



**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**COVID-19 PATOGENEZİ İLE HEMATOLOJİK
PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Feyza ATİŞ

**Danışman
Prof. Dr. Zihni Açar YAZICI**

**RİZE
2023**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Prof. Dr. Zihni Açar YAZICI danışmanlığında, Feyza ATİŞ tarafından hazırlanan *COVID-19 Patogenezi ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi* adlı bu tez çalışması, 29/08/2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/~~oy çokluğu~~yla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı, Adı SOYADI	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Zihni Açar YAZICI	
Üye	: Prof. Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ	
Üye	: Prof. Dr. Remziye NALÇACIOĞLU	

ETİK BEYAN

Tıbbi Mikrobiyoloji Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “COVID-19 Patogenezi ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabilecek bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

02/08/2023

(İmza)

Feyza ATİŞ

ÖN SÖZ

COVID-19 Patogenezi ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi adlı bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniveristesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

Bu çalışmayı yapma olanağı sağlayan yüksek lisans öğrenimim boyunca, tez aşamasında tam zamanlı bir işte çalışmama rağmen her an öneri ve paylaşımlarıyla yardımını esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Zihni Açar Yazıcı’ya ve pandemiye denk gelen ders dönemi boyunca bizlere her koşulda ders anlatan değerli bölüm hocalarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen başta canım aileme ve canım arkadaşlarıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

“Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: TOA-2022-1351” (“This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdogan University. Project Number: TOA-2022-1351”).

Feyza ATİŞ

2023 / RİZE

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN.....	II
ÖN SÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	2
1.1. Virüsler	2
1.2. Koronavirüsler	2
1.2.1. Yapısal Proteinler	4
1.2.2. Hafif Soğuk Algınlığı Yapan Koronavirüsler	4
1.2.3. Ağır Soğuk Algınlığı Yapan Koronavirüsler	5
1.2.4. SARS.....	6
1.2.5. MERS	7
1.3. Patogenez.....	7
1.3.1. Klinik Özellikler.....	7
1.3.2. Hücreye Giriş	8
1.3.3. Viral Gen Ekspresyonu	10
1.3.4. Konakçının Yanıtı	11
1.4. Tehdit Oluşturan Covid-19 Varyantları.....	12
1.5. Bulaş ve Epidemiyoloji	12
1.6. Tanı	14
1.6.1. Moleküler Testler	15
1.6.1.1. PCR	15
1.6.1.2. LAMP	16
1.6.2. CRISPR	16
1.6.3. Mikroarray Tabanlı Teknoloji.....	17

1.6.4. Serolojik Yöntemler	18
1.6.4.1. Antijen Testleri	18
1.6.4.2. Antikor Testleri	18
1.6.5. Biyosensör Bazlı Testler	19
1.6.6. Radyolojik Görüntüleme	19
1.7. Tedavi ve Korunma	20
1.8. Aşılar	21
2. MATERYAL VE METOT	22
2.1. Etik Kurul Onayı	22
2.2. Çalışma Grubu	22
2.2.1. Asemptomatik Hasta Grubu	22
2.2.2. Hafif Orta Seyirli Pnömonili Hasta Grubu	22
2.2.3. Ağır Pnömonili Hasta Grubu (Yoğun Bakım Ünitesinde Takip İhtiyacı Olan Hastalar)	23
2.3. Polimeraz – Zincir Reaksiyonu	23
2.4. Verilerin Toplanması	23
2.5. Anti RBD Antikorların Ölçülmesi	25
2.6. IgG, IgM Antikorların Ölçülmesi	26
2.7. İstatistiksel Yöntem	26
3. SONUÇ	27
4. TARTIŞMA	29
KAYNAKÇA	31
ETİK KURUL KARARI	40

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ana Bilim Dalı : Tıbbi Mikrobiyoloji
Tez Türü : Yüksek Lisans Tezi
Danışman : Prof. Dr. Zihni Açar YAZICI
Hazırlayan : Feyza ATİŞ
Yıl : 2023
Sayfa Sayısı : 40

ÖZET

COVID-19 PATOGENEZİ İLE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) yapabilen korona virüslerden birinin sebep olduğu COVID-19 hastalığı, ilk olarak Aralık 2019 tarihinde bildirildi ve hızlı bir şekilde pandemi oluşturdu. Literatürde hastalığın klinik seyrinin belirtisizlik ile ölüme varan bir yelpaze göstermesi, viral patojenez ile anti-viral direncin çok faktörlü olduğu bu proje tarafından da teyit edildi. Patojenle direkt ilişkisi olan en önemli parametrenin komorbidite olduğu, çalışmalar sonucunda görülmüştür. Bunun yanında SARS-CoV-2 korona virüsü enfeksiyonunun (COVID-19) patojenezi ile spike proteinine karşı oluşan antikorlar arasında ilişki olduğu 2020 yılının başından itibaren literatürde yer almaktadır. Anti-viral antikor yanıtının hastalıktan iyileşme ve koruması hastalardaki komorbidite ile ilişkili olarak değişiklik gösterir. Bu tezde hasta gruplarındaki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin, patojenezle olan ilişkileri incelendi. Ayrıca hastalığa karşı direnç ve direncin süresinin nötralizan epitoplara barındırdığı bilinen spike proteinine karşı oluşan anti-spike antikorlarıyla ilişkilendirildi. İnceleme yapılırken 84 hastayla çalışıldı. IgG ve IgM antikorları için Rapid Test, anti RBD antikorlar için ELISA yönteminden yararlanıldı. Çalışmanın sonucunda hastaların klinik kategorileriyle komorbidite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Anahtar Kelimeler: Antikor, SARS-CoV-2, Patojen, Nötralizasyon

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Medical Microbiology
Thesis Type : Master Thesis
Supervisor : Prof. Zihni Acar YAZICI
Author : Feyza ATİŞ
Year : 2023
Pages : 40

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN COVID-19 PATHOGENESIS AND HEMATOLOGIC PARAMETERS

COVID-19, one of the corona viruses capable of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), was first reported in December 2019 and quickly created a pandemic. The fact that the clinical course of the disease ranges from asymptomatic to death in the literature and that viral pathogenesis and anti-viral resistance are multifactorial was confirmed by this project. Studies have shown that the most important parameter directly related to the pathogenesis is comorbidity. In addition, there is a relationship between the pathogenesis of SARS-CoV-2 corona virus (COVID-19) infection and antibodies against the spike protein. Recovery and maintenance of anti-viral antibody response varies with comorbidity in patients. It has also been shown that there is an association between antibodies against the spike protein known to harbor neutralizing epitopes for disease resistance and duration of disease. In this thesis, the relationship between hematological parameters and viral pathogenesis in patient groups was examined. For this project, 84 patients were studied. Rapid Test was used for IgG and IgM antibody detection, ELISA method was used for anti RBD antibodies. As a result of the study, a statistically significant relationship was found between the clinical categories of the patients and comorbidity.

Keywords: Antibody, SARS-CoV-2, Pathogenesis, Neutralisation

KISALTMALAR

ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme-2
ADE	: Adverse Drug Event
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
BAL	: Bronchoalveolar lavage
BT	: Bilgisayar Tomografisi
CD	: Binding Domain/ Yüzey Farklılaşma Antijenleri (Bağlayıcı Alan)
CDC	: Centers for Disease Control
CDCC	: Complementary Dependent Cell Cytotoxicity
cDNA	: Complementer/ Tamamlayıcı DNA
CEACAM1	: Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1
COVID-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı
CRISPR	: Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats
DAMP	: Molecular Patterns Associated with Damage
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assays
FDA	: Food and Drug Administration
HCov	: Human Coronavirus
HCQ	: Hidroksiklorokin
IFN	: İnterferon
IgA	: İmmünoglobulin A
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
IL	: İnterlökin
LAMP	: Loop Mediated Isothermal Amplification
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome Associated with Coronavirus
MIS-C	: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
mRNA	: Messenger RNA/ Mesajcı RNA
MPV	: Mean Platelet Volume

Nsp	: Nonstructural protein/ Yapısal olmayan protein
ORF	: Open Reading Frame/ Açık Okuma Kalıbı
PAMP	: Pathogen-Associated Molecules Patterns
RAS	: Reticular Activating System
RBD	: Receptor Binding Domain/ Reseptör Bağlama Alanı
RDW	: Red Cell Distribution Width/ Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SpO2	: Kan Oksijen Doygunluğu
S-RBD	: Anti-S pike Protein Receptor-Binding Domain
TLR	: Toll-Like Receptors/ Toll Benzeri Reseptörler
TMPRSS2	: Transmembrane Protease Serine 2/ Transmembran Proteaz Serin 2
TNF	: Tumor Necrosis Factor/ Tümör Nekroz Faktörü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Nötralizan Antikor Düzeyi İlk Kan Değerlerinde Negatif veya Ara Değer Olup İkinci Kanında Yüksek Düzeye Çıkan 21 Hastanın Laboratuvar Değerleri	28
---	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnsan Koronavirüslerinde Sınıflandırma	3
Şekil 2. Koronavirüse Ait Şematik Yapı	3
Şekil 3. MERS-CoV, SARS-CoV Ve SARS-CoV-2 Genomları Yapısı	6
Şekil 4. SARS-CoV-2'nin Replikasyonu	10
Şekil 5. Covid-19 Bulaş Şeması	14
Şekil 6. SARS-CoV-2'nin Tespitinde Kullanılan Crispr-Cas Çeşitleri	17
Şekil 7. BT'de Buzlu Cam Sahaları	20
Şekil 8. Numunelerin Alikotlanması	24
Şekil 9. Numunelerin -80 °C'de Saklanması	25

GİRİŞ

“COVID-19 Patogenezi ile Hematolojik Parametlerin İlişkisi” adlı bu tez çalışmasındaki genel bilgiler kısmında ilk olarak virüsler ele alındı. Koronavirüslerden bahsedilirken yapısal proteinlerine, ağır ve hafif soğuk algınlığı yapan koronavirüslere SARS ve MERS’e değinildi. SARS-CoV-2’nin patogenezinde klinik özelliklerden, hücreye girişten, viral gen ekspresyonundan ve bunun sonucunda gelişen konakçı yanıtı incelendi. Tehdit oluşturan Covid-19 varyantları, bulaş ve epidemiyoloji, tanı, tedavi ve korunma ile birlikte aşılar da değinildi. Bahsedilen tezin amacına uygun açıklamalara ve araştırmalara yer verildi.

Tezin amacı kapsamında COVID-19 ile enfekte olan hastaların klinik kategorileriyle komorbidite arasındaki ilişki araştırıldı.

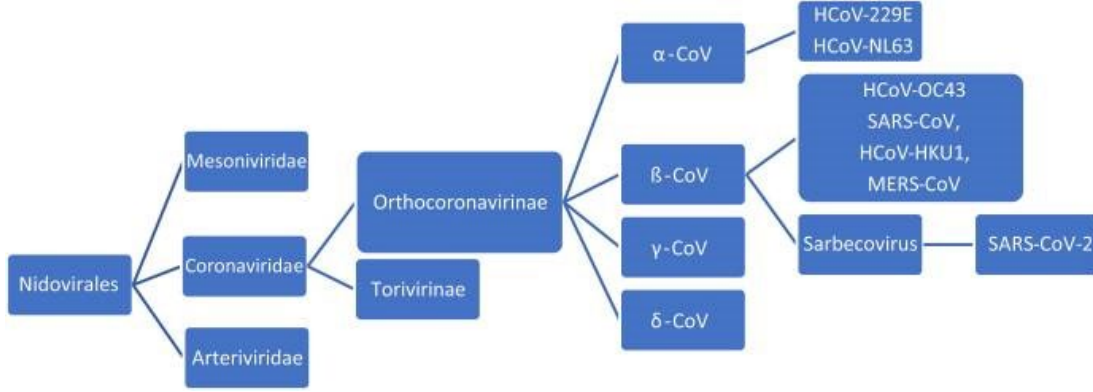
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Virüsler

Virüsler canlı hücrelerde çoğalan submikroskopik enfeksiyon ajanlarıdır. Hayvan, bitki, bakteri ve arkea dahil her türlü organizmayı enfekte edebilme yetenekleri vardır. Virüsler, genetik materyale sahip olmaları, çoğalabildikleri ve doğal seçilim yoluyla evrildikleri için yaşam formu olarak kabul edildikleri durumlar mevcuttur. Genleri vardır ancak hücresel yapıları yoktur. Bu sebeple canlılar kategorisinde bulunmazlar. Virüslerin genellikle 20 ila 350 nanometre arasında bir çapları vardır. İncelenirken elektron mikroskobu kullanılır. RNA veya DNA molekülünden meydana gelirler ve genomlarını çevreleyen koruyucu protein kılıf olan kapsitleri vardır. Virüs DNA molekülü içeriyorsa DNA virüsü, RNA molekülü içeriyorsa RNA virüsü olarak adlandırılır. Virüslerin çoğu RNA genomuna sahiptir. (Şahin ve Demir, 2020) yapılan ilk çalışmalarda virüsler konukçu seçimine göre gruplara ayrılmışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda genetik materyal çeşidi, virüse ait simetrik yapı, zarflı yapının varlığı, parçacık çapı, yapısal ağırlığı ve parçacık ebatı gibi farklı özelliklere göre gruplandırmalar yapılmıştır (Uzunoğulları ve Gümüş, 2017).

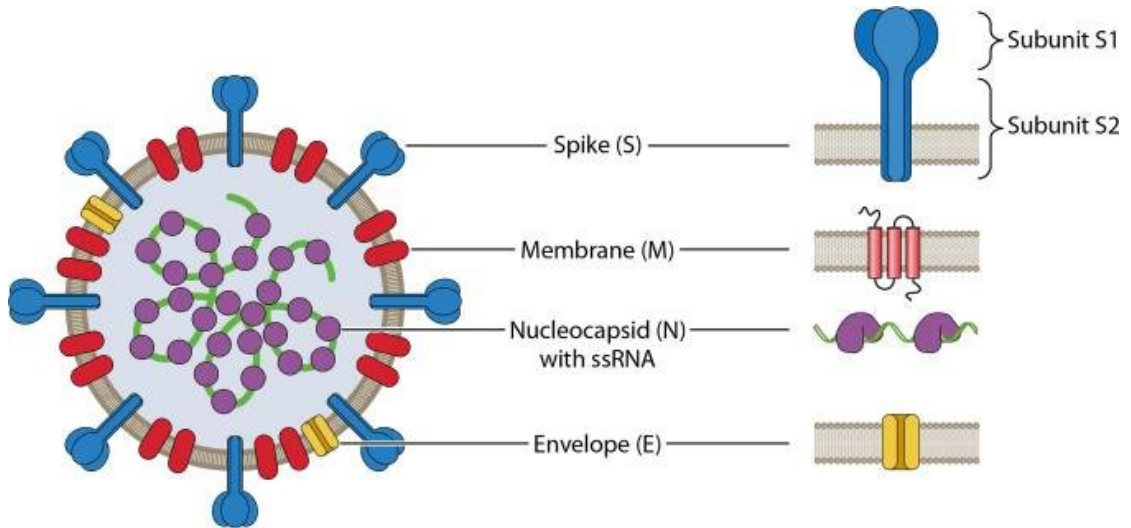
1.2. Koronavirüsler

Koronavirüsler, 65–125 nanometre çaplı zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli RNA virüsleridir. RNA virüsleri içinde en büyük genom yapısına sahiptirler (Tekol, 2020). Kendi içerisinde alt guruplara (Alfa, Beta, Gama ve Delta) ayrılmıştır (Societies, 2010). Bugüne kadar saptanmış olan 7 insan patojeni Alfa ve Beta içerisinde yer almaktadır (Şekil 1). SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ciddi akut solunum yolu hastalıklarına neden olabilirken buna karşılık 229E, NL63, OC43 ve HKU1 dört endemik genotip genellikle sadece hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur (Ma vd., 2020).



Şekil 1. İnsan Koronavirüslerinde Sınıflandırma (Ravi vd., 2022).

Beta grubu üyesi yeni tip koronavirüs olan SARS-CoV-2, COVID-19 hastalığına sebep olmaktadır (Gu ve Korteweg, 2007). Genomu; 29.5 kb büyüklüğünde ve 16 yapısal olmayan proteinleri kodlayan 12 adet açık okuma çerçevesine sahiptir. Başlangıç açık okuma çerçeveleri genomda üçte ikilik yer kaplar. Kalan üçte birlik kısım ise yapısal proteinlerindir (Erensoy, 2020; Schelle vd., 2005; Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021). Spike (S), Envelope (E), membrane (M), nükleokapsit (N) olmak üzere dört ana yapısal proteinden meydana gelir (Şekil 2). Yapısal ve yapısal olmayan proteinler haricinde ORF 3a, ORF 6, ORF 7a, ORF 7b, ORF 8 ve ORF 10 gibi aksesuar proteinler de kodlanmaktadır (Schelle vd., 2005).



Şekil 2. Koronavirüse ait şematik yapı (Synowiec vd., 2021).

1.2.1. Yapısal Proteinler

S proteini, Viral yüzeyden taç benzeri çıkıntılar oluşturan homotrimer yapıdaki transmembran proteindir. S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşur. S1, Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörleri aracılığıyla virüsün konakçı hücrelere bağlanması görevindedir. S2 alt birimi ise füzyondan sorumludur (Araf vd., 2021).

M proteini, koronavirüs yapısındaki en fazla olan yapısal proteindir. Hücrede meydana gelen viral oluşumların yenilenmesinde rol oynar. Golgi cisimciğinde glikozillenir ve bu meydana gelen modifikasyon, virüsün hücreye penetrasyonu ve antijenik hale getirilmesi için gerekir. Toll benzeri reseptör (TLR) bağımlı mekanizması ile de interferon (IFN) yolağının aktivasyonunda rol almaktadır (Perlman, 1998).

N proteini, nükleokapsidi meydana getiren ve öncelikle genoma bağlanmak için görevli proteindir. N proteini, viral genomla ilgili proseslerde aktifken, viral RNA'nın çoğalması ve konağın viral enfeksiyona karşı hücrel yanıtında da görevlidir. Bunların yanında, bazı koronavirüslerde N proteinin ekspresyonu virüse benzer parçacıkların oluşumunu önemli etkide çoğalttığı gösterilmiştir (Ulasli vd., 2010).

E proteini, dört ana yapısal proteinlerden en küçük olanıdır. Virüsün patogeneze sürecinde, bir araya gelmesinde ve atılmasında çok fonksiyonlu görevi mevcuttur. Viroporin (iyon kanalı) benzeri tavrıyla minik bir entegre membran proteini gibi işlev gösterir. Bu proteinin olmayışı veya aktive olmayışı yapısal ve hareketsetel değışiklikler sebebiyle koronavirüslerin hastalığa neden olma yeteneğinin değışmesine sebep olur (Arumugam vd., 2020).

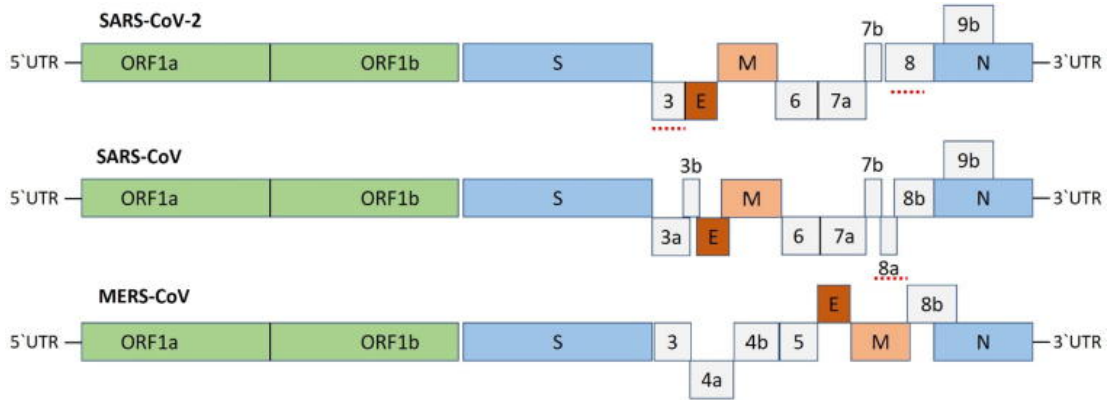
1.2.2. Hafif Soğuk Algınlığı Yapan Koronavirüsler

İnsanları enfekte ettiğı bilinen koronavirüs alt çeşitleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1- CoV) genellikle üst solunum yolunu enfekte ederler ve hafif seyrinde enfeksiyona sebep olurlar ancak bazen bebek, küçük çocuk ve ileri yaşlı bireylerin enfekte edilmesi sonucu ağır seyrinde enfeksiyonlara sebep olabilir (Hasöksüz vd., 2020). Bu virüslerin köken aldığı bazı hayvanlar olduğu düşünülmektedir. Bu hayvanlar; inek (OC43), deve (229E) ve yarasadır (NL63, 229E).

Bazı insan koronavirüs (HKU1) çeşitlerin kaynağı henüz bilinmemektedir. İnsanlarda enfeksiyon yapan koronavirüsler genellikle solunum yollarını etkiler. İnsan koronavirüslerinde meydana gelen kalıcı değişimler sonucu çeşitli suşlar ortaya çıkar. Bu suşlar da hayvanlardan insanlara yayılabilir (De Wit vd., 2016; Shi ve Hu, 2008).

1.2.3. Ağır Soğuk Algınlığı Yapan Koronavirüsler

2002’de SARS (Şiddetli Akut Solunum Sendromu), 2012’de MERS (Orta Doğu Solunum Sendromu) ve 2019’da COVID-19 olmak üzere son yıllarda üç büyük pandemi yaşanmıştır. Bu üç pandemiye de koronavirüsler sebep olmuştur (Zhou vd., 2020). Koronavirüslerde kalıcı değişikliklerin çabucak meydana gelmesi ve genetik çeşitlenme yeteneği sebebiyle yeni tipleri meydana gelir ve hayvanlardan insanlara yayılım göstermesi sebebiyle insanlarda hastalığa neden olabilirler (Cabeça vd., 2013). Mesela, 2002’de Çin’de meydana gelen şiddetli akut solunum sendromuna sebep olan SARS-CoV’un yarasalardan bulaştığı ve 2012’de Suudi Arabistan’da Orta Doğu solunum sendromuna sebep olan MERS-KoV’un develerden bulaştığı bilinmekle beraber farklı türlerinin ortaya çıktığı da görülmüştür (Shi ve Hu, 2008). Şiddetli akut solunum sendromuna sebep olan yarasadan köken almış koronavirüs SARS-CoV, beta grubuna ait yeni koronavirüstür. 2002’de Çin ve Hong Kong’da sekiz bin dört yüz yirmi iki kişiyi etkileyerek yüzde on bir oranlı ölüme sebep olmuştur (Chan-Yeung ve Xu, 2003). Orta Doğu solunum sendromuna sebep olan develerden köken almış yine beta grubuna ait MERS-KoV ise Suudi Arabistan’da iki bin dört yüz doksan dört kişiyi etkileyerek yüzde otuz dört oranlı ölüme sebep olmuştur (İlhan, 2020). Her iki virüste de epidemiyoloji ve klinik bakımdan benzer ve farklı özellikler vardır. Her iki virüs de pozitif sarmallıdır, RNA molekülü içeren beta gruna ait koronavirüslerdir. Bahsi geçen hayvanlardan ve insanlar veya misk kedisinden izole edilen izolatların sıra hemolojsinin benzerlik göstermesi bahsi geçen hayvanların kaynak olduğunu göstermektedir (Al-Tawfiq vd., 2014). Son yıllarda üç büyük pandemiye sebep olan her bir virüsün genomlarında Şekil 3’te görüldüğü üzere benzerlikler olduğu gibi farklılıklar da mevcuttur



Şekil 3. MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 genomları yapısı
(Shereen vd., 2020).

1.2.4. SARS

Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS), SARS-CoV adlı virüsün sebep olduğu bir solunum yolu hastalığıdır. Son yıllarda yaşanan pandemilerden birincidir. (Beşirbellioğlu, 2007). SARS-CoV'nin viral yük miktarı, hastalığı ağır yaşayan hastalardaki üst solunum yolu numunelerinde hastalık belirtileri başladıktan üç gün sonra en yüksek değeri göstermiştir. Alt solunum yolu numunelerinde ise bu durum on gün sonra meydana gelmiştir. Üst solunum yolu numunelerinde yük miktarı fazlalığının üç günde ortaya çıkması teşhis için tercih edilme sebebi olmuştur. Bu sebeple numuneler üst solunum yolundan alınmaktadır (Al-Tawfiq, 2020). Şiddetli akut solunum sendromunda ölüm oranı en yüksek olan yaş grubu 65 ve üzeridir. Devamında risk ise 45-64 arası yaşlardadır. Çocuklar ise hastalıktan en az miktarda etkilenen gruptur (Tüba COVID-19, 2020). Hastalığa sebep olan virüs SARS-CoV, immünoşüresif CEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule)'e ait almaçlara tutunarak virüsün konakçısının genomuna entegre olmaktadır. İmmünoşüresif CEACAM1, insan ve hayvanlarda bazı dokularda bulunur ve hücre yüzeylerinde teşhir edilir (Yang vd., 2004). Virüsün glikoprotein yapılı Spike proteini virüsün konakçı hücrelere bağlanması sağlayan yapısal proteindir. Buna ek olarak konakçının seçilmesi ve doku tropizminde de görev alır. Anti viral peptid ve antikorların nötralizasyonunda hedefte olduğu gibi Spike proteininin genetik çeşitliliğinin virüsün virülansı üzerinde oldukça etkisi vardır (Cheng vd., 2007).

1.2.5. MERS

Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS), MERS-CoV adlı virüsün sebep olduğu bir solunum yolu hastalığıdır. Son yıllarda yaşanan pandemilerden ikincisidir. Suudi Arabistan'da 2012'nin altıncı ayında bir kişiden alınan numunede koronavirüs tespit edildi ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koro­navirüs (MERS-CoV) olarak isimlendirildi (Zaki vd., 2012). Kaynağı develer olarak düşünölen bu hastalığın ölüm oranının yüksek olup antiviral tedavilere cevap vermiyor oluşu ve bunun yanında bilinen bir aşısının olmayışı hastalığa karşı önemli bir endişe oluşturmuştur (Mohd vd., 2016). Bu koronavirüsün yetişkinlerde akut solunum yoluna neden olan bir virüs olduğu tespit edilmiştir (Zaki vd., 2012). Hasta olan bireylerin yüzde yetmiş altısında kronik bir hastalığın olması enfeksiyonu tetikleyen etkenlerdendir. Mortal hastaların yüzde seksen altısında en az bir tane komorbid hastalığa rastlanmıştır (Assiri vd., 2013).

1.3. Patogenez

1.3.1. Klinik Özellikler

SARS-CoV-2'nin sebep olduğu hastalığın semptomsuz ya da hafif seyirden ağır solunum yetmezliğine kadar geniş skalası vardır. Hastalık yüzde seksen oranında ağır değildir ve yüzde beşlik kısım hastalar ağır seyreder buna bağılı olarak ölüm hızı yüzde iki olarak belirlenmiştir (Huang vd., 2020). Hastalığın şiddet oranı yaşanan lokasyona göre değişiklik gösterebilir. Yapılan çalışmalar sonucunda edilen bilgilere göre komorbiliteye (yaşlılık, kalp, böbrek, şeker, kronik akciğer hastalığı, yüksek tansiyon, hamilelik, aşırı kilo) sahip kişiler risk grubunda yer aldığı söylenilebilir. Virüs, küçük çocuklarda genellikle asemptomatik enfeksiyona sebep olur nadiren semptomatik durum oluşmaktadır. Çoğu zaman hafif seyreden vakaların yanında ağır seyreden vakalar da bildirilmektedir (Liu vd., 2020).

SARS-CoV-2 tarafından enfekte olmuş kişilerin laboratuvar sonuçlarına bakıldığında hastalığın yeniden tekrarlama riskiyle ilişkili olduğu görölmüştür (Verity vd., 2020). Bu hastalık akut solunum sıkıntısı sendromu, kalp ritim bozukluğu, akciğer pıhtısı, felç, MIS-C (multisistem inflamatuvar sendrom) , böbrek ve beyin sorunları gibi yan etkilere sebep olabilir (Shaigany vd., 2020). Akut solunum sıkıntısı sendromu;

akut O₂ gereksiniminin artmasıyla beraber akciğerde birim basınç değişikliğinin sebep olduğu hacminde azalma, diffuz enflamasyon ile bütünleşik kliniksel bir durumdur. Oksijen difüzyonunun azalması ve hipokseminin meydana gelmesinin sebebi sık görülen alveolar hasar neticesinde olur. Akut solunum sıkıntısı sendromu yükünün belirlenmesi, arteriyel parsiyel O₂ basıncıyla soluduğumuz havanın O₂ bölüntüsüne oranı ile olur (Ausiello vd., 2004). Bazı SARS-CoV-2 virüsüne maruz kalmış hastalarda, hastalık sırasında ve sonrasında kalıcı olmayan tat ve koku duyularında fonksiyon kaybının görülmesinin bir nedeni de koku alma epitelindeki meydana gelen hasardır (Cevik vd., 2020).

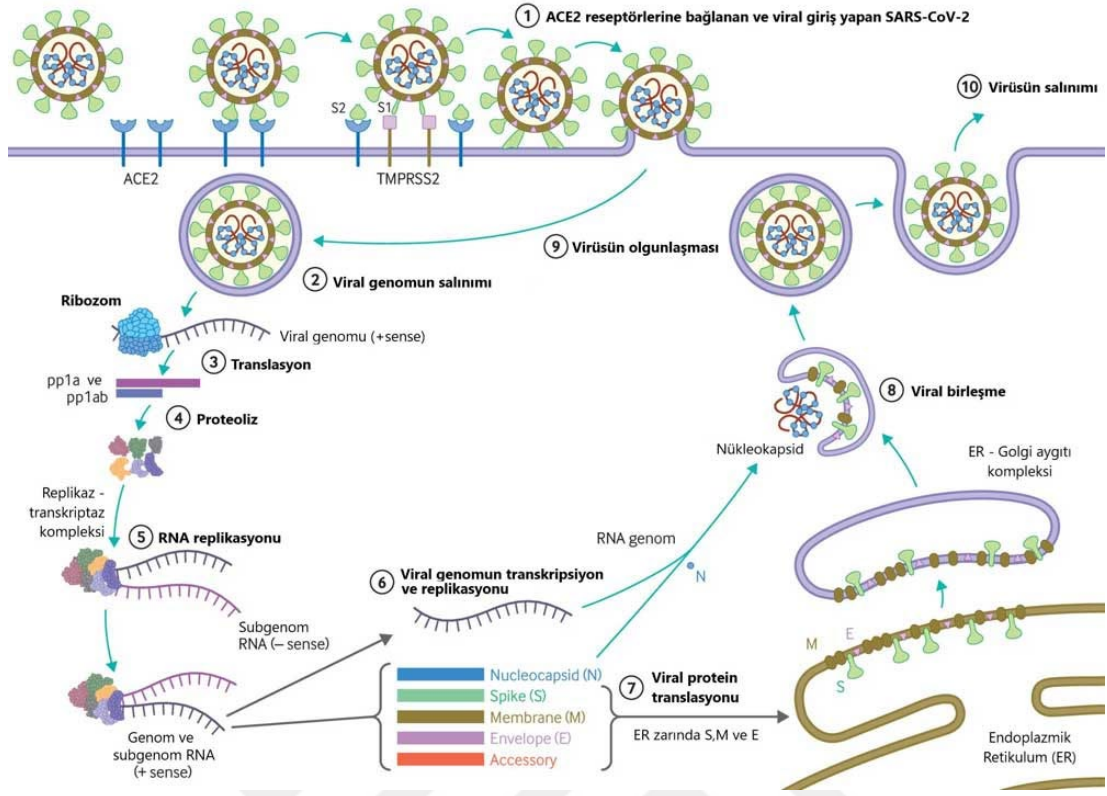
Hafif seyreden enfeksiyonların iyileşmesi iki hafta kadar, ağır enfeksiyonlar için iyileşme süresi 3-6 hafta olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından görülmüştür (İnkaya vd., 2020).

1.3.2. Hücreye Giriş

Patogenezi ve viral bulaşıcılığın en önemli belirleyicisi virüsün hücreye girişidir. İmmün cevap ve enfeksiyonu engelleme yöntemleri için virüsün hücreye girişinin engellenmesi oldukça önem arz eder (Zang vd., 2020). SARS-CoV-2 ‘nin konakçı hücre ile döngüsü bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salınım olmak üzere 5 basamakta gerçekleşir. Bağlanma bir kez gerçekleştikten sonra diğer bütün virüslerde olduğu gibi hücreye giriş endositoz ya da penetrasyon yöntemiyle girer. S proteini aracılığıyla virüsün konakçı hücreye reseptörler aracılığıyla bağlanması hücreye girişin ilk aşamasıdır. Viral protein oluşumu için konakçı hücrenin DNA’sı virüsün mRNA’sı tarafından kullanılır. Biyosentez yaparak viral proteinler oluşur. Sonrasında hücre membranından salıverilmek üzere yeni viral partiküller yapılır (Bosch vd., 2020).

ACE reseptörleri birçok farklı dokuda bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; mesane üroepitelyal ve endotel hücreleri, akciğer tip 2 pnömosit, böbrek proksimal tübül epiteli, ileum, myokarddır. Cinsiyet, ırk ve yaş gibi faktörlerin ACE-2 reseptör ekspresyonunda herhangi bir çeşitlilik etkisine rastlanmamıştır. Fakat erkeklerdeki mortal oranları hastalığın ağır gelişimi kadınlardakinden oldukça yüksektir. Hormonal farklılıkların bu durumu etkileyebileceği düşünülmektedir. Örneğin androjenin, Spike protein aktifleşmesinde görev alan Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) SARS-

CoV-2 tarafından kullanılarak ekspresyonunu başlatması. ACE engelleyici ve anjiyotensin almalı bloke edici kullanımının, ACE-2 reseptör miktarında artışa sebep olarak COVID-19 hastalığına neden olan virüse karşı hassasiyetinin artırılabilceğı düşünölmektedir. Hava kirliliğı ve sigara kullanım durumu enflamasyon meydana getirerek ciğerlerdeki ACE-2 almalı üretimini arttırarak hastalığı olan hassasiyeti çoğaltabileceğıne dair çalışmalar mevcuttur (Frontera vd., 2020). Virüsün ACE-2 reseptörüne bağlanmasıyla birlikte hücre içine girmesi ve parçalara ayrılması anjiyotensin II artmasına sebep olan renin-anjiyotensin-aldosteron yolağıının (RAS) aktifleşmesini sağlar. Bu durum virüsün sitopatojenik etkisini arttırır ve doku hasarına yol açar (Imai vd., 2005). Virüsün hücreye giriş için kullandığı reseptör ACE-2 reseptörüdür. S proteini S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşur. S1 alt birimi ile prefüzyon halinde virüsün konakçı yüzeye tutunmasını, hücre içine girişı ise S2 alt birimi ile sağlar (Zang vd., 2020). Spike Potein direkt olarak reseptöre bağlanamaz. Bağlanabilmesi için hücresel proteazlarca hazırlanması ve kesilmesi gerekir daha sonra Spike protein hücreye girişı sağlar. Bu amaçla iki ayrı bölünme meydana gelir. Bir tanesi iki alt birimin ara bölgesinde diğeri ise alt birim S2’de olur. S1/S2 birimleri furin benzeri bölünme bölgesine sahiptirler. Furin ile bölünme sonucunda iki alt birim ayrılmış olur. S1/S2 bölgesinin aktifleşmesi reseptörün sayısında ve aktivitesinde azalma meydana gelmesiyle beraber Spike proteini ile ACE-1 reseptör arasındaki interaksiyonu sağlar (Öztürk, 2021). Bir diğeri bölünmeyi Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ya da kaseptin katalizler. Hücrede yeterli miktarda Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ekspresyonu olduğunda virüs genellikle Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) yolunu tercih ederek hücreye girişı sağlar. Hücredeki Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) miktarı yetersiz olduğunda veya virüsün bağlandığı ACE-2 reseptör kompleksi ile Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) enzimi karşı karşıya gelmediyse virüsün ile reseptörün oluşturduğu kompleks klatrinin aracılık ettiğı endositoz ile taşınır ve kaseptin ile bahsi geçen ikinci bölünme meydana gelir. Bu bölünmenin önemi füzyon peptidini Şekil 4’te göröldüğü gibi ortaya çıkartmaktır. Peptidin ortaya çıkmasıyla viral genom sitoplazmaya serbest bırakılır (Inoue vd., 2007).



Şekil 4. SARS-CoV-2'nin replikasyonu (Cevik vd., 2020).

1.3.3. Viral Gen Ekspresyonu

Viral genomun sitoplazmaya salınım sonrası gen ekspresyonu akışının başlasına sebep olur. Bir sonraki aşamada replikaz geninin translasyonu gerçekleşir. Bu gen genomun büyük bir kısmında yer alan ORF1a ve ORF1b'yi kodlar. Koterminal polipeptin ifade eden pp1a ve pp1ab üretilir (Perlman ve Netland, 2009). Pp1a ve pp1ab proteinleri NSP proteini içerir. Pp1a NSP 1–11, Pp1ab'da NSP 1-16'yı mevcuttur. Pp1a'nın pp1ab'ye uzamasıyla pp1a'dan, p1ab'ye geçen NSP11 NSP12'ye döner. Meydana gelen bu NSP'ler RNA sentezinin gerçekleşmesi için uygun ortam oluşturmak amacıyla viral replikaz transkriptaz kompleksi ile birleşir ve ortaya çıkan bu yapı subgenomik RNA'ların, replikasyonu ve transkripsiyonu sırasında sorumlu olarak görev alır. Sentezin devamında replikaz kompleksinin dönüşümü ve birleşimi gerçekleşir. Virüste meydana gelen RNA sentezi sonucu genomik ve subgenomik RNA'ların üretimi söz konusudur. Genomik ve subgenomik RNA'lar negatif kutuplu yapı ile ortaya çıkar (Işık ve Can, 2021). Subgenomik RNA'lar daha çok genomik RNA sentezi yapar. Viral replikasyonda pozitif kutuplu RNA'nın ortaya çıkabilmesi

için kalıp olma işlevli uzun negatif kutuplu genomik çoğalımların sentezi ile başlar. Başlangıçta pozitif kutuplu genomdan negatif kutuplu ürün meydana gelir. Bu sentezleri ardından yapısal proteinler de endoplazmik retikuluma geçer (V'kovski vd., 2021). Koronavirüslerin birleşmesi M proteini yönlendirmesiyle olur. Birleşmeden sonra veziküller içindeki virionlar hücre yüzeyinden ekzositozla dışarı atılır (Işık ve Can, 2021).

1.3.4. Konakçının Yanıtı

Virüs insanlarda asemptomatik seyirden ölümle sonuçlanmasına kadar geniş bir yelpazede dağılım gösterir. Virüse verilen immün yanıt enfeksiyonu kontrol etmede oldukça önemlidir (Shi vd., 2020). Alveolarmakrofajlar, epitelial ve dendritik hücreler solunum yollarındaki özgül olmayan immünitenin üç ana bileşenidir (Yoshikawa vd., 2009). Makrofajlar ve dendritik hücreler özgül olmayan immüniteyi kazanana kadar bağışıklık hücresi fonksiyonundadır ve T lenfosit cevabı, bu iki hücrenin antijen sunması ile başlar. Makrofajlar ve dendritik hücreler virüsün enfekte ettiği hücrelere fagositoz ile müdahale eder (Fujimoto vd., 2000). Virüs tarafından enfekte edilmiş hücreler makrofajlar ve dendritik hücrelerce fagositoz ile müdahalede bulunduğu T hücrelerce antijen sunumu gerçekleşmiş olur (Jeffers vd., 2004). CD4+ yardımcı T hücreler COVID-19'un virüsüne karşı özgül antikor cevabını desteklerken CD8+ sitotoksik T hücreler virüsün enfekte ettiği hücreleri öldürmekle görevlidir. COVID-19'un ağır seyrettiği hastalarda periferik T hücre miktarındaki azalma ile beraberinde IL-6 (interlökin 6) düzeyindeki artma hastalığın gidişatıyla ilişkilendirilmiştir (Yang vd., 2020).

SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişilerde interlökin-1-6-8-12, TNF-a ve interferonların sitokin plazma konsantrasyonuna bakıldığında yüksek olduğu görülmüştür (Chen vd., 2020). SARS-CoV-2 konakçı hücrenin apoptozuna sebep olmaktadır. Hücresel yıkım, hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar (PAMP) ve hasarla ilişkili moleküller (Damage associated molecular pattern, DAMP) salgılamasına sebep olur. İnterferon sentezi T hücrelerce viral antijenik yapının tanınmasıyla başlar ve böylece sitokin, kemokin ve proinflatuar sentelenmesi de başlatılmış olur. Enfekte edilmek üzere hedeflenen hücreye virüsün girişiyle hücre kendine ait olmayan virüsle karşılaşır ve etrafına uyarılar gönderir. Normal şartlarda

ilk yapılan T lenfositlerin enfekte hücreyi ortadan kaldırmasıdır. Hümmoral immüitenin olaya dahil olmasıyla viral enfeksiyon antikorlar tarafından engellenebilir. Antikorlar hücreleri işaretler alveolar makrofajlar işaretlenen hücreleri tanıyarak fagositoz yaparak temizlik işlemleri başlatırlar. Böylece akciğer hasarı minimuma indirilerek iyileşme başlamış olur. Fakat tüm bunların yanında sitokin fırtınası başta akciğer olmak üzere organ hasarlarına yol açabilir. Buna ek olarak plazma hücrelerince üretilen nötralizan olan ve olmayan antikorlar ADE yoluyla organ hasar miktarını daha da arttırabilir. Doğal immün yanıtın bir parçası olan kompleman sistemi konağın savunmasında rol oynamaktadır. Kontrol altında olmayan fazla kompleman cevabı akut akciğer hasarına sebebiyet verebilmektedir (Chen vd., 2020).

1.4. Tehdit Oluşturan Covid-19 Varyantları

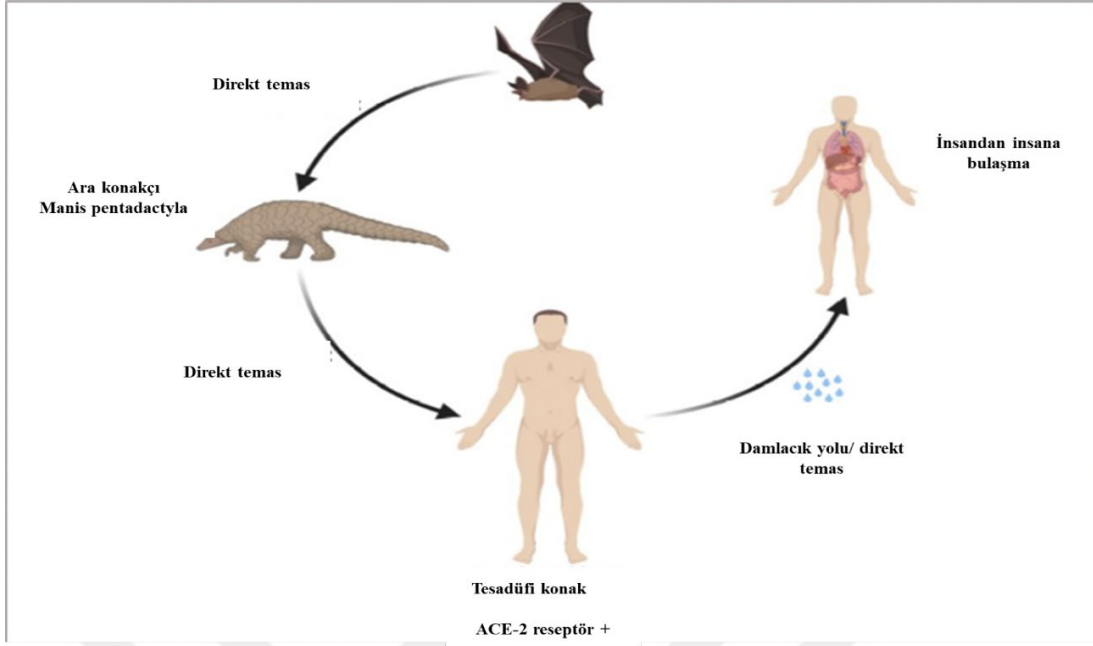
Bütün virüslerde doğal olarak bulunan kalıcı değişiklik olan mutasyonlar genetik materyali RNA olan virüslerde, genetik materyali DNA olan virüslere oranla daha fazladır. Genetik materyali RNA olan virüslerde kullanılan bir polimeraz olan RNA polimeraz hataya oldukça meyillidir ve mutasyonlar replikasyonun her adımında genomlarında birikir. Bu döngüler çok uzun zaman alabilir, saatler sürebilir ve enfekte olan konakçı hücrede birçok farklı popülasyonun meydana gelmesine sebep olabilir. Koronavirüslerde RNA polimerazın eklediği yanlış nükleotitleri kesen enzimler mevcut olduğu için genetik materyali RNA olan diğer virüslere göre mutasyona uğrama sıklıkları daha azdır (Ferron vd., 2018). Salgın süresince önemli varyantlar; Beta (B.1.351) Varyantı, Alfa (B.1.1.7) Varyantı, Gama (P.1) Varyantı, Delta (B.1.617.2) Varyantı ve Omicron (B.1.1.529) Varyantıdır (Kaya ve Altındış, 2022).

1.5. Bulaş Ve Epidemiyoloji

31 Aralık 2019'da Çin'in merkezi, Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde etiyolojisi bilinmeyen 41 pnömoni vakası bildirilmiştir. Wuhan Şehrinin güneyinde bulunan yerel Çin Deniz Ürünleri Pazarı balık ve farklı hayvan türlerini canlı olarak da satıyordu. Bildirilen vakaların son bir ay içerisinde bu pazar ile temasının olduğu bilgisine ulaşıldı (WHO, 2020). Vakalarda genellikle ateş, nefes darlığı, baş ve kas ağrısı görülmüştür. Hastalığa sebebiyet veren etken, 2020'nin Ocak ayında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CCDC) yetkilileri tarafından Şiddetli Akut Solunum

Yolu Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır. Bir süre sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) SARS-CoV-2'nin meydana getirdiği hastalığa COVID-19 (Koronavirüs hastalığı 2019) olarak duyurmuştur. Ölümle sonuçlanan vakaların çoğunda COVID-19 ile beraber komorbidite tespit edilmiştir. Ayrıca yine vakaların çoğunun ileri yaşlı kişiler olduğu görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel olarak 24 Nisan 2023 itibarıyla 6.935.889 ölüm dahil 766.895.075 doğrulanmış COVID-19 vakası olmuştur. Ülkemizde ise aynı tarihlerde 101.419 ölümle birlikte 17.004.677 doğrulanmış COVID-19 vakası görülmüştür. 210'dan fazla ülke ve bölgeyi etkilemiş olup vakaların ve ölümlerin büyük çoğunluğu Amerika kıtasında görülmektedir (WHO, 2020; Türkiye Sağlık Bakanlığı, 2020).

Bulaş genel olarak solunum yolu ile meydana gelmektedir. Virüs tarafından enfekte edilmiş kişilerden yayılan enfekte damlacıklar duyarlı olan kişilerce solunduğunda veya doğrudan kontamine olmuş yüzey ve derilere temas sonrası burun, ağız ve göze dokunulması sonrası bulaş olmaktadır (Cui vd., 2019). Direkt temas olduğu gibi ara konakçı ile de temas gerçekleşmektedir (Şekil 5). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bulaşma riski nasıl maruz kalınma şekli alınabilecek önlemlerin ne kadar uygulandığı ve bireysel etkenlere göre değişiklik gösterir. Dolaylı temas durumlarında (enfekte olmuş birinin önünden yolda geçmek, önceden enfekte olmuş birinin dokunduğu eşyalara dokunmak) hasta olma riski oldukça düşüktür (McIntosh vd., 2020). Enfekte bireyin hapşırığı veya öksürüğü sonrasında etrafa yayılan damlacıklar bir iki metre kadar yayılım gösterebilmektedir. Virüs uygun şartlarda yüzeylerde günler süren yaşama yeteneğine sahiptir. Fakat NaOCl (sodyum hipoklorit), H₂O₂ (hidrojen peroksit) gibi temizleyicilerle bu durumun önlenebileceği kanıtlanmıştır (Kampf vd., 2020).



Şekil 5. COVID-19 bulaş şeması (Kılbaş vd., 2022).

1.6. Tanı

SARS-CoV-2'nin sebep olduğu hastalığın semptomları diğer yaygın hastalıklara fazla benzerlik gösterdiği için tanısı oldukça önemlidir. Hastalık asemptomatik olabileceği gibi ağır solunum yolu enfeksiyonuna kadar geniş bir yelpazesi vardır (Şener, 2020).

SARS-CoV-2'nin tespit edilmesinde var olan yöntemler serolojik testler, nükleik asit bazlı moleküler testler, biyosensör bazlı testler ve radyolojik görüntülemedir (Sharma vd., 2021). Bütün viral etkenlerde olduğu gibi COVID-19 tanı testlerinde iki ana prensip mevcuttur. Bahsedilen prensiplerden birincisi virüsün kendisi, diğeri ise konakçının virüse vermiş olduğu cevabın belirlenmeye çalışılmasıdır (Dülger ve Ekici, 2020). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'ne göre semptom göstermeyen kişilerin test olması tavsiye etmezken belirlenen üç grubun öncelikle test edilmesi şiddetle tavsiye edilir. Bu kişiler COVID-19 ile semptomları bağdaşıp hastaneye giden kişiler, belirlenen risk etmenlerine sahip semptomu olan kişiler, COVID-19 olduğundan şüphe duyulan ya da tanısı konmuş kişilerle temasta bulunmuş veya pandemiden etkilenmiş bir bölgeyi ziyaret geçmişi bulunan kişilerin test yaptırılması tavsiye edilir (Ünlü ve Çiçek, 2021). COVID-19 vakalarının tespit edilip doğrulanması için Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği altın standart olarak

kabul edilen test gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri ve yönergeleri doğrultusunda RT-PCR yaygın olarak kullanılmaktadır (Temel vd., 2020).

1.6.1. Moleküler Testler

SARS-CoV-2 taşıyıcısı olup semptom gösteren ya da göstermeyen kişilerin tanımlanmasında moleküler testler kullanılmaktadır. Bu testler şu an için sadece SARS-CoV-2 viral RNA'yı tespit etmek amacıyla geliştirilmiştir (Tanriverdi vd., 2020). Sonuçları etkileyen bir diğer etmen alınan klinik numunenin türü, kalitesi ve hastalık sürecinin hangi aşamasında numunenin alındığı oldukça önemlidir (Şekil 5) (Tekol, 2020). Genel olarak üst solunum yolu numuneleri kullanılmaktadır (nazofaringeal/orafaringeal). Nazofaringeal numunesinin orafaringeal numunelere göre daha iyi sonuç verdiği kanıtlanmıştır (Wang vd., 2020).

1.6.1.1. PCR

SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişilerin tanımlanması için nükleik asit dizilemesiyle kanıtlanan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi koronavirüslere ait nükleik asit dizilerinin bulunması prensibine dayanmaktadır. Nükleik asitin eldesinde üst solunum yolu numuneleri kullanılabileceği gibi balgam ve BAL (bronkoalveolar lavaj) gibi alt solunum yolu numuneleri de kullanılabilmektedir (Wang vd., 2020). Üst ve alt solunum yolu numunelerinin beraber alınması durumunda numuneler aynı tüp içerisinde bir araya getirilmeli tavsiye edilmektedir. En iyi sonucun her iki numunenin birleştirilmesiyle alınabilmektedir. Semptomlar görülmeye başladıktan birkaç gün sonra üst solunum yolu numunelerinin alınması tavsiye edilmektedir (Loeffelholz ve Tang, 2020). RT-PCR testi hastadan numune alındıktan sonra numunedeki SARS-CoV-2'ye ait nükleik asitin var olup olmadığı esasına dayanmaktadır. Bu testte virüse ait olduğu bilinen belirli bölgelerin çoğaltılarak çoğaltılması amaçlanır. Buna özgü tasarlanan primerler, uygun tampon çözeltileri *Taq* polimeraz enzimi ve kopyalanması istenen nükleik asite bağlanabilecek boya kullanılır. Eğer alınan numunede virüse ait genetik materyal varsa genetik materyalin kopyaları çok sayıda oluşmakta prop ve boyalarla birlikte eş zamanlı olarak görülmektedir (Temel vd., 2021). RT-PCR testleri kantitatif bir yöntem olmasına

rağmen rutinde kalitatif (pozitif/ negatif) olarak değerlendirilmektedir. Pozitif sonuçlar her zaman hastalığın aktifliğini ya da bulaştırıcı oluşunu göstermediği göz önünde bulundurulmalıdır (Eren, 2020).

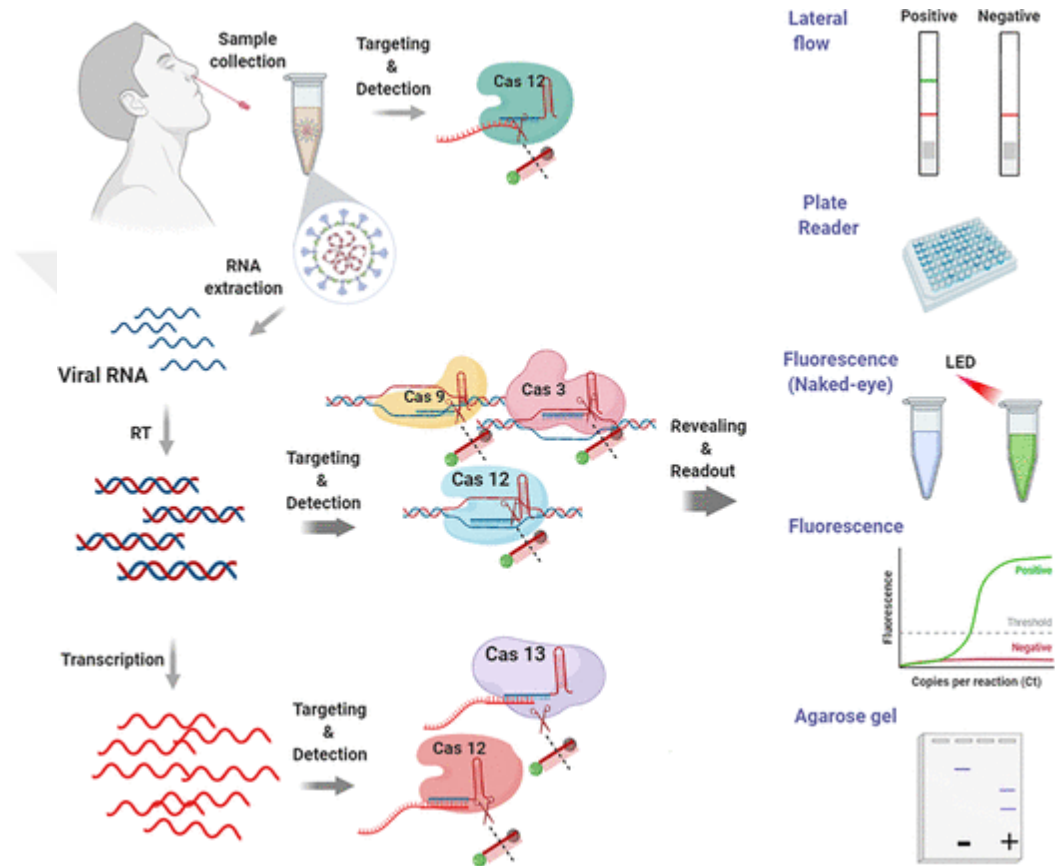
1.6.1.2. LAMP

SARS ve MERS virüsünü tanımlamada kullanılmış olan Loop Mediated isothermal amplification (LAMP) PCR daha öncesinde 2000 yılında ilk defa kullanılmıştır. Konvansiyonel PCR yöntemine oranla daha çabuk sonuç vermesi ve uygun fiyatlı olması tercih sebebi olmuştur (Augustine vd., 2020). İzotermal şartlarda gerçekleşen LAMP PCR testinde temelde 4-6 primer kullanılmaktadır. Nükleik asidi RNA olan virüsleri belirlemek için ters transkriptaz enzimi de gereklidir. Reaktifler ve numune aynı tüpe konarak ısınması yöntemine dayanır. Ters transkriptaz enzimi ısıya dayanıklı bir enzimdir. Reaksiyon 60-65 °C'de gerçekleşir. Yaygın PCR'a göre çok daha fazla kopya üretir ve yaygın PCR'a göre yüz daha fazla kopya üretilir. Amplifikasyonlar yaklaşık bir saat içerisinde gerçekleşir (Zhang vd., 2014). Yaygın olarak kullanılan PCR temelli sapmaya artı olarak amplifikasyonları vardır. Bunlar; nükleik asit sekans temelli amplifikasyon (NASBA), kendi devam eden sekans replikasyonu (3SR) ve sarmal yer değiştirme amplifikasyonu bulunur. Bahsedilen amplifikasyonların her biri yeni DNA sentezi başlatabilmek için kendime has yeniliğe sahiptir (Notomi vd., 2000). Reaksiyonda yan ürün olarak ortaya çıkan magnezyum pirofosfat beyaz renkte çöker. Çökme sebebiyle oluşan bulanıklık incelendiğinde değerlendirme yapılabilir (Zhang vd., 2014).

1.6.2. CRISPR

SARS-CoV-2 virüsünü daha geniş topluluklarda tarama amaçlı kullanılmak üzere yeni test yöntemlerine ihtiyaç olmuştur. Organizmaların genomunu düzenleme aracı haline dönüşen CRISPR 1980'lerde keşfedilmiştir. Arkea ve bakteri gibi organizmalarda istilacı ve yabancılara karşı koruyan adaptif bağışıklık sistemi haline gelmiştir. Temeli temelli cas proteinlerinin etkinliğine dayanmaktadır (Christin ve Beckent, 2016; Al-Tawfiq vd., 2014). Bu sistemin değişik varyantları kullanılarak moleküler test yöntemleri üretilmiştir. Sistemi cazip kılan özel bir laboratuvara ihtiyaç olmaması, ucuz, çabuk sonuç vermesi ve taşınabilir olmasıdır. Kabaca iki temel

kısımdan meydana gelmektedir; hedeflenen bölgeyi kırmak için cas endonükleazı ve cas endonükleazını yönlendirmek için guide RNA'dır (Katalani vd., 2020). Genel olarak bu sistem iki ana sınıfa ayrılır ve altı adet türü vardır. SARS-CoV-2'nin tespit edilebilmesi için kullanılan CRISPR-Cas çeşitleri Şekil 6'da görüldüğü gibi Cas3, Cas9, Cas12, ve Cas13'tür (Rahimi vd., 2021).



Şekil 6. SARS-CoV-2'nin tespitinde kullanılan CRISPR-Cas çeşitleri (Cas3, Cas9, Cas12, ve Cas13) (Rahimi vd., 2021).

1.6.3. Mikroarray Tabanlı Teknoloji

SARS-CoV-2 pandemisi sebebiyle, hastaların teşhisi ve bağışıklık tepkilerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. İstenilen sonuçlara ulaşmanın en kaliteli yollarından bir tanesi hassas, hızlı ve multipleks yapısıyla mikroarraydir (Du vd., 2021).

Mikroarray teknolojisi ile viral RNA'nın belirlenmesi bir mikrodizi plaka sayesinde olur. Viral RNA'dan elde edilen cDNA plakanın üzerindeki katı haldeki oligonükleotitlerle hibridizedir. Ölçüm bu moleküllerle yapılmaktadır (Chen vd., 2010).

1.6.4. Serolojik Yöntemler

1.6.4.1. Antijen Testleri

Enfeksiyon sırasında SARS- CoV-2 tarafından eksprese edilmiş viral bileşenlerin belirlenmesin esasına dayanan yöntemlerdir antijen testleri. Belirlenen antijenler virüs çoğaldığında oluştuğu için akut enfeksiyon tanısı için uygundur (Lin vd., 2020). Bu testler COVID-19 hastalığına sahip kişilerde virüs yükünün az miktarda olması durumunda ya da alınan numunenin cinsine bağlı olarak yanlış negatif sonuç verebilir (Durmaz, 2020). Böyle durumlarda klinik uyum dikkate alınarak moleküler test yöntemleri ile doğrulanması gerekir. Antijen tespiti için onaylanan kitlerin şüpheli vakaları RT-PCR testine tabi tutmadan önce hızlı bir biçimde sonuçlandırarak moleküler test sayısını azaltmada ön test şeklinde kullanılabilir (Tekol, 2020).

1.6.4.2. Antikor Testleri

Enfeksiyon esnasında SARS-CoV-2 ye karşı üretilen IgA, IgG ve IgM antikorlarını tespit eden serolojik temelli testlerdir. Semptomlar görülmeye başladıktan sonra doğru zamanlama ile enfeksiyonun varlığı kanıtlanabilir. Antijen testlerinde olduğu gibi antikor testleri de RT-PCR testlerini desteklemek amaçlı kullanıma uygundur (Zhao vd., 2019; Durmaz, 2020) ve RT-PCR ile geçirilmiş enfeksiyonlar tespit edilemezken antikor testlerinde tespit edilebilir. Rekombinasyonla üretilmiş N ve S antijenleri ile SARS-COV-2'nin tanısına yönelik birçok serolojik testin (Immun Assay-IA) gelişimi sağlanmıştır (Lu ve Tang, 2020).

Günümüzde COVID-19'un tanısı amacıyla geliştirilmiş çok sayıda ticari serojik test vardır. Kan, serum, plazma (sıratlı ya da EDTA'lı), tükürük numunleri bu testlerde kullanılmaktadır. Testlerin ilgili yerlerden kullanım onayları mevcuttur (FDA ve Acil Kullanım Onayı). Testlerin bazılarında IgM ve IgG ayrı ayrı tespit

edilirken bazılarında total immunglobulin tespit edilmektedir. En yaygın Immün Assay'lerden olan bikaç tanesi manuel ELISA, Lateral Flow IA ve otomatize kemilüminesan IA'dır (Durmaz, 2020).

SARS-COV-2'nin tanısında kullanılan IgM ve IgG tespit edebilen ELISA temelli testlerin hassasiyeti yüzde yetmiş yedi ile seksen üç arasındadır. Pozitif sonuç alındıktan on dört gün sonrasındaki alınan serum numunesinde serolojik testlerin doğruluğu daha fazla olur (Stowell ve Guarner, 2020).

1.6.5. Biyosensör Bazlı Testler

Birçok bulaşıcı hastalığın tespitinde bulunan gerçek zamanlı, kolay ve güçlü araçlar olarak kullanılabilen analitik yöntemlerdir (Abid vd., 2021). Yıllar önce uzmanlar tarafından keşfedilen biyosensörler hedeflerindeki yapının özelliklerini tanıyarak virüs veya bakteri belirlemede kullanılır. Sinyal işleme sistemi, dönüştürücü ve biyoalmaç olmak üzere üç temel unsurdan meydana gelmektedir (Perumal ve Hashim, 2014). Miktarı az olan örneklerin testinde kullanıma uygundur. Oldukça hasaas ve güvenilirlik bakımından duyarlı bir yöntemdir. Yalancı pozitiflik durumları minimuma indirir. SARS-COV-2'nin belirlenmesinde az örnek ile hızlı sonuç bakımından tercih sebebi olmuştur (Harun-Ur-Rashid vd., 2022). Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Zihni Onur Uygun tarafından IgG'nin tayin edilebilmesi için kapasitif biyosensörler geliştirilmiştir. COVID-19 hastalığı sonrası oluşan bağışıklığın ölçülebilmesi amacıyla geliştirilen IgG biyosensörünü başarılı bir biçimde çalıştırılmıştır. Çalışma süresi 260 saniyedir. Oldukça hızlı bir metoddur (Uygun, 2022).

1.6.6. Radyolojik Görüntüleme

Parankimal değişikliklere pulmoner interstisyel hasarlara sebep olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE-2) SARS-CoV-2'nin insanlarda hücre reseptörü olarak işlev görmektedir (Xu vd., 2020). Akciğer dokusunun iltihaplanmasının erken teşhis edilmesi akciğer ultrasonu, göğüs röntgeni, bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları benzeri görüntüleme teknikleri COVID-19 hastaları için oldukça önemlidir (Şekil 7). Takibi kolay olsa da göğüs röntgeni Yalancı negatiflik durumlarına düşük çözünürlüklü olmasıyla sebep olabilir (Zhao., 2020). Bilgisayarlı

tomografi (BT) sonuçlarında en yaygın bulgu dansitenin yüzde doksan sekiz olduğu buzlu cam bulgusudur, buzlu cam dansitesini %98'e varan oluşum oranıyla en yaygın görüntüleme bulgusuna varılmıştır (Li vd., 2020).



Şekil 7. BT’de buzlu cam sahaları (Alpaslan vd., 2020).

1.7. Tedavi ve Korunma

SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin birçoğu hafif ve orta şiddetli semptomlar gösterirken neredeyse yüzde on beşi ağır pnömoni, yüzde beşinde Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği, çoklu organ yetmezliği ya da sepsis görülmüştür (Wu ve McGoogan, 2020).

SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar: hidroksiklorokin (HCQ) ve Klorokin. Hastalığın yayılmasını önlemede, ağır olmayan hafif ve orta vakalarda belirti süresini azaltmasının yanında virüsün çoğalmasına engel olmada yardımcı olabileceği belirlenmiştir (Mutlu vd., 2020). Remdesivir RNA transkripsiyonunu erken safhada sonlandırarak virüsün çoğalmasına engel olmaya çalışır. Bir ön ilaç olarak kullanılır. Diğer pandemilere sebep olan koronavirüslerden MERS ve SARS için işlev azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır (Sheahan vd., 2017). Lopinavir-ritonavir temelde insan bağışıklık yetmezliği virüsü olarak bilinen HIV’in tip-1 aspartat proteaz ‘ın etkinliğini azaltan inhibitörüdür. Aslen SARS hastalarına erken verildiğinde klinikte olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür (Yao vd., 2020). Kortikosteroidler (Xu ve Wang, 2020). Favipiravir RNA polimerazın aktifleşmesini engelleyen antiral bir tedavidir. Farklı varyantlara göre kanıtlanmış durumu mevcuttur

(Lopez vd., 2013). Molnupiravir COVID-19 hastalarında FAZ 2 ve FAZ 3 çalışmalarında virüse karşı etkisini göstermiş. Ağızdan alınan direkt etkili olan ilk antiviral ilaç olmuştur (Fischer vd., 2021). Arbidol çeşitli zarsız ve zarflı virüslere karşı işlevini kanıtlayan geniş yelpazede bir antiviral tedavi oluşturur (Boriskin vd., 2008). Paxlovid oral yoldan alınan henzü araştırılma safhasında olan bir proteaz inhibitörüdür. İvermektin (Drapper vd., 2022).

1.8. Aşılar

SARS-CoV-2 virüsü ile mücadele için çeşitli yollar denenmiş, stratejiler geliştirilerek uygulanmaya çalışılmıştır. Çünkü hastalık önlenebilir bir hastalıktır. Hasta olmayı önlemek için genel kontrol basamaklarını oluşturmak hastalık ile mücadelenin ilk aşamasıdır. Maske takmak, sosyal mesafe kurallarına uymak, elleri sık sık yıkamak ve kapalı ortamlarda olabildiğince kısa süre kalmak genel kontrol basamaklarıdır. Diğer aşaması ise toplum bağışıklığı oluşturmak için aşı uygulamaktır (Lu vd., 2020). Çeşitli aşı üretim yöntemleri vardır. Canlı atenüe aşı, İnaktive virüs aşısı protein subunit aşıları, m-RNA aşıları ve viral vektör aşısı bu yöntemlerdendir. Canlı atenüe aşılar hastalık sebebi olmayıp fakat bağışıklığa cevap oluşturabilen içinde zayıflatılmış virüs barındıran aşı çeşitidir. Suçiçeği, kabakulak ve kızamık canlı atenüe virüs aşılarındandır. İnaktive virüs aşıları hastalık sebebi olmayıp fakat bağışıklığa cevap oluşturabilen etkinliği yok edilmiş virüslerin mevcut olduğu aşılarıdır. Sinovac'a ait CoronaVac aşısı inaktive virüs aşılarındandır. Ayrıca her yıl uygulanan influenza aşıları da bu gruba aittir. Şu an için dünyada bu gruba dahil COVID-19 aşısı yoktur. Viral vektör aşıları COVID-19 patojenine ait RNA parçacıklarına sahip hastalık yapma etkisi olmayan virüslerin kullanıldığı aşı üretim yöntemidir. Sputnik V, Sputnik V bu tür aşılarındandır. m-RNA aşıları genetik olarak protein üretme amaçlı dizayn edilen, RNA parçacıkları kullanılan yeni bir teknolojiye ait aşılarıdır. BioNTech aşısı ülkemizde de uygulanmış olup bu gruba dahil bir aşıdır. Protein subunit aşıları protein bazlı ve virüs yapısını taklit eden türden aşılarıdır. Novovax bu gruba ait bir aşıdır (İnce ve Sayın, 2022; Hadj, 2022).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 16.01.2022 ve Karar No: 2022/04) alındı (Ek 1).

2.2. Çalışma Grubu

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.10.2021 – 01.09.2022 tarihlerinde kombine sürüntü örneği (NF + OF) SARS COV-2 RT-PCR ile pozitifliği kanıtlanmış ve bununla birlikte COVID-19 tanısıyla ilgili servislerde yatan hastalardan çalışmaya 95 kişi dahil edildi. Hastalardan tanının ilk iki haftası içinde (akut dönem) ve ilk kandan en az bir hafta sonra (1. ve 15.-21. Günler) periferik kan alındı. Hastalar üç ayrı gruba ayrıldı; Asemptomatik hasta grubu, hafif-orta seyirli pnömonili hasta grubu ve hastanede yatış yapılarak takip edilen orta seyirli hastalar.

2.2.1. Asemptomatik Hasta Grubu

PCR tesit pozitif olup hiç semptomu olmayan, temas izolasyonu için testi yapılmış kişiler, hastanede yatışı olmadan takip edilenler, çeşitli rahatsızlıkla hastaneye gelip daha sonra PCR testinde pozitif olarak sonuçlanmış kişiler asemptomatik hasta grubuna dahil edildi.

2.2.2. Hafif Orta Seyirli Pnömonili Hasta Grubu

Hastanede yatan hastalar (hafif ile asemptomatik guruplar birlikte incelenmiştir): Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı < 24/dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi > %93 olan hastalar hafif orta seyirli pnömonili hasta gruna dahil edildi.

Hastanede yatış yapılarak takip edilen orta seyirli hastalardan akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayan solunum sayısı $\geq$

24/dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi $\leq$ %93 olan hastalarda bu gruba dahil edildi.

2.2.3. Ağır Pnömonili Hasta Grubu (Yoğun Bakım Ünitesinde Takip İhtiyacı Olan Hastalar)

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (≥ 30 /dakika) ve oda havasında SpO₂ düzeyi $\leq$ %90'ın altında olan hastalar ağır pnömonili hasta grubuna dahil edild. Akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni tutulumu bulgusu (>50) saptanan solunum desteği ve oksijen ihtiyacı olan hastalar da bu gruba dahil olan hastalardır. Primer sonlanım noktası 28 günlük mortalite olarak belirlendi.

2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

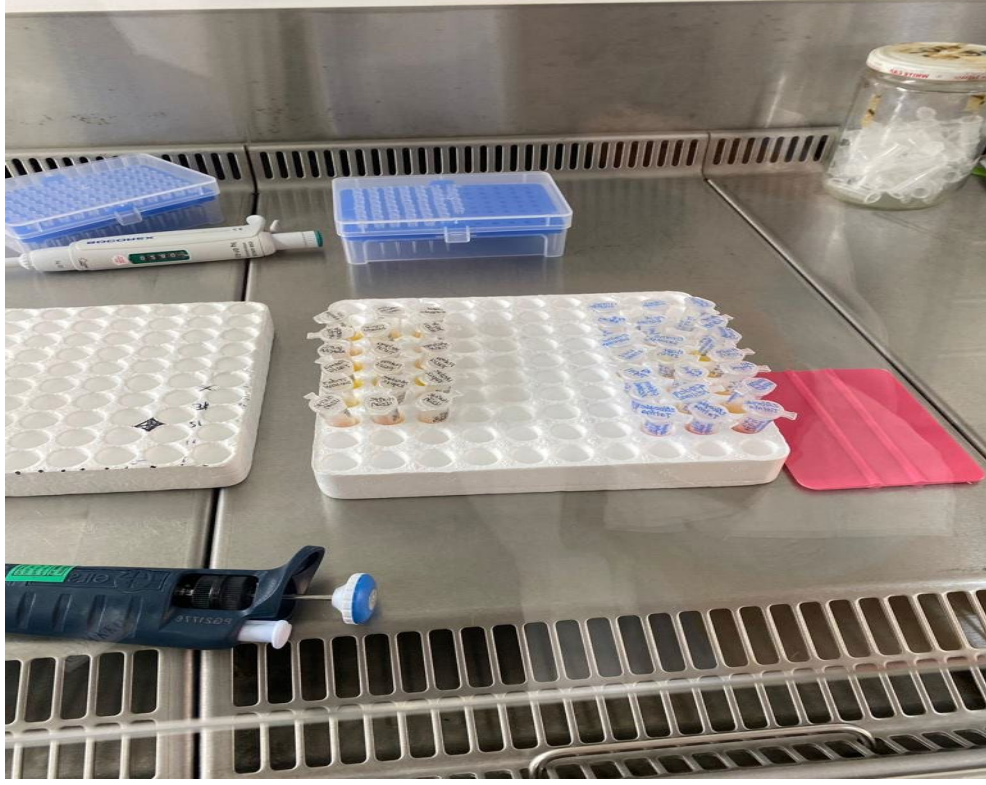
Protokol: Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile SARS-CoV-2 ve varyantlarının tespitinde, 09096500 katalog numaralı Diagnovital DIAGNO5plex NS SARS-CoV-2 Real-Time PCR Kiti kullanıldı.

Gerekli ekipmanlar ve laboratuvar koşulları oluşturulduktan sonra -25 ile -15 arasında saklanan kit reaktifleri çözündürülür ve kısa santrifüj edilir. Her çalışma için negatif ve pozitif kontrol kullanılmalıdır. Her bir numune için 5 µL DIAGNO5plex 2X Reaction mix, 2,5 µL DIAGNO5plex Variant oligomix ve 2,5 µL örnek RNA'dan ilave edilir. Son hacim 10 µL olmalıdır. Karışım ve numuneler uygun plate'e yerleştirilir ve yapışkanı kapatılıp kısa santrifüj edilir ve reaksiyon sonrası sonuçlar yorumlandı.

2.4. Verilerin Toplanması

Çalışma planması aşamasında yaptırılan “power” analizine göre her klinik grubundan (asemptomatik, hafif, orta, şiddetli) en az 22'şer çift kan alınması gerektiği belirtildi. Yani hem akut dönemde ve hem de iyileşme döneminde kan alınması durumunda çalışma anlamlı sonuç vermesi beklentisi vardı. Hastanede yatmayan olgulardan ikinci numuneleri almak hastaların iyileştikten sonra gelmek istememelerinden dolayı aksaklık oluşturdu. Bu durum asemptomatik ve hafif hasta grupları için de geçerlidir. Orta ve ağır hastalar hastanede olduklarından kan temininde

zorluk yaşanmadı. Hastalardan alınan kanların serumları rutin hematoloji ve biyokimya analizlerinden geçirildikten sonra bekletilmeden çalışma laboratuvarında serum miktarınca alikotlandı (Şekil 8).



Şekil 8. Numunelerin alikotlanması.

Alikotlanan serumlar -80°C 'de saklanmaya bırakıldı (Şekil 9). Saklanmaya bırakılan serumlar için eppendorf tüpler kullanıldı. Eppendorf tüpler hastanın adı soyadı ve numunenin işleme alındığı günün tarihiyle etiketlendi. PCR sonucu itibariyle ilk 14 gün içinde olanların kanları birinci kan, birinci kan alındıktan en erken 7 gün sonra hastalardan ikinci kanları alındı. Birinci kanlara uygulanan işlem ikinci kanlara da uygulandı.



Şekil 9. Numunelerin -80°C 'de saklanması.

2.5. Anti RBD Antikorlarının Ölçülmesi

Alınan kanlarda önce hematolojik ve biyokimyasal ölçümler otomatik olarak yapıldı ve antikor ölçümlerine bakıldı.

SARS-CoV-2 spike protein reseptör bağlama alanına (RBD) karşı antikorların in vitro kalitatif ve yarı kantitatif tespiti için 09289267119 katalog numaralı Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S ("Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S Immunoassay for the quantitative determination of antibodies to the SARS-CoV-2 spike protein- Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S (roche.com)") immünolojik test kiti kullanıldı. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S kiti, SARS-CoV-2'ye karşı yüksek affiniteli antikorların kantitatif olarak belirlenmesini destekleyen çift antijenli sandviç formatında S antijeninin

RBD'sini temsil eden bir rekombinant protein kullanıldı. Toplamda 18 dakika süren test, SARS-COV-2 ile doğal enfeksiyonun ardından oluşan veya aşı yapılanlarda bulunan SARS-COV-2 S proteinine karşı nötralizan antikorlar olmak üzere adaptif, hümmoral immün yanıtın değlerlendirilmesine yardımcı olarak kullanıldı.

2.6. IgG ve IgM Antikorlarının Ölçülmesi

IgG ve IgM antikorlarının ölçümü, Meril COVID-19 IgG/IgM Rapid Lateral Diffusion Test (Cat No: NCVRPD-02) ile yapıldı. Prensibi, kalitatif ve hızlı bir immünokromatografik olarak verildiği tanı testinde insan tam kanında veya serum/plazmasında SARS-CoV-2'ye ait IgG ve IgM antikorlarının yakalanmasına dayanır. Yanal akış (Lateral Flow) teknolojisi metodunu uygular. Bu testin hassasiyeti %97,20 iken özgünlüğü ise %99,22'dir. Hızla sonuç alınan bu kitte üreticinin tarif ettiği şekilde yapıldı.

2.7. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistikleri IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp; 2013) programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılıma uyan veriler için ortalama, normal dağılıma uymayan veriler için ise ortanca kullanılarak verildi. İstatistiksel değlerlendirmede normal dağılıma uyan değışkenlerde bağımsız gruplar T testi ve bağımlı gruplar T testi; normal dağılıma uymayanlarda ise Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Çapraz tablolarda gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı, ki-kare, Continuity (Yates) ve Fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P değgerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değlerlendirildi.

3. SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 95 hasta dahil edildi. İkinci kan tetkikinde nötralizan antikor düzeyi çalışılamayan 11 hasta çalışma dışı bırakıldı, 84 hastanın verileri değerlendirmeye alındı. Hastaların 41'i (% 48,8) kadındı, yaş ortanca değeri 68 yıl (25 – 94 yıl aralığında) saptandı. Hastaların 18'i (% 21,4) asemptomatik veya hafif enfeksiyon, 33'ü (% 39,3) orta, 33'ü (% 39,3) de ağır enfeksiyon kategorisindeydi. Hastaların 51'inin (% 60,7) komorbiditesi mevcuttu.

Nötralizan antikor düzeyi ilk kan değerlerinde negatif veya ara değer olup ikinci kanında yüksek düzeye çıkan 21 hasta alt grup analizinde incelendi. Bu hastaların ikisi asemptomatik-hafif enfeksiyon, beşi orta, 13'ü (% 65) ağır enfeksiyon kategorisindeydi. Bu hastaların ikinci kanlarındaki ortalama MPV ve RDW-SD değerleri ile ortanca beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve NLO, ilk kanlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.049$, $p<0.001$, $p=0.021$, $p=0.009$, $p=0.036$) (Tablo 1).

Çalışmada yer alan hastaların komorbiditeleri (hasta sayısı-n%); Hipertansiyon 28 (% 33,3), diyabetes mellitus 22 (% 26,2), kronik böbrek hastalığı 14 (% 16,7), kardiyovasküler hastalık 33 (% 39,3), immünsüpresyon 20 (% 23,8), tiroid hastalığı 9 (% 10,7), serebrovasküler olay 7 (% 8,3), kronik obstrüktif akciğer hastalığı 5 (% 6), Demans 3 (% 3,6), diğer hastalıklar; epilepsi, ülseratif kolit, benign prostat hiperplazisi, obezite, gut, romatoid artrit, ankilozan spondilit, infektif endokardit, spondilodiskit, pankreatit, hidrosefali 16 (% 19) ve hiçbir komorbiditesi olmayan ise 33 (% 39,3) olarak belirlendi. Anti-RBD antikorlarının titreleri hastalığın klinik seyri (asemptomatik, hafif-orta, ağır pnömöni) ile doğrusal ilişkilidi. Ancak aynı ilişki hastalıktan iyileşmede geçersizdi.

Tablo 1. Nötralizan antikör düzeyi ilk kan değerlerinde negatif veya ara değer olup ikinci kanında yüksek düzeye çıkan 21 hastanın laboratuvar değerleri.

Laboratuvar Değerleri [Ortanca (min-max)]	Birinci Kan Tetkiki	İkinci Kan Tetkiki	p[#]
WBC (/μL)	280 (1760 –130710)	9310(2510-35850)	0.021
NE (/μL)	5345 (1150 -20330)	6630 (730-27630)	0.009
Ly (/μL)	875(0 - 21430)	1205 (30 – 31540)	0.296
NE/ Ly Oranı	(0 – 38)	7.8 (0 – 435)	0.036
PLT/ Ly Oranı	0.19 (0 – 1)	0.26 (0 – 4)	0.398
Mo (/μL)	230 (0 – 870)	500 (80 – 3100)	0.126
PLT (/μL)	206 (±124.9)	213.9 (±122)	0.067
Mean platelet volüme (fL)	10.2 (±1.6)	11.4 (±1.5)	0.049
RDW-SD (fL)	48.2 (±5.8)	49.1 (4.8)	<0.001
RDW-CV (%)	14.4 (12.8 – 19)	14.5 (12.6 – 20.2)	0.658
LDH (U/L)	262.5 (172 – 2681)	274 (149 – 1942)	0.420
CRP (mg/L)	91.1 (4.3 – 310.8)	92 (2.7 , 301)	0.421
Ferritin	732.7 (30.3 – 3143)	706 (17.1 – 9271)	0.363
D-Dimer (μg/mL)	0.77 (0.24 – 8.1)	2.3 (0.3 – 17.14)	0.064
Laktat	1.6 (0.7 – 2.5)	1.8 (0.2 – 8.4)	0.099

4. TARTIŞMA

Aralık 2019'dan beri yaşanan ve tüm dünyayı etkisi altına Covid-19 pandemisi çağımızın önemli sağlık sorunları arasına girmesiyle, hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada Covid-19 enfeksiyonunun patogenezinde rol alabilecek faktörler incelendi ve patogenezi ile anti-viral antikorlar arasında tartışmalı bir ilişki bulundu. Bu tez çalışmasında yapılan çalışmalar kapsamında RT-PCR ile tanısı konulan pozitif hastalarda virüs enfeksiyonunun patogenezi ile hastalarda mevcut hematolojik ve biyokimyasal parametreler ilişkilendirildi. Bunun yanında aynı hastalarda bir başka proje kapsamında yapılan antikor ve nötralizasyon çalışmaları sonuçlarıyla da ilişkilendirme yapıldı. SARS-CoV-2 patogenezi ile komorbidite arasında kuvvetli ilişki olduğu görüldü. Hastaların genel sağlık durumlarını belirten testlerin ardından klinik özellikleri de dikkate alındı. Üç gruba ayrılan hastaların (asemptomatik, hafif-orta seyirli pnömonili, ağır pnömonili) klinik kategorileriyle anti-RBD titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu sonuç, oluşan antikorların (anti-RBD dahil) koruyuculuğunun sınırlı olduğunu bize göstermiş olabilir. Çalışma neticesinde semptomsuz hasta grubunun bazılarında nötralizan antikor varken, bazılarında olmamasına rağmen yine de semptomsuz oldukları görüldü. Aynı şekilde hafif-orta seyirli pnömonili grupta bazı hastalarda nötralizan antikor varken bazılarında yoktu. Dolayısıyla antikorların olup olmamasından ziyade hastalığın, hastaların sağlığı ile ilgili olduğuna yani kronik komorbiditelerine odaklanmanın daha doğru olacağı kanısına varıldı. Mortal hastalarda ve/veya yoğun bakım sonrası iyileşen hastalarda anti-RBD antikorları titrelerinin yükseldiği görüldü. Dolayısıyla patogenezin antikor üretimini tetiklediğini söylenebilir. İmren Taşkiran ve arkadaşları Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapmış olduğu çalışmada, tedavi altındayken ölen 406 COVID-19 hastasını komorbiditeleri açısından değerlendirmişlerdir. Bu hastalardan 261 tanesinde kronik komorbiditeye rastlamışlardır. En fazla rastlanan hastalıklar; 141 kişi (% 34,7) hipertansiyon, 113 kişide (% 27,8) kronik böbrek hastalığı görülmüştür. Bu çalışmada yaşlılık komorbidite olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmaları neticesinde kronik hastalığı olanların mortal seyirde yüksek oranda olduklarını gözlemişlerdir (Taşkiran vd., 2023).

Bahsedilen alışmalar sonucumuzu destekler nitelikte olsa da desteklemeyen çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında hasta gruplarını istatistiksel olarak anlamlı kılacak hasta sayıları elde edilememiştir (Wölfel vd., 2020).

Bates ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın genel sonuçlarına bakıldığında Covid-19'un tek başına nötrale edici antikor yanıtında önemli artış sağladığı daha önemlisi antikor yanıtının gücü ve genişliğinin aynı anda arttığı görölmüştür. Spike proteinine karşı oluşmuş antikorların virüsleri nötrale edici etkilerinin olduğu sonucuna varmışlardır (Bates vd., 2022). Bununla beraber hastaların self responding olarak aktarıldığı bir çalışmada antikor üretiminin, genel olarak daha hızlı iyileşmeden sorumlu olan üstün bir bütünsel bağışıklık sürecinin devamı olduğunu önerilmiştir (Chen vd., 2020).

Sonuç olarak literatürün ve bu çalışmanın da ortaya koyduğu gibi Covid-19 enfeksiyonu genç ve sağlıklı insanlarda önemli enfeksiyonlara yol açmazken yaşlılık dahil kronik hastalıkları olanlarda değişik şiddetlerde yerel ve sistemik enfeksiyonlara ve hatta ölümlere yol açabileceği düşünölmektedir.

KAYNAKÇA

- Abid, S. A., Muneer, A. A., Al-Kadmy, I. M., Sattar, A. A., Beshbishy, A. M., Batiha, G. E. S., & Hetta, H. F. (2021). Biosensors as a future diagnostic approach for COVID-19. *Life sciences*, 273, 119117.
- Al-Tawfiq, J. A. (2020). Viral loads of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 in respiratory specimens: what have we learned?. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101629.
- Al-Tawfiq, J. A., Zumla, A., & Memish, Z. A. (2014). Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel medicine and infectious disease*, 12(5), 422-428.
- Alpaslan, M., Özkaçmaz, S., Dadalı, Y., & Dündar, İ. (2020). COVID-19 tanılı hastalarımızın bilgisayarlı tomografi sonuçları: tipik ve atipik bulgular. *Ahi Evran Medical Journal*, 4(3), 109-116.
- Araf, Y., Faruqui, N. A., Anwar, S., & Hosen, M. J. (2021). SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *International Microbiology*, 24, 19-24.
- Arumugam, V. A., Thangavelu, S., Fathah, Z., Ravindran, P., Sanjeev, A. M. A., Babu, S. & Dhama, K. (2020). COVID-19 and the world with co-morbidities of heart disease, hypertension and diabetes. *J Pure Appl Microbiol*, 14(3), 1623-1638
- Assiri, A., Al-Tawfiq, J. A., Al-Rabeeh, A. A., Al-Rabiah, F. A., Al-Hajjar, S., Al-Barrak, A., ... & Memish, Z. A. (2013). Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 13(9), 752-761.
- Augustine, R., Hasan, A., Das, S., Ahmed, R., Mori, Y., Notomi, T., ... & Thakor, A. S. (2020). Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a rapid, sensitive, specific, and cost-effective point-of-care test for coronaviruses in the context of COVID-19 pandemic. *Biology*, 9(8), 182.
- Ausiello, D. A., Benos, D. J., Abboud, F., Koopman, W., & Epstein, P. (2004). The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*, 141, 460-470.
- Bakanlığı, T. S., & Müdürlüğü, H. S. G. (2020). Covid-19 Rehberi Genel Bilgiler Epidemiyoloji ve Tanı. *Ankara. Erişim adresi (04.10. 2020): <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39548/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>*.
- Bates, T. A., McBride, S. K., Leier, H. C., Guzman, G., Lyski, Z. L., Schoen, D., ... & Tafesse, F. G. (2022). Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads

- to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Science immunology*, 7(68), eabn8014.
- Beşirbellioğlu, B. A. (2007). Sars kuşkulu ve damlacık çekirdeği ile bulaşan infeksiyonlarda DAS yönetimi. *Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi*, 5, 4-8.
- Boriskın, Y. S., Leneva, I. A., Pecheur, E. I., & Polyak, S. J. (2008). Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Current medicinal chemistry*, 15(10), 997-1005.
- Bosch, B. J., Van der Zee, R., De Haan, C. A., & Rottier, P. J. (2003). The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of virology*, 77(16), 8801-8811.
- Cabeça, T. K., Granato, C., & Bellei, N. (2013). Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. *Influenza and other respiratory viruses*, 7(6), 1040-1047.
- Canan, E. R. E. N. (2020). Covid-19 Pandemisinde Mikrobiyoloji Laboratuvar Tanı Metodları. *Sakarya Tıp Dergisi*, 10(4), 700-704.
- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *bmj*, 371.
- Chan-Yeung, M., & Xu, R. H. (2003). SARS: epidemiology. *Respirology*, 8, S9-S14.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.
- Chen, Q., Li, J., Deng, Z., Xiong, W., Wang, Q., & Hu, Y. Q. (2010). Comprehensive detection and identification of seven animal coronaviruses and human respiratory coronavirus 229E with a microarray hybridization assay. *Intervirology*, 53(2), 95-104.
- Cheng, V. C., Lau, S. K., Woo, P. C., & Yuen, K. Y. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical microbiology reviews*, 20(4), 660-694.
- Christin, J. R., & Beckert, M. V. (2016). Origins and Applications of CRISPR-Mediated Genome Editing. *The Einstein journal of biology and medicine: EJBM*, 31(1-2), 2.
- Covid, TÜBA (2020). *Pandemi Değerlendirme Raporu*. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. Ankara.

- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, 17(3), 181-192.
- De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, 14(8), 523-534.
- Draper, B., Yee, W. L., Pedrana, A., Kyi, K. P., Qureshi, H., Htay, H., ... & Howell, J. (2022). Reducing liver disease-related deaths in the Asia-Pacific: the important role of decentralised and non-specialist led hepatitis C treatment for cirrhotic patients. *The Lancet Regional Health–Western Pacific*, 20.
- Du, P. X., Chou, Y. Y., Santos, H. M., Keskin, B. B., Hsieh, M. H., Ho, T. S., & Syu, G. D. (2021). Development and application of human coronavirus protein microarray for specificity analysis. *Analytical chemistry*, 93(21), 7690-7698.
- Durmaz, B. (2020). COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, p12-17.
- Dülger, D., & Ekici, S. (2020). Günümüz pandemisi COVID-19'un laboratuvar tanı yöntemleri. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(COVID-19), 111-115.
- Erensoy, S. (2020). COVID-19 pandemisinde SARS-CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. *Mikrobiyol Bul*, 54(3), 497-509.
- Ferron, F., Subissi, L., Silveira De Moraes, A. T., Le, N. T. T., Sevajol, M., Gluais, L., ... & Imbert, I. (2018). Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(2), E162-E171.
- Fischer, W. A., Eron Jr, J. J., Holman, W., Cohen, M. S., Fang, L., Szewczyk, L. J., ... & Painter, W. P. (2021). A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Science translational medicine*, 14(628), eabl7430.
- Frontera, A., Cianfanelli, L., Vlachos, K., Landoni, G., & Cremona, G. (2020). Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: The “double-hit” hypothesis. *Journal of Infection*, 81(2), 255-259.
- Fujimoto, I., Pan, J., Takizawa, T., & Nakanishi, Y. (2000). Virus clearance through apoptosis-dependent phagocytosis of influenza A virus-infected cells by macrophages. *Journal of virology*, 74(7), 3399-3403.
- Gu, J., & Korteweg, C. (2007). Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *The American journal of pathology*, 170(4), 1136-1147.
- Gülsüm, K. A. Y. A., & Altındış, M. SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1. 529) Varyantının Virolojik, Epidemiyolojik Özellikleri ve Korunma: Derleme. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 162-171.

- Hadj Hassine, I. (2022). Covid-19 vaccines and variants of concern: a review. *Reviews in medical virology*, 32(4), e2313.
- Harun-Ur-Rashid, M., Foyez, T., Jahan, I., Pal, K., & Imran, A. B. (2022). Rapid diagnosis of COVID-19 via nano-biosensor-implemented biomedical utilization: a systematic review. *RSC advances*, 12(15), 9445-9465.
- Hasöksüz, M., Kilic, S., & Saraç, F. (2020). Coronaviruses and sars-cov-2. *Turkish journal of medical sciences*, 50(9), 549-556.
- Hayriye, Ü. N. L. Ü., & Çiçek, E. (2021). Salgın hastalıklardan koruma ve kontrol önlemleri, covid-19 pandemisi ile mücadele ve yaşanan güçlükler. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 8(1), 101-107.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., ... & Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), 112-116.
- Inoue, Y., Tanaka, N., Tanaka, Y., Inoue, S., Morita, K., Zhuang, M., ... & Sugamura, K. (2007). Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *Journal of virology*, 81(16), 8722-8729.
- IŞIK, M. T., & Rana, C. A. N. (2021). Bir grup hemşirelik öğrencisinin COVID-19 riskine yönelik koruyucu, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 11(1), 94-103.
- İLHAN, A. Ş. (2020). Sars-Cov-2 Ve COVID-19 Patogenezi. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 78-87.
- İnkaya, A. Ç., Taş, Z., & Akova, M. (2020). COVID-19'un güncel tedavisi. Yalçın Ş, Özet A, editörler. *Kanser ve COVID-19 Pandemisi*, 1, 27-37.
- Jeffers, S. A., Tusell, S. M., Gillim-Ross, L., Hemmila, E. M., Achenbach, J. E., Babcock, G. J., ... & Holmes, K. V. (2004). CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15748-15753.
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of hospital infection*, 104(3), 246-251.
- Katalani, C., Boone, H. A., Hajizade, A., Sijercic, A., & Ahmadian, G. (2020). CRISPR-based diagnosis of infectious and noninfectious diseases. *Biological procedures online*, 22(1), 1-14.

- Kılbaş, İ., Kılbaş, E. P. K., & Ciftci, İ. (2022). Pandeminin Gölgesinde Geçen 2 Yıl: Sorularla COVID-19. *Hitit Medical Journal*, 4(1), 22-28.
- Li, K., Wu, J., Wu, F., Guo, D., Chen, L., Fang, Z., & Li, C. (2020). The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investigative radiology* 55(6), 327-331
- Lin, D., Liu, L., Zhang, M., Hu, Y., Yang, Q., Guo, J., ... & Zhang, Z. (2020). Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39, 2271-2277.
- Liu, W., Zhang, Q. I., Chen, J., Xiang, R., Song, H., Shu, S., ... & Liu, Y. (2020). Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 382(14), 1370-1371.
- Loeffelholz, M. J., & Tang, Y. W. (2020). Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 747-756.
- Lopez-Cortes, L. F., Ruiz-Valderas, R., Sánchez-Rivas, E., Lluch, A., Gutierrez-Valencia, A., Torres-Cornejo, A., ... & Viciano, P. (2013). Lopinavir plasma concentrations and virological outcome with lopinavir-ritonavir monotherapy in HIV-1-infected patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(8), 3746-3751.
- Lu, H., Stratton, C. W., & Tang, Y. W. (2020). An evolving approach to the laboratory assessment of COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(10), 1812-1817.
- Ma, Z., Li, P., Ji, Y., Ikram, A., & Pan, Q. (2020). Cross-reactivity towards SARS-CoV-2: the potential role of low-pathogenic human coronaviruses. *The Lancet Microbe*, 1(4), e151.
- McIntosh, K., Hirsch, M. S., & Bloom, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Mohd, H. A., Al-Tawfiq, J. A., & Memish, Z. A. (2016). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virology journal*, 13, 1-7.
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(2), 159-163.
- Mutlu, O., Uygun, İ., & Erden, F. (2020). Koronavirüs hastalığı (COVID-19) tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 167-173.

- Notomi, T., Okayama, H., Masubuchi, H., Yonekawa, T., Watanabe, K., Amino, N., & Hase, T. (2000). Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic acids research*, 28(12), e63-e63.
- Öztürk, Ö. (2021). Covid-19'da Oksijen Tedavisi: Kime, Ne Zaman, Nasıl?. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 28.
- Perlman, S. (1998). Pathogenesis of coronavirus-induced infections: review of pathological and immunological aspects. *Coronaviruses and arteriviruses*, 503-513.
- Perlman, S., & Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature reviews microbiology*, 7(6), 439-450.
- Perumal, V., & Hashim, U. (2014). Advances in biosensors: Principle, architecture and applications. *Journal of applied biomedicine*, 12(1), 1-15.
- Rahimi, H., Salehiabar, M., Barsbay, M., Ghaffarlou, M., Kavetsky, T., Sharafi, A., & Conde, J. (2021). CRISPR systems for COVID-19 diagnosis. *ACS sensors*, 6(4), 1430-1445.
- Ravi, V., Saxena, S., & Panda, P. S. (2022). Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian journal of medical microbiology*, 40(2), 182-186.
- Schelle, B., Karl, N., Ludewig, B., Siddell, S. G., & Thiel, V. (2005). Selective replication of coronavirus genomes that express nucleocapsid protein. *Journal of Virology*, 79(11), 6620-6630.
- Shaigany, S., Gnirke, M., Guttmann, A., Chong, H., Meehan, S., Raabe, V., ... & Femia, A. (2020). An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *The Lancet*, 396(10246), e8-e10.
- Sharma, A., Balda, S., Apreja, M., Kataria, K., Capalash, N., & Sharma, P. (2021). COVID-19 diagnosis: current and future techniques. *International Journal of Biological Macromolecules*, 193, 1835-1844.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Graham, R. L., Menachery, V. D., Gralinski, L. E., Case, J. B., ... & Baric, R. S. (2017). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*, 9(396), eaal3653.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, 91-98.
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., ... & Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*, 27(5), 1451-1454.

- Shi, Z., & Hu, Z. (2008). A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus research*, 133(1), 74-87.
- Societies, T. V. D. (2010). *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy*. <http://www.ictvonline.org/>.
- Stowell, Sean R. y, & Guarner, J. (2020). Role of Serology in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 1935-1936.
- Synowiec, A., Szczepański, A., Barreto-Duran, E., Lie, L. K., & Pyrc, K. (2021). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systemic infection. *Clinical microbiology reviews*, 34(2), 10-1128.
- Şahin, F., & Demir, S. (2020). *Virüsler, Viral Pandemileri Etkileyen Faktörler ve Sonuçları*. Muzaffer Şeker, Ali Özer ve Cem Korkut. Türkiye Bilimler Akademisi, 55-76.
- Şener, A. (2020). COVID-19 (SARS Cov-2) Tedavisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4, 97-104.
- Tanriverdi, E. S., YAKUPOĞULLARI, Y., & Barış, O. T. L. U. (2020). COVID-19 tanısı: Serolojik ve Moleküler testler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 29(Özel Sayı), 31-37.
- Taşkıran, İ., Yosun, Ş. A. N., Turken, M., Ersan, G., & Şükran, K. Ö. S. E. (2023). Covid 19 Nedeniyle Ölen Hastalarımızın Klinik Özellikleri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 24(2), 179-183.
- Tekol, S. D. (2020). SARS-CoV-2: *Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler*. Southern Clinics of Istanbul Eurasia.
- Temel, A., Ateş, A., & Eraç, B. (2021). Covid-19 pandemisinde mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 54(2), 99-108.
- Ufuk, İ. N. C. E., & Sayın, F. (2022). COVID-19 Aşısında Güncel Uygulamalar. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 31(2), 258-262.
- Ulasli, M., Verheije, M. H., De Haan, C. A., & Reggiori, F. (2010). Qualitative and quantitative ultrastructural analysis of the membrane rearrangements induced by coronavirus. *Cellular microbiology*, 12(6), 844-861.
- Uygun, Z. O. (2022). IgG'nin tayini için kapasitif bir biyosensör geliştirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*, 61(1), 8-14.
- UZUNOĞULLARI, N., & Gümüş, M. (2017). Virüs taksonomisinin tarihsel gelişimi ve son durumu. *Bahçe*, 46(2), 51-57.
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170.

- Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., ... & Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet infectious diseases*, 20(6), 669-677.
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*, 323(18), 1843-1844.
- WHO. (2020). World Health Organization. *WHO Director-General's Remarks at the Media Briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020*.
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *jama*, 323(13), 1239-1242.
- Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., ... & Hao, P. (2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 63, 457-460.
- Xu, X., Ong, Y. K., & Wang, D. Y. (2020). Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. *Military Medical Research*, 7(1), 1-18.
- Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., ... & Zhang, Y. (2020). COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 128.
- Yang, M., Li, C. K., Li, K., Hon, K. L. E., Ng, M. H., Chan, P. K., & Fok, T. F. (2004). Hematological findings in SARS patients and possible mechanisms. *International journal of molecular medicine*, 14(2), 311-315.
- Yao, T. T., Qian, J. D., Zhu, W. Y., Wang, Y., & Wang, G. Q. (2020). A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal of medical virology*, 92(6), 556-563.
- Yoshikawa, T., Hill, T., Li, K., Peters, C. J., & Tseng, C. T. K. (2009). Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *Journal of virology*, 83(7), 3039-3048.
- Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820.
- Zang, R., Castro, M. F. G., McCune, B. T., Zeng, Q., Rothlauf, P. W., Sonnek, N. M., ... & Ding, S. (2020). TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2

infection of human small intestinal enterocytes. *Science immunology*, 5(47), eabc3582.

- Zhang, S. Q., Tan, B., Li, P., Wang, F. X., Guo, L., Yang, Y., ... & Cheng, S. P. (2014). Comparison of conventional RT-PCR, reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification, and SYBR green I-based real-time RT-PCR in the rapid detection of bovine viral diarrhea virus nucleotide in contaminated commercial bovine sera batches. *Journal of virological methods*, 207, 204-209.
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., ... & Zhang, Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 Brief Title: Antibody responses in COVID-19 patients.
- Zhao, W., Zhong, Z., Xie, X., Yu, Q., & Liu, J. (2020). Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *Ajr Am J Roentgenol*, 214(5), 1072-1077.
- Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., & Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses*, 11(1), 60.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-299
Konu : Etik Kurul

10.01.2022

Sayın Prof. Dr. Zihni Açar YAZICI

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “COVID-19 Patojenezi ile Anti-spike ve Nötralizan Antikor Yanıtı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 06.01.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2022/04 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : 55c2da7710ac

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>

Fener Mah. Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Rize / TÜRKİYE
Telefon No :+90 (464) 223 61 26 Faks No :+90 (464) 223 53 76
e-Posta : [Internet Adresi:http://www.erdogan.edu.tr/](http://www.erdogan.edu.tr/)
Kep Adresi:

Bilgi için : BURAK HANKAYA

