. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARSCoV-2 Transcriptome. *Cell*. 2020; 181(4): 914-921.
67. Alanagreh LA, Alzoughool F, Atoum M. The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens*. 2020; 9(5): 331.
68. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Erişim: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2021

69. World Health Organization. WHO announces simple easy to say laels for SARS-CoV-2 variants of interest and concern. Erişim: <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern> Erişim Tarihi: 28 Haziran 2021
70. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. Erişim: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---6-july-2021> Erişim Tarihi: 7 Temmuz 2021
71. Anadolu Ajansı. Türkiyenin koronavirüsle mücadelesinde son 24 saatte yaşananlar. Erişim: <https://www.aa.com.tr/tr/gundem/turkiyenin-koronavirusle-mucadelesinde-son-24-saatte-yasananlar/2289318> Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2021
72. World Health Organization. Novel coronavirus - Thailand. Disease outbreak news. Erişim: <https://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand/en/> Erişim tarihi: 5 Nisan 2021
73. World Health Organization. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report. Erişim: [who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2) Erişim Tarihi: 30 Nisan 2021
74. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genel koronavirüs tablosu. Erişim: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> Erişim Tarihi: 9 Temmuz 2021
75. World Health Organization. COVID-19 dashboard data table. Erişim: <https://covid19.who.int/table> Erişim Tarihi: 9 Temmuz 2021
76. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y ve ark. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020; 382:1199-1207.
77. Centers for Disease Control and Prevention. Risk for COVID-19 infection, hospitalization and death by age group. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html> Erişim Tarihi: 25 Haziran 2021

78. Centers for Disease Control and Prevention. How COVID-19 spreads. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html> Erişim Tarihi: 17 Haziran 2021
79. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X ve ark. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerging microbes & infections*. 2020; 9(1): 469-473.
80. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G ve ark. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*. 2020; 323(18): 1843-1844.
81. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P ve ark. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Annals of internal medicine*. 2020; 173(3): 242-243.
82. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA network open*. 2020; 3(5): e208292-e208292.
83. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Erişim: <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> Erişim Tarihi: 28 Haziran 2021
84. Centers for Disease Control and Prevention. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html> Erişim Tarihi: 20 Haziran 2021
85. Doremalen NV, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN ve ark. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
86. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z ve ark. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging infectious diseases*. 2020; 26(7): 1628.
87. Centers for Disease Control and Prevention. High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice. Erişim:

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6919e6.htm?fbclid=IwAR1rGtDXh1Hd9ltZKlVcGeM9o9IEhuFTPElzfKq7h2SulBk6xY79eaaGGI>

Erişim Tarihi: 10 Haziran 2021

88. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z ve ark. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. *JAMA internal medicine*. 2020; 180(12): 1665-1671.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding and caring for newborns if you have COVID-19. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html> Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2021
90. He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X ve ark. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*. 2020; 26(5): 672-675.
91. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed COVID-19. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2021
92. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical care quick reference for COVID-19. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care-quick-reference.html> Erişim Tarihi: 25 Haziran 2021
93. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVID-19. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> Erişim Tarihi: 3 Mayıs 2021
94. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L ve ark. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(15): 889-890.
95. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2021; 174(5): 655-662.
96. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, clinical spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Erişim:

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2021

97. Wu Z, McGoogan J M. Outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA. 2020; 323(10.10): 1001.
98. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) antisitokin, antiinflamatuvar tedaviler, koag¼lopati y¼netimi. Erişim: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf> Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2021
99. Cennimo DJ, Bergman SJ, Olsen KM, Miller MM, Bronze MS editors (ed.), Windle ML (ed.) ve ark. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) clinical presentation, complications. Medscape. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-clinical#b3> Erişim Tarihi: 28 Haziran 2021
100. Centers for Disease Control and Prevention. People with medical conditions. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> Erişim Tarihi: 25 Haziran 2021
101. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html> Erişim Tarihi: 20 Haziran 2021
102. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> Erişim Tarihi: 25 Haziran 2021
103. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adults (MIS-A). Erişim :<https://www.cdc.gov/mis/about.html> Erişim Tarihi: 10 Haziran 2021

104. Centers for Disease Control and Prevention. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. Erişim: <https://www.cdc.gov/mis/cases/index.html> Erişim Tarihi: 28 Haziran 2021
105. European Centre for Disease Prevention and Control. Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2. Erişim: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing> Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2021
106. Cennimo DJ, Bergman SJ, Olsen KM, Miller MM, Bronze MS (ed.), Windle ML (ed.) ve ark. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) workup, laboratory studies. Medscape. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-workup#c2> Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2021
107. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Testing Overview. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html> Erişim Tarihi: 10 Mayıs 2021
108. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html> Erişim Tarihi: 15 Mayıs 2021
109. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> Erişim Tarihi: 15 Mayıs 2021
110. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html> Erişim Tarihi: 1 Haziran 2021
111. Long DR, Gombar S, Hogan CA, Greninger AL, Shah VOR, Cahn CB ve ark. Occurrence and timing of subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR positivity among initially negative patients. Clinical Infectious Diseases. 2020; 2(72):323-326.

112. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. Science translational medicine. 2020; 12(546).
113. Caliento AM, Hanson KE, Hirsch MS (ed.), Bloom A (ed.). COVID-19: diagnosis. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?topicRef=126981&source=related_link#H3507694199 Erişim Tarihi: 15 Haziran 2021
114. Celkan TT. What does a hemogram say to us? Turkish Archives of Pediatrics. 2020;55(2): 103.
115. Roberts K, Alberts B, Johnson A, Walter P, Raff M, Lewis J. Renewal by Multipotent Stem Cells: Blood Cell Formation New York: Garland Science. 2002.
116. George TI, Uhl L (ed.), Tirnauer JS (ed.). Automated hematology instrumentation. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/automated-hematology-instrumentation?search=pdw%20&source=search_result&selectedTitle=1~1&usage_type=default&display_rank=1#H347283465
117. Aksungar FB, Arslan FD, Avcı E, Aykal G, Coşkun C, Çınaroğlu İ ve ark. Tıbbi Laboratuvarlarda Kan Sayımı Kılavuzu: Preanalitik Değişkenlerin Etkisi. Ankara. 2020. Erişim: <http://www.turkbiyokimyadernegi.org.tr/upload/48/Dosyalar/tmp/T%C4%B1bbiLaboratuvarlardaKanSay%C4%B1m%C4%B1K%C4%B1lavuzu.pdf> Erişim Tarihi: 15 Haziran 2021
118. Curry CV and Staros EB (ed.). Red Cell Distribution Width (RDW) Test. Medscape. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/2098635-overview#showall> Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2021
119. Arnold DM, Çukur A, Leung LKL (ed.) Tirnauer JS (ed.) Kunins L (ed.). Diagnostic approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-with-unexplained-thrombocytopenia?search=n%C3%B6tropeni&topicRef=90654&source=see_link#H1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021
120. Takeuchi H, Abe M, Takumi Y, Hashimoto T, Kobayashi R, Osoegawa A ve ark. The prognostic impact of the platelet distribution width-to-platelet

- count ratio in patients with breast cancer. PloS one. 2017; 12(12): e0189166.
121. Berliner N, Newburger P (ed.), Rosmarin AG (ed.). Approach to the adult with pancytopenia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-pancytopenia?search=pansitopeni&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2021
 122. Berliner N, Newburger P (ed.), Rosmarin AG (ed.). Approach to the adult with unexplained neutropenia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained-neutropenia?search=n%C3%B6tropeni&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 30 Haziran 2021
 123. Davids MS, Newburger P (ed.), Rosmarin AG (ed.). Approach to the adult with lymphocytosis or lymphocytopenia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-lymphocytosis-or-lymphocytopenia?search=lenfositipeni&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H330925166 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021
 124. Johnston RB, Marsh R (ed.), Feldweg AM (ed.). An overview of the innate immune system. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-the-innate-immune-system?search=eozinofil&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H9421192 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021
 125. Weller PF, Klion AD, Mahoney DH (ed.), Newburger P(ed.), Rosmarin AG(ed.), Feldweg AM(ed.). Eosinophil biology and causes of eosinophilia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/eosinophil-biology-and-causes-of-eosinophilia?search=1%C3%B6kosit&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H17149701 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021
 126. Kushner I, Furst DE (ed.) Romain PL (ed.). Acute phase reactants. Uptodate. Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/acute-phase->

reactants?search=inflamatuvar%20markerlar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

127. Bacon BR, Kwiatkowski JL, Mentzer WC (ed.), Means RT (ed.), Tirnauer JS (ed.), Kunins L (ed.). Approach to the patient with suspected iron overload. Uptodate. Erişim: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-suspected-iron-](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-suspected-iron-overload?search=ferritin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

[overload?search=ferritin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-suspected-iron-overload?search=ferritin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

128. Jaffe AS, Morrow DA, Kaski JC (ed.), Dardas TF (ed.). Troponin testing: Clinical use. Uptodate. Erişim:

https://www.uptodate.com/contents/troponin-testing-clinical-use?search=troponin%20%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

129. Inker LA, Perrone RD, Sterns RH (ed.), Forman JP (ed.). Assessment of kidney function. Uptodate. Erişim:

https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=renal%20fonksiyon%20testler&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

130. Doğan Y. Kronik böbrek hastalığı konusunda tıbbi laboratuvar hizmetine yönelik kısa kılavuz. Ankara. 2015. Erişim:

<http://www.turkbiyokimyadernegi.org.tr/upload/48/Dosyalar/tmp/201837131635.pdf> Erişim Tarihi: 7 Temmuz 2021

131. Parker P. Complete electrolytes panel interpretation guide. 2016. Erişim: https://www.idexx.nl/files/english_comp_electrolytes_mdb-analytes.pdf

Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021

132. Friedman LS, Chopra S (ed.), Grover S (ed.). Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate. Erişim:

https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests?search=karaci%C4%9Fer%20fonksiyon%20testleri&source=search_re

- sult&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021
133. Zehnder JL, Leung LLK (ed.), Tirnauer JS (ed.). Clinical use of coagulation tests. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests?search=koag%C3%BClasyon%20testleri&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021
134. Aksungar FB, Arslan FD, Avcı E, Aykal G, Coşkun C, Çınaroğlu İ ve ark. Koagülasyon Testlerinde Preanalitik Evre Kılavuzu. Ankara. 2020. Erişim: <http://www.turkbiyokimyadernegi.org.tr/upload/48/Dosyalar/tmp/Koag%C3%BClasyon.pdf> Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021
135. McIntosh K, Hirsch MS (ed.), Bloom A (ed.). COVID-19: Clinical features. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?sectionName=IMAGING%20FINDINGS&topicRef=128404&anchor=H1943793433&source=see_link#H1108316726 Erişim Tarihi: 6 Temmuz 2021
136. Cuker A, Peyvandi F, Leung LLK (ed.), Tirnauer JS (ed.). COVID-19: Hypercoagulability. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulability?sectionName=Coagulation%20abnormalities&topicRef=128323&anchor=H3003851766&source=see_link#H643779615 Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021
137. Cennimo DJ, Bergman SJ, Olsen KM, Miller MM, Bronze MS (ed.), Windle ML (ed.) ve ark. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) workup, CT scanning. Medscape. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-workup#c8> Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021
138. Cennimo DJ, Bergman SJ, Olsen KM, Miller MM, Bronze MS (ed.), Windle ML (ed.) ve ark. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) workup, chest radiography. Medscape. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-workup#c9> Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2021

139. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, clinical management summary. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/> Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2021
140. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) erişkin hasta tedavisi. Erişim: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavipdf.pdf> Erişim Tarihi: 10 Mayıs 2021
141. Cennimo DJ, Bergman SJ, Olsen KM, Miller MM, Bronze MS (ed.), Windle ML (ed.) ve ark. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment & Management, Approach Considerations. Medscape. Erişim: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-treatment> Erişim Tarihi: 25 Haziran 2021
142. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, therapies. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/> Erişim Tarihi: 25 Haziran 2021
143. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, general management of nonhospitalized patients with acute COVID-19. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-patients--general-management/> Erişim Tarihi: 25 Haziran 2021
144. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/> Erişim Tarihi: 26 Haziran 2021
145. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/> Erişim Tarihi: 26 Haziran 2021

146. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/> Erişim Tarihi: 26 Haziran 2021
147. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Pharmacologic Interventions. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/critical-care/pharmacologic-interventions/> Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
148. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Considerations for Certain Concomitant Medications in Patients With COVID-19. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/concomitant-medications/> Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
149. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Supplements. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/supplements/summary-recommendations/> Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
150. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Special Considerations in Pregnancy. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/pregnancy/> Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
151. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Special Considerations in Children. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/children/> Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
152. Centers for Disease Control and Prevention. How to Protect Yourself & Others. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html> Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2021
153. American Academy of Ophthalmology. Eye Care During COVID-19: Masks, Vaccines and Procedures. Erişim: <https://www.aao.org/eye->

- health/tips-prevention/coronavirus-covid19-eye-infection-pinkeye Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2021
154. Centers for Disease Control and Prevention. Hand Hygiene Recommendations. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/hand-hygiene.html> Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2021
155. Centers for Disease Control and Prevention. Cleaning and Disinfecting Your Home. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/disinfecting-your-home.html> Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2021
156. United States Environmental Protection Agency. List N Tool: COVID-19 Disinfectants. Erişim: <https://cfpub.epa.gov/wizards/disinfectants/> Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2021
157. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, Prevention and Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/> Erişim Tarihi: 2 Temmuz 2021
158. Centers for Disease Control and Prevention. When You've Been Fully Vaccinated. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html> Erişim Tarihi: 5 Temmuz 2021
159. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Erişim: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Erişim Tarihi: 9 Temmuz 2021
160. World Health Organization. COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated. Erişim: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice> . Erişim Tarihi: 9 Temmuz 2021
161. Anadolu Ajansı. Cuma gününden itibaren 18 yaşından gün almış herkesin aşı randevusu açılacak. Erişim: <https://www.aa.com.tr/tr/gundem/cuma-gununden- itibaren-18-yasindan-gun-almis-herkesin-asi-randevusu-acilacak/2283264> Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
162. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. COVID-19 mRNA aşısı (BNT162b2) uygulama kuralları. Erişim: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/Eklenti/40481/0/covid->

- 19mrnaasisibnt162b2uygulamakurallarikitapcikpdf.pdf?_tag1=B347DC836E3A35A539CBAB6C69257C628F05B52A Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
163. World Health Organization. The Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 vaccine: What you need to know. Erişim: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine>. Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
164. Centers for Disease Control and Prevention. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Overview and Safety. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html> . Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021
165. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME ve ark. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention. United States. 2021. Erişim: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.htm> Erişim Tarihi: 9 Temmuz 2021
166. World Health Organization. COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS): updated guidance regarding myocarditis and pericarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines. Erişim: <https://www.who.int/news/item/09-07-2021-gacvs-guidance-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines> Erişim Tarihi: 9 Temmuz 2021
167. World Health Organization. COVID-19 vaccines. Erişim: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> Erişim Tarihi: 9 Temmuz 2021
168. Ambrosino I, Barbagelata E, Ortona E, Ruggieri A, Massiah G, Giannico OV ve ark. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. Monaldi Archives for Chest Disease. 2020;90(2): 318-324.
169. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM ve ark. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. Frontiers in public health 2020; 8: 152.

170. Gebhard C, Zagrosek VR, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of sex differences*. 2020; 11: 1-13.
171. Bassi F, Arbia G, Falorsi PD. Observed and estimated prevalence of Covid-19 in Italy: How to estimate the total cases from medical swabs data. *Science of The Total Environment*. 2021; 764: 142799.
172. Kalantari H, Tabrizi AHH, Foroohi F. Determination of COVID-19 prevalence with regards to age range of patients referring to the hospitals located in western Tehran, Iran. *Gene reports*. 2020; 21: 100910.
173. Jakhmola S, Baral B, Jha HC. A comparative analysis of COVID-19 outbreak on age groups and both the sexes of population from India and other countries. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2021; 15(03): 333-341.
174. Nava VO, Maleki I, Ahmadi A, Moosazadeh M, Omran AH, Roozbeh F ve ark. Evaluation of hepatic enzymes changes and association with prognosis in COVID-19 patients. *Hepatitis Monthly*. 2020; 20(4): e103179.
175. Serinsöz S, Demir C. Common clinical manifestations and the Thorax CT features of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) by stages. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology*. 2020; 5 (2): 63-72.
176. Chan SS, Christopher D, Tan GB, Chong VC, Fan BE, Lin CY ve ark. Peripheral lymphocyte subset alterations in COVID-19 patients. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020.
177. Kurt NG. "COVID-19 and Other Viral Pneumonias" . *Dicle Tıp Dergisi*. 2021; 48: 40-46.
178. Mardani R, Vasmehjani AA, Zali F, Gholami A, Nasab SDM, Kaghazian H ve ark. Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Archives of academic emergency medicine*. 2020; 8(1): e43.
179. Dai W, Ke PF, Li ZZ, Zhuang QZ, Huang W, Wang Y ve ark. Establishing classifiers with clinical laboratory indicators to distinguish COVID-19 from community-acquired pneumonia: retrospective cohort study. *Journal of Medical Internet Research*. 2021; 23(2): e23390.

180. Shahri MK, Niazkar HR, Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: a puzzle with many missing pieces. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021; 43(2): 160-168.
181. Avila E, Kahmann A, Alho C, Dorn M. Hemogram data as a tool for decision-making in COVID-19 management: applications to resource scarcity scenarios. *PeerJ*. 2020; 8: e9482.
182. Şeyhanlı ES, Yasak İH. Diagnostic Value of Platelet Mass Index, Plt/Mpv Ratio and Other Hemogram Parameters in Covid-19 Patients Who Presented to Emergency Department. *Konuralp Medical Journal*. 2021; 13(1) : 101-107.
183. Altınsoy HB, Çalışkan E, Şahin İE, Naldemir İ, Karadağ M, Boğan M. Acil Pandemi Polikliniğine Başvuran ve COVID-19 Şüphesiyle Değerlendirilen Hastaların Retrospektif Analizi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021; 11(2): 171-175.
184. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J ve ark. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family medicine and community health*. 2020; 8(2): e000406.
185. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology*. 2020; 99(6): 1205-1208.
186. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. *SN comprehensive clinical medicine*. 2020; 2: 2048-2058.
187. Coates TD, Newburger P (ed.), Rosmarin AG (ed.). Infectious causes of neutropenia. Uptodate. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/infectious-causes-of-neutropenia?search=wbc%20parameters%20definition&topicRef=90654&source=see_link#H1361790561 Erişim Tarihi: 30 Haziran 2021
188. Berliner N, Newburger P (ed.), Rosmarin AG (ed.). Approach to the adult with unexplained neutropenia. Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained->

neutropenia?search=wbc%20parameters%20definition&topicRef=4430&source=see_link#H1006826 Erişim Tarihi: 30 Haziran 2021

189. Mank VMF, Mank J, Ogle J, Roberts J. Delayed, transient and self-resolving neutropenia following COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Reports CP*.2021; 14(5): e242596.
190. Pereira PL, Iturrate I, Cámara RDL, Cardeñoso L, Alegre A, Aguado B. Can COVID-19 cause severe neutropenia? *Clinical Case Reports*.2020; 8(12): 3349-3351.
191. Devi YM, Sehrawat A, Panda PK, Nath UK. Febrile neutropenia due to COVID-19 in an immunocompetent patient. *BMJ Case Reports CP*. 2021; 14(4): e242683.
192. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*. 2020; 225: 31-32.
193. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2020; 120(8): 504-508.
194. Sayit AT, Elmali M, Deveci A, Gedikli O. Relationship between acute phase reactants and prognosis in patients with or without COVID-19 pneumonia. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2021; 63: e51.
195. Gedik M, Hakkoymaz H, Basan N. Evaluation of Patients Diagnosed with COVID-19. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi, COVID-19 Özel Sayı*. 2020; 13: 19-28.
196. Ugurlu E, Çetin N, Ufuk F, Yiğit N, Yavaş H, Kolak S ve ark. Retrospective comparison of the sociodemographic, clinical, radiological and laboratory findings of probable and definitive COVID-19 cases. *Pamukkale Tıp Dergisi*: 2020; 14 (3) : 706-716,
197. Kappert K, Jahić A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*. 2020; 25(8): 616-625.

198. Yun H, Sun Z, Wu J, Tang A, Hu M, Xiang Z. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 507: 94-97.
199. Wang Y, Fan Z, Wang S, Zhuang C. The diagnostic value of platelet distribution width in patients with mild COVID-19. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021; 35(4): e23703.
200. Jin X, Duan Y, Bao T, Gu J, Chen Y, Li Y ve ark. The values of coagulation function in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2020; 15(10): e0241329.
201. Pizzi R, Gini G, Caiano L, Castelli B, Dotan N, Magni F ve ark. Coagulation parameters and venous thromboembolism in patients with and without COVID-19 admitted to the Emergency Department for acute respiratory insufficiency. *Thrombosis research*. 2020; 196: 209-212.
202. Bauer W, Galtung N, Neuwinger N, Kaufner L, Langer E, Somasundaram R. A matter of caution: coagulation parameters in COVID-19 do not differ from patients with ruled-out SARS-CoV-2 infection in the emergency department. *TH Open*. 2021; 5(01): e43-e55.
203. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E ve ark. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(23): 2950-2973.
204. Christensen B, Favaloro EJ, Lippi G, Van Cott EM. Hematology laboratory abnormalities in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers. 2020; 46(07): 845-849.
205. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, Gerwen MV, Alsen M, Thibaud S ve ark. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thrombosis research*. 2020; 196: 99-105.
206. Bulos CC, Liu M, Auld SC, Gaddh M, Kempton CL, Sharifpour M ve ark. Trends and diagnostic value of D-dimer levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Medicine*. 2020; 99(46): e23186.

207. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*. 2020; 13(11): 1265-1275.
208. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Medicina clinica*. 2020; 155(4): 143-151.
209. Zhu W, Xie K, Lu H, Xu L, Zhou S, Fang S. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *Journal of medical virology*. 2020; 92(9): 1525-1532.
210. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X ve ark. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020; 50(3): 548-557.
211. Santotoribio JD, Jurado DN, Balsalobre EL. Evaluation of routine blood tests for diagnosis of suspected coronavirus disease 2019. *Clin Lab*. 2020; 66(9): 200522.
212. Lin J, Yan H, Chen H, He C, Lin C, He H ve ark. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021; 93(2): 934-944.
213. Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology*. 2021; 88(1): 14-26.
214. Sigaroodi AP, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2020; 510: 475.
215. Yang W, Cao Q, Qin LE, Wang X, Cheng Z, Pan A ve ark. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*. 2020; 80(4): 388-393.
216. Tomo S, Karli S, Dharmalingam K, Yadav D, Sharma P. The clinical laboratory: a key player in diagnosis and management of COVID-19. *EJIFCC*. 220; 31(4): 326.

217. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020; 58(7): 1095-1099.
218. Mardani R, Vasmehjani AA, Zali F, Gholami A, Nasab SDM, Kaghazian H. Laboratory parameters in detection of COVID19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020; 8(1): e43.
219. Nakanishi H, Suzuki M, Maeda H, Nakamura Y, Ikegami Y, Takenaka Y ve ark. Differential diagnosis of COVID-19: importance of measuring blood lymphocytes, serum electrolytes, and olfactory and taste functions. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2020; 252(2): 109-119.
220. Carvalho HD, Richard MC, Chouihed T, Goffinet N, Bastard QL, Freund Y ve ark. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case-control study. *Internal and Emergency Medicine*. 2021; 1-6.
221. Khouchlaa A, Bouyahya A. COVID-19 nephropathy; probable mechanisms of kidney failure. *Journal of Nephropathology*. 2020; 9(4): e35.
222. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K ve ark. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2021; 1-14.
223. Pourfridoni M, Abbasnia SM, Shafaei F, Razaviyan J, Soureshjani RH. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications. *BioMed Research International*. 2021; 2021.
224. Perrone MA, Spolaore F, Ammirabile M, Romeo F, Caciagli P, Ceriotti F ve ark. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19: A multicenter study. *IJC Heart & Vasculature*. 2021; 32: 100715.
225. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z ve ark. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020; 395(10229): 1054-1062.

226. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F ve ark. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*. 2020; 5(7): 802-810.
227. Çınar T, Hayıroğlu Mİ, Çiçek V, Kılıç Ş, Asal S, Doğan S ve ark. Prognostic significance of cardiac troponin level in Covid-19 patients without known cardiovascular risk factors. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020.
228. Scully EP, Schumock G, Fu M, Massaccesi G, Muschelli J, Betz J ve ark. Sex and gender differences in COVID testing, hospital admission, presentation, and drivers of severe outcomes in the DC/Maryland region. *medRxiv*. 2021.
229. Caten FT, Dias PG, Castro Í, Ogava RL, Giddaluru J, Silva JCS ve ark. In-depth analysis of laboratory parameters reveals the interplay between sex, age, and systemic inflammation in individuals with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 105: 579-587.
230. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y ve ark. COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *Journal of leukocyte biology*. 2020.
231. Lombardi A, Trombetta E, Cattaneo A, Castelli V, Palomba E, Tirone M ve ark. Early phases of COVID-19 are characterized by a reduction in lymphocyte populations and the presence of atypical monocytes. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 560330.
232. Qin S, Jiang Y, Wei X, Liu X, Guan J, Chen Y ve ark. Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients. *Human Immunology*. 2021; 82(3): 170-176.
233. Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamer A, Cinemre H. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020; 66: 746-751.
234. Banerjee A, Ray S, Vorselaars B, Kitson J, Mamalakis M, Weeks S ve ark. Use of machine learning and artificial intelligence to predict SARS-CoV-2

infection from full blood counts in a population. International immunopharmacology. 2020; 86: 106705.

235. Usul E, Şan İ, Bekgöz B, Şahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. Biomarkers in Medicine. 2020; 14(13): 1207-1215.



