

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI
ÇALIŞANLARI ARASINDA SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU
AŞILAMA ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Çiğdem DEMİREL

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Filiz KİBAR**

ADANA-2024

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI
ÇALIŞANLARI ARASINDA SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU
AŞILAMA ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Çiğdem DEMİREL

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Filiz KİBAR

Bu araştırma, TYL-2021-14283 nolu proje ile, Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü
Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenmiştir.

ADANA-2024

KABUL ve ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan

“Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı Çalışanları Arasında Sars-CoV-2 Enfeksiyonu

Aşılama Antikor Düzeylerinin Araştırılması”

adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi:19/04/2024

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Filiz KİBAR
Çukurova Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Fügen YARKIN
Çukurova Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN
Mersin Üniversitesi
Üye

Dr.
Üniversitesi
Üye

Dr.
Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve
kararı ile kabul edilmiştir

sayılı

Prof.Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ETİK BEYANI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 19/04/2024

İMZA

Çiğdem DEMİREL

Kayıtlı olunan Program : Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tezin Konusu : Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı Çalışanları Arasında Sars-CoV-2 Enfeksiyonu Aşılama Antikor Düzeylerinin Araştırılması

Tezin Türü : Yüksek Lisans : ☒ Doktora: ☐

Danışmanın Adı-Soyadı : Doç. Dr. Filiz Kibar
Danışmanın İletişim Bilgileri
Telefon : 532 240 19 59
E-Posta : fkibar@gmail.com

Öğrencinin İletişim Bilgileri
Telefon : 539 839 58 53
E-Posta : cdemirel156@gmail.com
Adresi :

Baklalı, küçük baklalı mh, sk
7060,no:4, Sarıçam/ADANA

**Bu belgenin Lisansüstü eğitim tezleri savunmaya alınmadan önce öğrenci tarafından doldurulup imzalanarak Enstitü Müdürlüğüne teslim edilmesi gerekmektedir.*

TEŞEKKÜR

Çalışmamda bana yön gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Doçent Dr. Filiz KİBAR'a ve çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Akgün YAMAN'a, sayın Prof. Dr. Salih ÇETİNER'e ve sayın Dr. Öğretim Üyesi GÜLÇİN DAĞLIOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocaları sayın Prof. Dr. Fatih KÖKSAL'a, sayın Prof. Dr. Fügen YARKIN'a ve sayın Prof. Dr. Mehmet Macit İLKİT'e yüksek lisans eğitimim boyunca bölüme ve bizlere yapmış oldukları akademik desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU ve Arş. Gör. Sevinç Püren YÜCEL'e yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım

Lisans eğitimim boyunca bilgileriyle ışık tutan, daima yanımda olan ve yüreklendirici sözleriyle bana güç veren Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji bölümündeki Arş. Gör. Cengiz DEMİR'e ve Lisans eğitimim boyunca dersleriyle bize vizyon katan Afyon Kocatepe Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümündeki sayın Prof. Dr. Mehmet Oğuz ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım

Çalışmamın uygulama süresince yardımlarını esirgemeyen Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı İmmünoloji Birimi çalışanları Canan BAYRAM, Belma ÇELİK, Berkant BOZDOĞANOĞLU, Semiha ERZİN EROĞLU'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni maddi ve manevi destekleyen, sabır gösteren, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çiğdem DEMİREL

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	iii
ETİK BEYANI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Koronavirüslerin Evrimi.....	2
2.2 SARS-CoV-2 Yapısı ve Moleküler Özellikleri.....	3
2.5. Pandemilerin Zoonotik Kökenleri	8
2.6. Sars-CoV-2 ve Diğer Koronavirüsler Arasındaki Benzerlik ve Farklılıklar	8
2.6.1. SARS ve COVID-19 Arasındaki Benzerlikler ve Farklılıklar	8
2.7. COVID-19 Enfeksiyonunda Cinsiyet Duyarlılığı	10
2.7.1. COVID-19 Mortalitesinde Cinsiyet Duyarlılığı.....	10
2.7.2. Çin'de COVID-19'dan Erkeklerde Kadınlardan Daha Fazla Ölüm.....	11
2.7.3. ABD'de COVID-19'a Bağlı Ölümelerde Cinsiyet Farkı	11
2.7.4. COVID-19, Avrupa'da Erkeklerde Kadınlara Göre Daha Ölümcül.....	12
2.8.Cinsiyet Duyarlılığının Arkasındaki Olası Temel Mekanizmalar.....	12
2.9. Sağlık Çalışanlarında SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Riski.....	15
2.9.1. Sağlık Çalışanları Üzerinde Ruh Sağlığı Bulguları.....	17
2.10. COVID-19 Toplumda Önleme ve Kontrol Önlemleri.....	18
2.10.1.Türkiye'de COVID-19'u Önleme ve Kontrol Önlemleri.....	19
2.10.2.Türkiyede COVID-19 Aşılamadaki Öncelik Sağlık Çalışanlarına Uygulanması.....	20
2.10.3.Dünya'da COVID-19 Aşı Uygulamaları.....	21
2.10.4.Türkiye'de COVID-19 Aşı Uygulama Sayıları ve Yüzdelikleri.....	23
2.11.Kişisel Koruyucu Donanım (KKD) Kullanımı ve Lojistik İmkanları.....	23

2.12. Sağlık Çalışanlarına COVID-19 Bulaşmasında Etkili Faktörler.....	24
2.13. Sağlık Çalışanlarının Pandemi Sürecinde Mesleki Sorumlulukları	25
2.14. COVID-19 Pandemisinde Sağlık Çalışanlarının Sağlığının Korunması.....	26
2.15. Sağlık Personeline Yönelik İzolasyon Önlemleri.....	27
2.16. Pandemi Sürecinde Türkiye’de Sağlık Çalışanı Ölümleri.....	28
2.17. SARS-CoV-2 Bulaşma Mekanizması	30
2.17.1. SARS-CoV-2’nin İnsan Konağına Girişinin Potansiyel Yolları	30
2.17.2. Viral Bulaşma	32
2.17.3. Kuluçka Süresi.....	32
2.17.4. COVID-19 ‘un Klinik ve Patolojik Özellikleri	33
2.17.5. Klinik Bulgular	34
2.17.6. Risk Faktörleri	35
2.18. SARS-CoV-2’nin Endişe Oluşturan Varyantları (VOC'ler)	36
2.18.1. Viral Varyantların Etkileri.....	36
2.19. SARS-CoV-2 Epidemiyoloji	42
2.20. COVID-19 Tanı.....	43
2.20.1. Moleküler Testler (Nükleik Asit Bazlı Tespiti).....	43
2.20.1.1. Real-time PCR teknolojisi (RT-PCR)	43
2.20.2. İzotermal Tespiti.....	44
2.20.2.1. RPA (Rekombinaz Polimeraz Amplifikasyonu-Recombinase Polymerase Amplification)	45
2.20.2.2. LAMP (Döngü Aracılı İzotermal Amplifikasyon- Loop-Mediated Isothermal Amplification)	45
2.20.2.3. NASBA (Nükleik Asit Dizisine Dayalı Amplifikasyon-Nucleic Acid Sequence Based Amplification).....	46
2.20.3. Dijital PCR (dPCR)	46
2.20.4. NGS (Yeni Nesil Dizileme - Next Generation Sequencing).....	47
2.20.5. CRISPR-Cas Sistemi (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)	48
2.20.6. COVID-19 Seroloji ve İmmünoloji Testleri.....	54
2.20.6.1. Hücresel Bağışıklık	54
2.20.6.2. Humoral Bağışıklık	55
2.20.7. Serolojik Testler	55
2.20.7.1. Antijen Testleri.....	56

2.20.7.2 Antikor Testleri	56
2.20.8. Nötralize Edici Antikor Tespiti	59
2.20.9. Hasta Başı Testler (POC-point-of-care tests)	60
2.20.10. Biyosensörler.....	61
2.20.11. Radyolojik Tanı	62
2.20.12. Laboratuvar Bulguları	62
2.20.13. Hücre Kültürü.....	63
2.21. COVID-19 Aşıları	63
2.21.1. Protein Alt Birim Aşıları	67
2.21.2. Viral vektör(Adenovirüs) Bazlı Aşılar	68
2.21.3. Nükleik Asit Aşılar (BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273)	71
2.21.4. İnaktif Virüs Aşıları (Vero hücresi)	73
3. GEREÇ ve YÖNTEM	80
3.1. Araştırmanın Yeri.....	80
3.2. Araştırmanın Tipi	80
3.3. Örneklemin Belirlenmesi.....	80
3.4. Araştırmanın Uygulama Şekli	80
3.5. Kan Örneklerinin Analizi	81
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	81
3.7. Metot- İstatistiksel	81
3.8. İzinler.....	82
3.9. Araştırma Bütçesi	82
3.10. MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) Test Kiti	82
4. BULGULAR	85
5. TARTIŞMA.....	107
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	115
7. EKLER	118
8. KAYNAKLAR.....	124
ÖZGEÇMİŞ.....	136

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 2.1. SARS-CoV-2 şematik yapısı ve genomu.....	3
Şekil 2.2. SARS-CoV-2'nin tek zincirli RNA genom yapısı	4
Şekil 2.3. SARS-CoV-2 genom yapısı ve Protein Veri Bankası (PDB) kimliği (nsp4 ve nsp14) kırmızı renkte gösterilmiştir.....	4
Şekil 2.4 SARS-CoV-2'nin spike glikoprotein S1 ve S2 altbirimleri.....	5
Şekil 2.5 SARS-CoV-2 replikasyonu	7
Şekil 2.6 SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erkeklerde ve kadınlarda farklılıkları oluşturan temel mekanizmalar	15
Şekil 2.7 29 Ocak 2022 tarihine kadar en az bir doz aşı yaptıranların oranı (Nüfusun tamamına oranı %).....	22
Şekil 2.8. Aşıların kullanıldığı ülke sayısı ve ülkelerden örnekler	23
Şekil 2.9 Sağlık çalışanlarına COVID-19 bulaşmasında etkili faktörler	25
Şekil 2.10. Sağlık personeline yönelik temas izolasyonu ve standart önlemler.....	27
Şekil 2.11 Sağlık personeline yönelik damlacık ve solunum izolasyonu	28
Şekil 2.12 Türkiye’de yaşamını yitiren sağlık çalışanlarının çalıştığı sektöre göre dağılımı ..	29
Şekil 2.13 Türkiye’de COVID-19 nedeniyle yaşamını yitiren sağlık çalışanlarının cinsiyete göre dağılımı.....	29
Şekil 2.14. Nisan 2021-Şubat 2022 arasında Türkiye’deki SARS-CoV-2 varyant dağılımı ...	41
Şekil 2.15. SARS-CoV-2 tespiti için yöntemler	43
Şekil 2.16. SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (SHERLOCK)	50
Şekil 2.17. SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (DETECTR)	51
Şekil 2.18. SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (FELUDA).....	52
Şekil 2.19 SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (CONAN)	53
Şekil 2.20. SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (VaNGuard)	54
Şekil 2.21. LFIA tekniklerine dayalı COVID-19 tanısı için serolojik ve moleküler tanı tespit cihazı	60
Şekil 2.22. Ekran baskılı elektrot bazlı elektrokimyasal biyosensör (Screen-printed-electrode based electrochemical biosensor.).....	62
Şekil 2.23. COVID-19 aşılarının Faz 3 sonuçlarının etkinlik oranları	77
Şekil 4.1. Aşı durmuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı.....	87
Şekil 4.2. Aşılamaya göre anti-S-RBD-IgG dağılımı	88

Şekil 4.3 Aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı	90
Şekil 4.4 Aşı durumlarında aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı	92
Şekil 4.5. Doza göre anti-S-RBD-IgG dağılımı	93



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 2.1. 22 Eylül 2020-18 Mart 2021 arasında SARS ve COVID-19 arasındaki benzerlikler ve farklılıklar	9
Tablo 2.2 Türkiye’de aşı uygulama grup sırası	21
Tablo 2.3 5 Kasım -23 Aralık 2020 itibariyle COVID-19 ile ilgili ülkelerdeki vaka sayısı.....	42
Tablo 2. 4. COVID-19 serolojik tanı yöntemlerinin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi.....	59
Tablo 2.5. Faz 3 ve Faz 4 aşamasında olan COVID-19 aşılarının bazı özellikleri	76
Tablo 2.6 Ülkeler ve yaptıkları aşılar	77
Tablo 4.1. Demografik özellikler	85
Tablo 4.2 Cinsiyete ve yaş gruplarına göre anti-S-RBD-IgG dağılımı.....	86
Tablo 4.3. Aşı durumuna göre Anti-S-RBD-IgG dağılımı.....	87
Tablo 4.4. Aşılamaya göre Anti-S-RBD-IgG dağılımı	88
Tablo 4.5. COVID-19 geçirme durumuna göre Anti-S-RBD-IgG dağılımı	89
Tablo 4.6. Aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı.....	89
Tablo 4.7. Aşı durumlarında aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı.....	91
Tablo 4.8 Aşı dozuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı	92
Tablo 4.9 Kronik hastalık durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı	93
Tablo 4.10 Sinovac aşısı, BioNTech aşısı ve AstraZeneca aşılarını yaptıranlarda görülen yan etkiler.....	94
Tablo 4.11 Aşı öncesi ve sonrası COVID-19 şikayetleri	96
Tablo 4.12 BioNTech aşısı sonrası’da yan etkilerin görülme zamanına göre dağılımı	97
Tablo 4.13 Sinovac aşısı sonrası’da yan etkilerin görülme zamanına göre dağılımı	99
Tablo 4.14 I.ölçüm öncesi (3.12.2021) COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin cinsiyet,yaş ve kronik hastalık dağılımı	100
Tablo 4.15 I-II. ölçüm arası (4.12-20.04.2022) COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin cinsiyet,yaş ve kronik hastalık dağılımı	101
Tablo 4.16 II-III. ölçüm arası (21.04-28.09.2022) COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin cinsiyet,yaş ve kronik hastalık dağılımı	102
Tablo 4.17 2020 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve şikayetlerinin mevsimlere göre dağılımı.....	103

Tablo 4.18. 2021 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve şikayetlerinin mevsimlere göre dağılımı.....	104
Tablo 4.19 2022 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve şikayetlerinin mevsimlere göre dağılımı.....	105
Tablo 4.20 Aşı dozuna göre COVID-19 enfeksiyonu geçirme oranları	106
Tablo 4.21 Homolog ve Heterolog aşılama göre cinsiyet, yan etki,dağılımı	106



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs- 2
HCoV	: Human coronavirus
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NTD	: N-Terminal Alan
CTD	: C-Terminal Alan
ssRNA	: Tek iplikli ribonükleik asit
sgRNA	: Subgenomik ribonükleik asit
Pp	: Poliprotein
RBD	: Reseptör Bağlama Bölgesi (Receptor Binding Domain)
NSP	: Yapısal Olmayan Protein
RTC	: Replikasyon-Transkripsiyon Kompleksi
ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
TMPRSS2	: Transmembran Proteaz Serin 2
ORF	: Açık Okuma Çerçevesi
RdRp	: RNA'ya Bağımlı RNA Polimeraz
PLpro	: Papain benzeri proteaz
3CLpro	: 3C-benzeri proteaz
ERGIC	: Endoplazmik Retikulum-Golgi Ara Bölmesi
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirüs
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
ICTV	: Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi
AR	: Androjen Reseptörü
DHT	: Dihidrotestosteron
Ig	: İmmünoglobulin
NO	: Nitrik Oksit
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentezi
UTR	: Translasyona Uğramamış Bölge
KKD	: Kişisel Koruyucu Ekipman
IPC	: Enfeksiyon Önleme ve Kontrol
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

AT2	: Alveolar epitelyal tip2
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
GI	: Gastrointestinal
IL	: İnterlökin
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
IFN	: İnterferon
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
MODS	: Multiorgan Dsyfunction Syndromu – (Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)
VOC	: Variant of Concern – (Endişe Verici Varyant)
LAMP	: Döngü aracılı izotermal amplifikasyon
TMA	: Transkripsiyon aracılı amplifikasyon
NASBA	: Nükleik asit dizi bazlı amplifikasyon
RPA	: Rekombinaz polimeraz amplifikasyon
RT-LAMP	: Revers transkripsiyon döngü aracılı izotermal amplifikasyon
NGS	: Yeni nesil dizileme
dsDNA	: Çift sarmallı deoksiriboz nükleik asit
cDNA	: Komplementer deoksiriboz nükleik asit
mAB	: Monoklonal Antikor
VOI	: Variant of Interest
RT-PCR	: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TLR	: Toll-like Reseptör
VLP	: Virüs Benzeri Partikül
LNP	: Lipid nanopartikül
ELISA	: Enzim-Linked İmmunosorbent Assay
IFA	: İmmünofloresan Yöntemi
CLIA	: Kemilüminans İmmünoassay
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
NRA	: Ulusal Düzenleyici Oterite
NMPA	: Ulusal Tıbbi Ürün İdaresi
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
ACIP	: Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi
MHRA	: İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme

ÖZET

KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI ÇALIŞANLARI ARASINDA SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU AŞILAMA ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilen SARS-CoV-2, virüsünün sebep olduğu hastalıktır. Çalışmamızda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çalışanlarında, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu, aşılama durumunu ve aşı sonrası antikor düzeyini belirlemeyi amaçladık.. Çalışmaya, 235'i (%76,5) kadın, 72'si (% 23,5) erkek, yaş ortalaması 39.0 yıl (yaş aralığı: 18.0-66.0 yıl) olmak üzere 307 gönüllü sağlık çalışanı katılmıştır. edilmiştir. 03.12.2021 , 20.04.2022 ve 28.09.2022 tarihlerinde serum örnekleri alınmıştır. Serum örneklerinde anti-S-RBD IgG seviyeleri kantitatif olarak, SNIBE Diagnostic MAGLUMI SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) kiti ile yapılmıştır. 307 sağlık çalışanına 493 doz (%47,54) Sinovac(CoronaVac) aşısı, 542 doz (% 52,26) Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısı, 2 doz (% 0,19) AstraZeneca aşısı yapılmıştır.

Anti-S-RBD-IgG Medyan Değeri (MD); cinsiyete göre kadınlarda daha yüksek olsa da, anlamlı değildir (p=0,096) ve kronik hastalık durumuna göre de anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,598). Yaş gruplarına göre anti-S-RBD-IgG dağılımı anlamlı bulunmamıştır (p=0,740). Aşı dozuna göre anti-S-RBD IgG MD'leri; iki doz aşı (%24,4) olanlarda 104,5 AU/mL, üç doz aşı (%29,3) olanlarda 111,6 AU/mL, dört doz aşı (%29,6) olanlarda 107, 8 AU/mL, 5 doz aşı(%16,6) olanlarda 108,9 AU/mL olarak tespit edilmiştir ve anlamlı bir fark göstermemiştir (p=0,103). Sağlık çalışanlarının %34,2'si homolog %65,8'si heterolog aşılama olmuştur. Heterolog aşılama olanların anti-S-RBD-IgG MD'nin homolog aşılama olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (p<0,001). Aşı durumuna göre, %12,7'si homolog-S (77,5 AU/mL) , %21,8'i homolog-B (113.7 AU/mL), %19,5'i heterolog-SSB (120,8 AU/mL), %29,3'ü heterolog-SSBB (107,9 AU/mL), %16,6'sı heterolog-SSBBB (108,9 AU/ml)'dir. Homolog-S- durumunda anti-S-RBD IgG MD, daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Aşı sonrası geçen süre ≤12 hafta (135,7AU/mL) ve 13-24 hafta (119,4 AU/mL) olanların anti-S-RBD-IgG MD'nin, 25-48 hafta (104,7AU/mL) ve 49+ hafta (97,8AU/mL) olanlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,001). Sağlık çalışanları arasında, %53,7'si hiç, %14,65'i aşı öncesi, %41,0'ı bir kez, % 5,2'si iki kez kovid enfeksiyonu (PCR pozitif) geçirmiştir. COVID-19 geçirme durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,359). 307 sağlık çalışanının COVID-19 enfeksiyonu geçirme oranları, 03.12.2021 tarihine kadar %24,10; 04.12.2021 ve 20.04.2022 tarihleri arasında %20,52 iken; 21.04.2022 ve 28.09.2022 tarihleri arasında %7,81'e düşmüştür. En sık bildirilen yan etkiler; Sinovac aşısı için, aşı kolu-ağrı(%12,98), halsizlik(% 4,86) ve baş ağrısı(%4,05), yorgunluk(%2,63),sırt ağrısı(%2,02; BioNTech aşısı için aşı kolu-ağrı (%45,2), aşı yeri-ağrı (%10,7), yorgunluk (%8,67), halsizlik (%15,12), ateş/titre (%11,07), baş ağrısı (%8,67), kas ağrısı (%4,24), eklem ağrısı(%7,74) olmuştur.

Sonuç olarak, BioNTech aşısı olanlar, Sinovac aşısına göre daha fazla oranda yan etki bildirmişlerdir. Aşılarla ilgili ciddi yan etkiler ise çok nadir olarak bildirilmiştir. Heterolog aşılamada, homolog aşılamaya göre daha yüksek antikor yanıtı olduğu tespit edilmiştir. Homolog-B ve Heterolog SB aşılama ile, 48 haftaya kadar

100,00 AU/mL üzerinde yüksek anti-S-RBD-IgG seviyeleri gözlenmiştir. Aşılama ile 12 haftaya kadar elde edilen yüksek antikor düzeyleri, 48 haftaya kadar önemli ölçüde korunmuştur. Çalışmaya katılan sağlık çalışanları COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmıştır, ancak hiçbirisi hastanede yatarak tedavi edilecek düzeyde ağır enfeksiyon geçirmemiştir. Aşılama ile sağlık çalışanlarında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu antikor düzeyleri oluşmuştur. Aşılama, yaşamı tehdit eden COVID-19 enfeksiyonundan korumuştur.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Sağlık çalışanları, SARS-CoV-2, anti-S-RBD IgG, Antikor düzeyi, Sinovac aşısı , BioNTech aşısı



ABSTRACT

INVESTIGATION OF SARS-COV-2 INFECTION, VACCINATION AND ANTIGEN LEVELS AMONG CLINICAL MICROBIOLOGY LABORATORY WORKERS

COVID-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus, which was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. In our study, we aimed to determine SARS-CoV-2 infection, vaccination status and post-vaccination antibody levels in employees of Çukurova University Faculty of Medicine Hospital. 307 volunteer healthcare workers, 235 (76.5%) female, 72 (23.5%) male, with a mean age of 39.0 years (age range: 18.0-66.0 years), participated in the study. Serum samples were collected on 03.12.2021, 20.04.2022 and 28.09.2022. Anti-S-RBD IgG levels in serum samples were quantitatively determined with SNIBE Diagnostic MAGLUMI SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) kit. 493 doses (47.54%) of Sinovac(CoronaVac) vaccine, 542 doses (52.26%) of BioNTech vaccine and 2 doses (0.19%) of AstraZeneca vaccine were administered to 307 healthcare workers.

Although anti-S-RBD-IgG Median Value (MD) was higher in women according to gender, it was not significant ($p=0.096$) and did not differ significantly according to chronic disease status ($p=0.598$). Anti-S-RBD-IgG distribution according to age groups was not significant ($p=0.740$).

Anti-S-RBD IgG MDs according to vaccine dose were 104.5 AU/mL in those who received two doses of vaccine (24.4%), 111.6 AU/mL in those who received three doses of vaccine (29.3%), 107.8 AU/mL in those who received four doses of vaccine (29.6%), and 108.9 AU/mL in those who received 5 doses of vaccine (16.6%) and did not show a significant difference ($p=0.103$). Of the healthcare workers, 34.2% received homologous and 65.8% heterologous vaccination. It was observed that the anti-S-RBD-IgG MD of those with heterologous vaccination was higher than those with homologous vaccination ($p<0.001$). According to vaccination status, 12.7% were homologous-S (77.5 AU/mL), 21.8% were homologous-B (113.7 AU/mL), 19.5% were heterologous-SSB (120.8 AU/mL), 29.3% were heterologous-SSBB (107.9 AU/mL), 16.6% were heterologous-SSBBB (108.9 AU/mL). Anti-S-RBD IgG MD was found to be lower in the case of homologous-S ($p<0.001$). Anti-S-RBD-IgG MD was higher in those with a post-vaccination duration of ≤ 12 weeks (135.7 AU/mL) and 13-24 weeks (119.4 AU/mL) compared to those with 25-48 weeks (104.7 AU/mL) and 49+ weeks (97.8 AU/mL) ($p<0.001$). Among healthcare workers, 53.7% had never, 14.65% before vaccination, 41.0% once, and 5.2% twice had COVID-19 infection (PCR positive). No significant difference was found in the distribution of anti-S-RBD-IgG according to COVID-19 infection status ($p=0.359$). Among 307 healthcare workers, the rate of COVID-19 infection was 24.10% until 03.12.2021, 20.52% between 04.12.2021 and 20.04.2022, and decreased to 7.81% between 21.04.2022 and 28.09.2022. The most frequently reported side effects were; for Sinovac vaccine, vaccine arm-pain (12.98%), weakness (4.86%), headache (4.05%), fatigue (2.63%), back pain (2.02%); For BioNTech vaccine, vaccine arm-pain (45.2%), vaccine site-pain (10.7%), fatigue (8.67%), weakness (15.12%), fever/shivering (11.07%), headache (8.67%), muscle pain (4.24%), joint pain (7.74%).

In conclusion, those who received the BioNTech vaccine reported more side effects than those who received the Sinovac vaccine. Serious side effects related to vaccines have been reported very rarely. Heterologous vaccination was associated with a higher antibody response than homologous vaccination. With homologous-B and heterologous SB vaccination, high anti-S-RBD-IgG levels above 100.00 AU/mL were observed up to 48 weeks. With vaccination, the high antibody levels achieved up to 12 weeks were significantly maintained up to 48 weeks. Healthcare workers who participated in the study contracted COVID-19 infections, but none had severe infections requiring hospitalization. Vaccination resulted in protective antibody levels against SARS-CoV-2 infection in healthcare workers.

Key words: COVID-19, Healthcare workers, SARS-CoV-2, anti-S-RBD IgG, Antibody level, Sinovac vaccine, BioNTech vaccine



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde, Aralık 2019'da kökeni bilinmeyen bir pnömoni vakası tespit edildi. Bu pnömoni vakası yeni bir koronavirüsten kaynaklandığı, 7 Ocak'ta bir hastanın boğaz sürüntü örneğinden yüksek verimli sekans kullanılarak keşfedildi ve Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından 11 Şubat 2020'de SARS-CoV-2 Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak da adlandırıldı. (1)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edildi.(2)Türkiye'de ilk COVID-19 vakası, 11 Mart 2020'de tespit edilmiştir.(3) Türkiye'de virüse bağlı ilk ölüm ise, 15 Mart 2020 görülmüştür. (4) Sonuç olarak, koronavirüs hastalığı dünya çapında insanlar için ciddi bir tehdit oluşturmıştır. 29 Nisan 2021 itibariyle, WHO (World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 148,3 milyon hasta ve 3,1 milyon dan fazla ölüm bildirildi. Bunun için en olası açıklama, SARS-CoV-2'nin ortaya çıkışı hayvandan insana türler arası bulaşma, ve ardından insandan insana geçişidir.(2)

SARS-CoV-2, betacoronavirus grubuna dâhildir. Tüm koronavirüs sekansları incelendiğinde ise, SARS-CoV-2'nin en fazla yarasa koronavirüs (Bat-CoV) ve pangolin (pullu bir karınca yiyen) koronavirüs sekansları ile de benzerlik gösterdiği saptanmıştır.(5)

Tanımlanmış ilk COVID-19 hastalığı , epidemiyolojik olarak Çin'nin Wuhan şehrin'deki deniz ürünleri pazarı çalışanlarında COVID-19 enfeksiyonunun çoğaldığı gözlenmiştir Epidemiyolojik veriler ile SARS-CoV-2'nin hastane ve aile ortamlarında kişiden kişiye bulaştığı da saptandı. (1)

Damlacık,aerosol ve temas yoluyla bulaşan hastalarda ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlara neden olmaktadır. Koronavirüs tedavisinde kullanılacak, doğrudan etkili bir ilaç bulunmamaktadır. Enfeksiyon etkeninden korunma önem taşımaktadır. (6)

SARS-CoV-2'nin ölüm oranı yaklaşık %2 olarak seyretmektedir.Şüphelenilen vakaları doğrulamak, hastaları taramak ve virüs gözetimi yapmak için SARS-CoV-2 enfeksiyona özgü teşhis metodlarına ihtiyaç duyulmuştur. SARSCoV-2, insan klinik örneklerinde yeni nesil sekanslama, hücre kültürü ve elektron mikroskopisi ile tespit edilmiştir.SARS-CoV-2'nin tam genom dizisi , GenBank'ta (katılım numarası MN908947) poli (A) kuyruğu hariç olmak üzere 10 Ocak 2020'de erişime açılmıştır.(1)

Çalışmamızda; Sağlık çalışanlarının COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve aşılama durumları, anti-SARS-CoV-2 IgG (Anti-S-RBD-IgG) düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

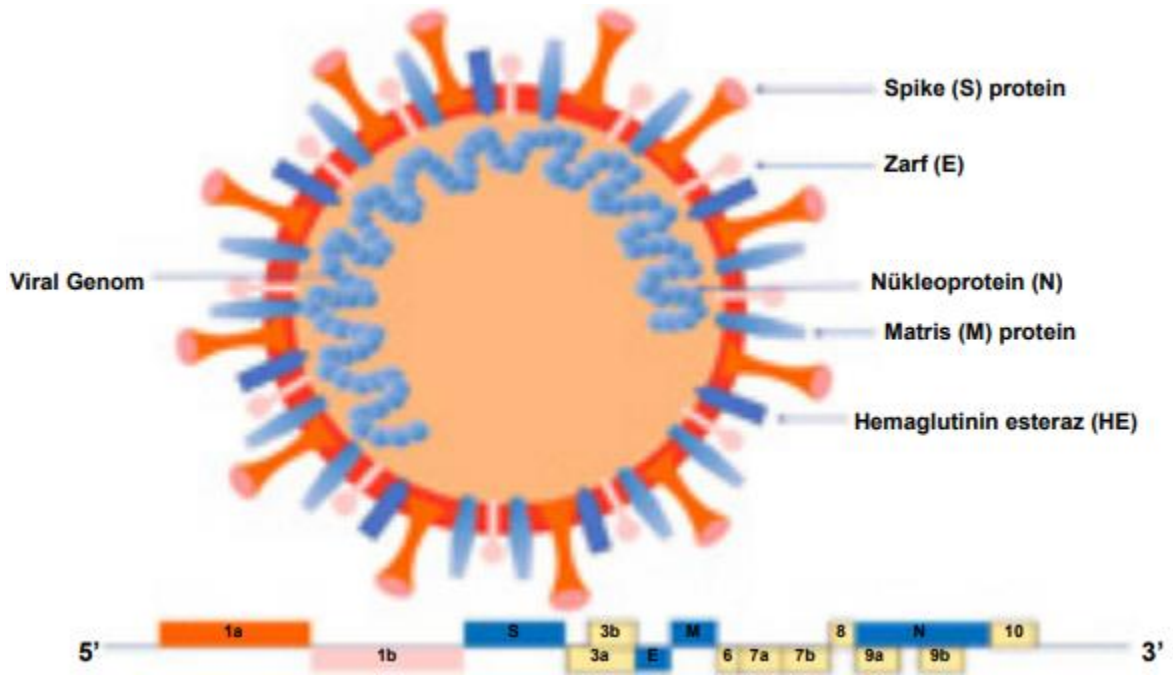
2.1. Koronavirüslerin Evrimi

CoV'lerin 1940'larda başlamış , ilk insan CoV'leri 1960'larda **HCoV-229E** (Human coronavirus 229E) ve **HCoV-OC43** (Human coronavirus OC43) olarak adlandırılan hafif solunum yolu hastalıkları için enfeksiyöz ajanlar olarak tanımlandı. 2002'de SARS-CoV salgını, yeni CoV'ler üzerinde aktif bir araştırmaya yol açtı ve 2004 **HCoV-NL63** (Human coronavirus NL63) ve 2005'te **HCoV-HKU1** (Human coronavirus HKU1)'i tanımlanmıştır . HCoV'ler dünyanın farklı yerlerinde periyodik olarak ortaya çıkmış ve 21. yüzyılın başından beri insanlarda ölümcül pnömoninin başlıca salgınlarıyla bağlantılı olmuştur. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) olarak ilk CoV salgını Kasım 2002'de Çin'in Foshan kentinde başladı ve daha sonra 2003 yılında dünya çapında %10 ölümcül bir oranla küresel enfeksiyona dönüşmüştür. On yıl sonra, ikinci HCoV pandemisi de, Haziran 2012'de Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde ortaya çıkan Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) neden olmuştur ve küresel ölüm oranı %35'dir. Yakın zamanda üçüncü büyük HCoV salgını, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde meydana geldi ve SARS-CoV-2 olarak sınıflandırılan son derece homolog yeni SARS-CoV suşunun neden olduğu enfeksiyon COVID-19 (Koronavirüs Hastalığı 2019) salgını olarak belirlendi. Bu HCoV salgınları, öngörülemeyen ortaya çıkmaları, hızlı , kolay yayılmaları ve kötü sonuçlara yol açmaları sebebiyle insanlar ve dünya ekonomisi için devamlı tehdit olarak sınıflandırılmaktadır.(7)

SARS-CoV-1 ,MERS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi iyi bilinen üç β -CoV'nin hepsinin ortak bir özelliği, alt solunum yollarında çoğalabilmeleri ve hastalığa neden olmaktadır. SARS-CoV-2 virüsü, SARS-CoV-1 veya MERS-CoV'den önemli ölçüde daha az öldürücüdür. Fakat çok daha kolay ve hızlı bulaşmaktadır. Uzun kuluçka süresi ve COVID-19'un asemptomatik varyantlarının yanı sıra yüksek düzeyde bulaşıcılık , bu hastalığın tanımlanmasını, izlenmesini ve ortadan kaldırılmasını zorlaştırmaktadır .(8) Bat-CoV (yarasa koronavirüs)ve SARS-CoV-2, %92 dizi benzerliği göstermiştir. MERS-CoV ve SARS-CoV-2 nükleokapsid analizi %65 özdeşlik gösterdi. Çeşitli koronavirüslerden nükleokapsidlerin moleküler karakterizasyonu, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV-1 ve Bat-CoV ile daha fazla ilişkili olduğunu ortaya çıkardı. SARS-CoV-2, MERS-CoV ile daha az benzerlik göstermiştir. Bu nedenle SARS-CoV-1 veya Bat-CoV, SARS-CoV-2 evriminin kaynağı olabilir(9)

2.2 SARS-CoV-2 Yapısı ve Moleküler Özellikleri

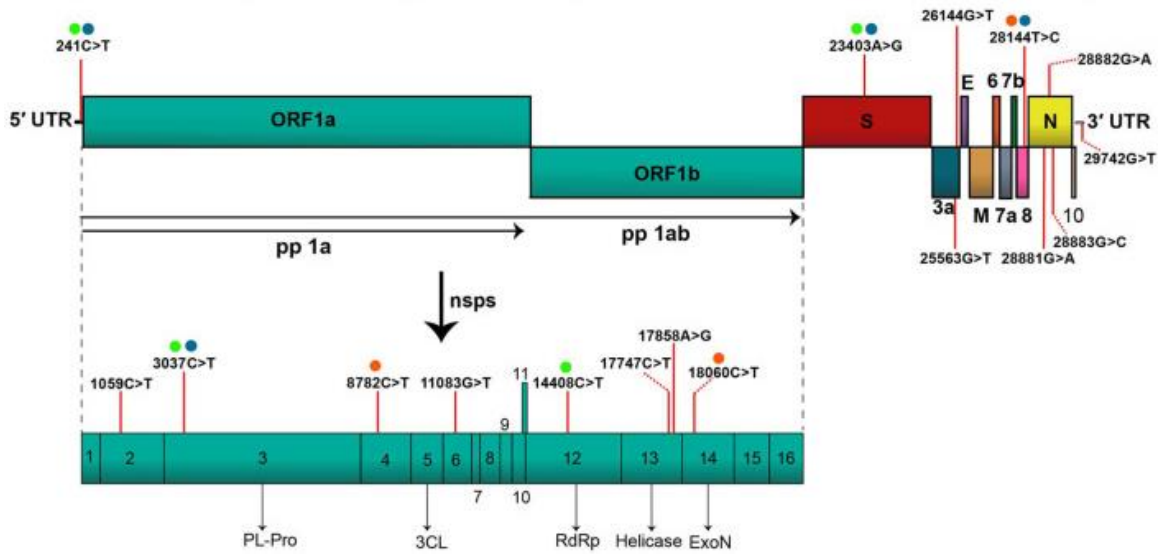
SARS-CoV-2 virüsü, pozitif tek sarmallı (+ ssRNA) RNA genomu içeren zarflı virüsler grubuna dahildir. Genom boyutu 29.99 kb'dir.(8) CoV genomu 5' başlıklı bir yapı ve 3' poli-A kuyruğu içermektedir.CoV genlerinin 5'-ucunun üçte ikisi, çoğunlukla polimerleri oluşturan replikasyon ve translasyon işlevlerini yerine getiren yapısal olmayan proteinleri kodlar. 3' ucu genomun üçte biri en az dört ana yapısal proteini (S,E,N,M) kodlar.(10) Hemaglutinin esteraz (HE) proteinleri dış yüzeyde bulunan, S proteinlerine benzer ancak daha kısa olan viral zarfla ilişkilidir.(11) En bol bulunan yapısal protein, membran (M) glikoproteinidir.(12)



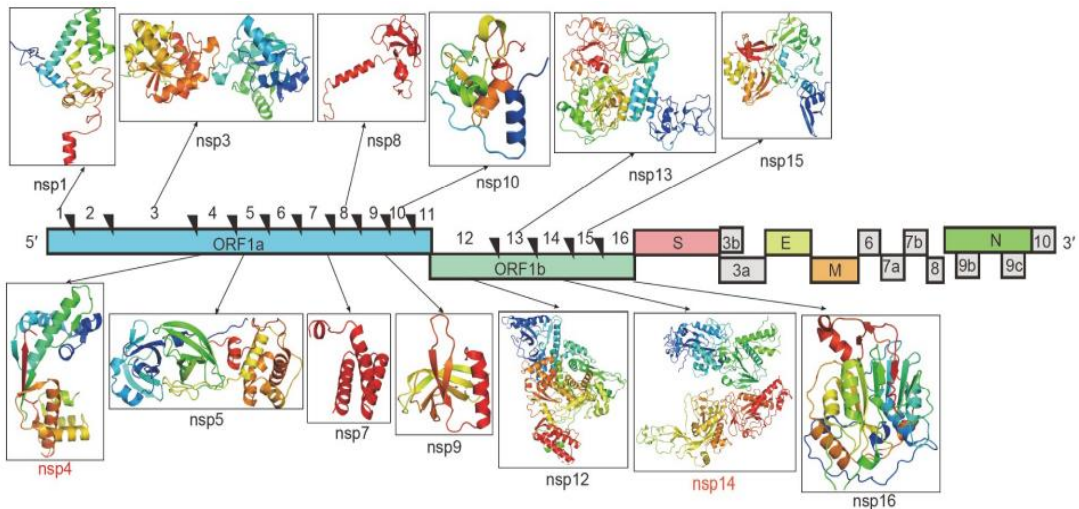
Şekil 2.1. SARS-CoV-2 şematik yapısı ve genomu(11)

Bilinen RNA virüsleri arasında en büyüğüdür. (10) β-koronavirüslerin tipik genom organizasyonunu gösterir(2)Organizasyonu diğer CoV'lerinkine benzer.(8) SARS-CoV-2 genomu 14 açık okuma çerçevesi (ORF) ve (13) 16 yapısal olmayan protein (NSPs), 4 yapısal ve 9 yardımcı protein dahil olmak üzere 29 proteini kodlar.(8) ORF1ab, 5' ucunun üçte ikisinden büyük bir kısmını (14)genomunun yaklaşık %67'si oluşturan (8) yapısal olmayan poliproteinlerini kodlar.(14) ORF1a ve ORF1b, viral RNA sentezi için 16 NSP'yi (nsp1–nsp16) kodlar.(Şekil 2.3).Viral bağlanma için 4 yapısal protein, spike (S) proteini, zarf (E) proteini, membran (M) proteini ve nükleokapsid (N) protein sahiptir.(2) ORF1ab ,replikaz olarak da bilinen poliproteinler (pp1a ve pp1ab) kodlar ve viral proteazlar [3C-benzeri

proteaz (3CLpro) ve papain-benzeri proteaz (PLpro)] tarafından yapısal olmayan (ns) 16 proteine parçalanır. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi (RdRp), virüsün genomunun replikasyonunu sağlayan yapısal olmayan proteinlerdendir. (Şekil 2.2). (14) ORF1a segmentinden pp1a yapısal olmayan 11 nsp (nsp1 ila nsp11) ve ORF1b segmentinden pp1ab yapısal olmayan 5 nsp (nsp12 ila nsp16) karşılık gelmektedir. SARS-CoV-2 genomunun kalan %33'ü, yapısal ve yardımcı (ek) proteinlerin (ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF9c, ORF10) genleriyle temsil edilir. (Şekil 2.3.). ORF'ler yapısal genler arasında dağıtılır ve buna bağlı olarak viral proteinleri kodlar. (8) Yardımcı proteinler viral enfeksiyonun düzenlenmesinde rol oynarlar (13)

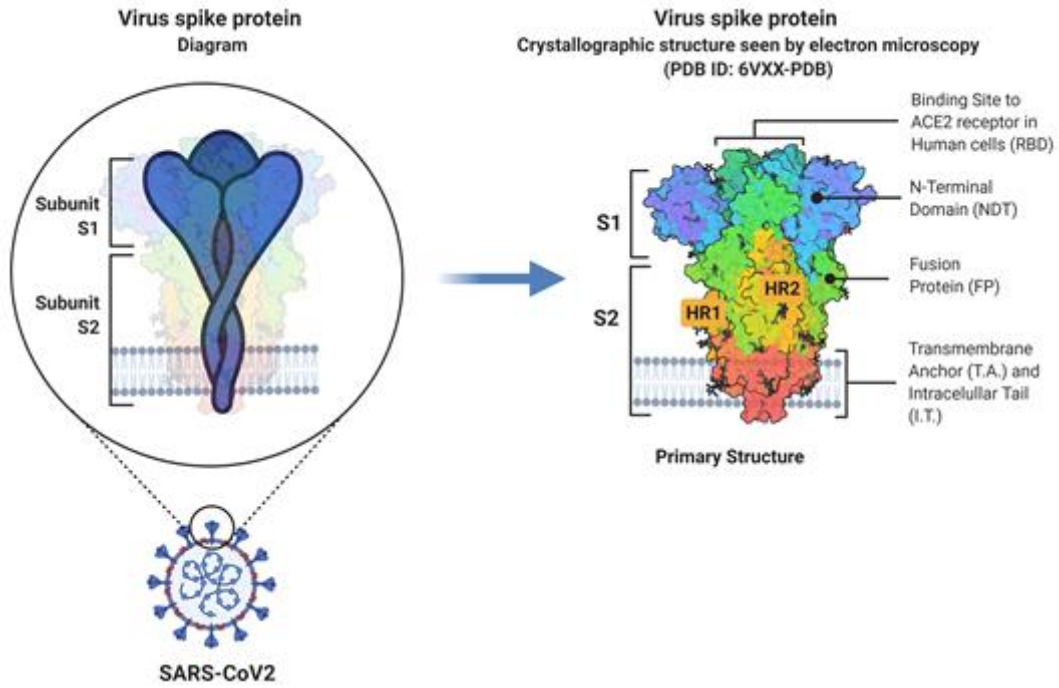


Şekil 2.2. SARS-CoV-2'nin tek zincirli RNA genom yapısı (15)



Şekil 2.3. SARS-CoV-2 genom yapısı ve Protein Veri Bankası (PDB) kimliği (nsp4 ve nsp14) kırmızı renkte gösterilmiştir (burada SARS-CoV proteinlerinin çözülmüş yapıları kullanılmıştır.) (2)

SARS-CoV-2'nin dört yapısal proteini viral replikasyon ve yapılanmadan, Spike glikoprotein hücrel reseptörlerle virüs bağlanmasından ve ayrıca virüsün patojenitesinden sorumludur.(8) Coronavirüs, antikorları nötralize etmek için ana hedef olan S proteinini, spesifik reseptörlere bağlanmak ve membran füzyonuna ve virüs girişine aracılık etmek için kullanır. Trimerik bir proteindir Trimerik S proteininin monomeri yaklaşık 180 kDa'dır ve her S proteini iki farklı S1 ve S2 fonksiyonel alt birimleri, bağlanma ve membran füzyonuna aracılık etmek için gereklidir .(16) S proteini, yapısal olarak S1 alt birimi reseptör bağlanmasından sorumludur ve N-terminal alanı (NTD) ve C-terminali (CTD) reseptör bağlama bölgesini (RBD) içerir. S2 alt birimi membran füzyonunu kolaylaştırır ve Spike proteinini viral membrana bağlar (10).



Şekil 2.4 SARS-CoV-2'nin spike glikoprotein S1 ve S2 altbirimleri(17)

2.3. Taksonomi

SARS-CoV-2'i Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi, Betacoronavirus cinsi olarak sınıflandırılır.(8) Şimdiye kadar dört koronavirüs cinsi tanımlanmıştır bunlar α , β , γ , δ .dır(18)

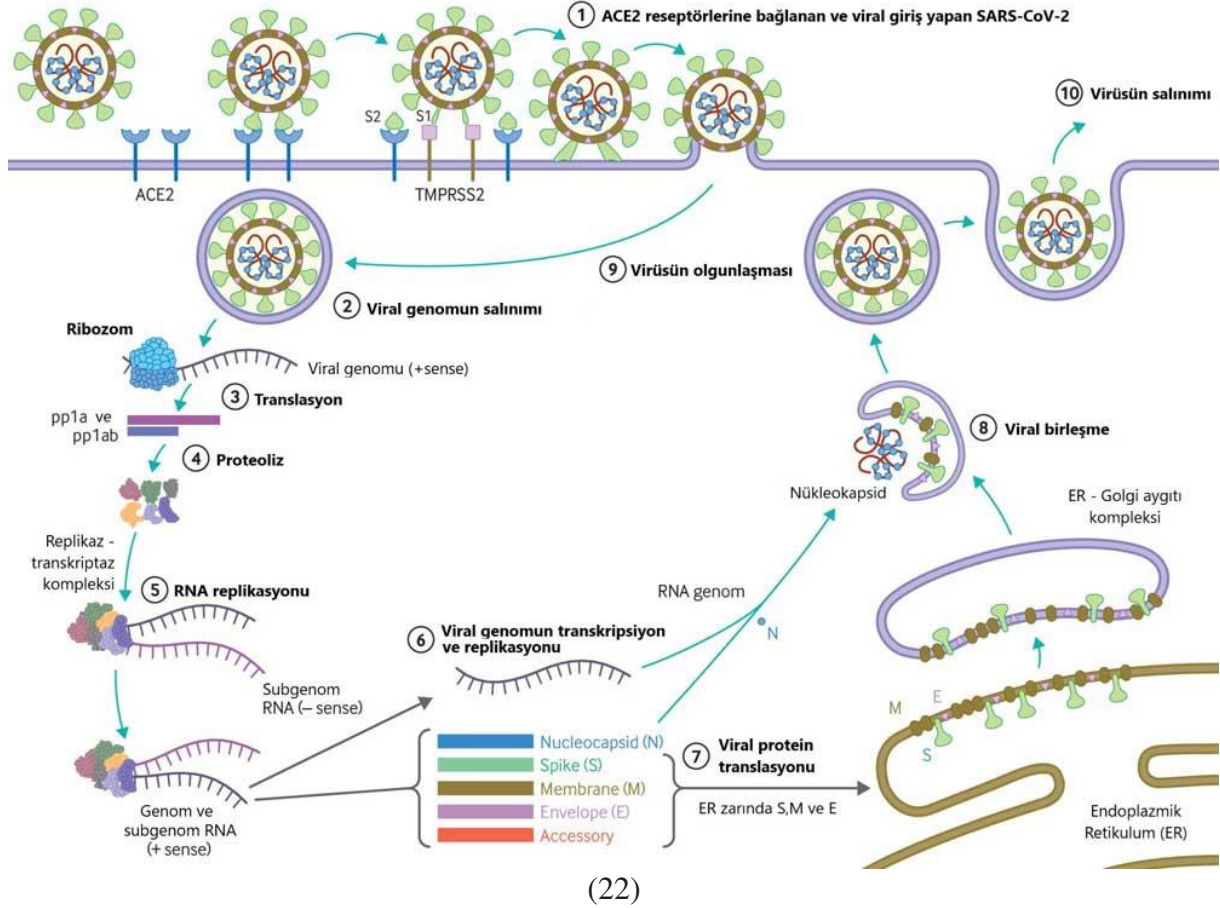
α koronavirüs ailesinde *HCoV-229E*, *HCoV-NL63*; β koronavirüs ailesinde ise *MERS-CoV*, *SARS-CoV-1*, *HCoV-OC43*, *HCoV-HKU1* virüsleri yer alır . (18)Her iki grup da esas olarak memelileri enfekte ederken, γ (Gamma) koronavirüs ve δ (Delta) koronavirüs kuşlara özgüdür, ancak bazen memelileri de enfekte edebilir.(7)

2.4. SARS-CoV-2 Replikasyonu

SARS-CoV-2 genomik RNA'sının yapısal olmayan proteinleri (NSP'ler) kodlayan ilk kısmı iki poliproteine (pp1a ve pp1ab) çevrilir.(13) 16 NSP üretmek ve replikasyon transkripsiyon oluşturmak için iki poliprotein (pp1a ve pp1ab), viral proteazlar, papain benzeri bir proteaz (Plpro) ve bir 3C benzeri proteaz (3C pro) tarafından bölünür. İlk üç peptit bölünmesi Plpro tarafından gerçekleştirilir. Kalanlar 3CL pro (ana proteaz olarak da bilinmektedir) tarafından bölünür. RNA genomunun ikinci kısmı başlıca dört yapısal proteini (spike (S) proteini, zar (M) proteini, zarf (E) proteini , nükleokapsid (N) proteini) kodlar.(13) SARS-CoV-2 S proteini, Anjiyotensin dönüştürücü enzim- (ACE2) reseptörü ile güçlü bir şekilde etkileşime girdiği bilinen reseptör bağlama alanına (RBD) sahiptir.(19) S proteini ACE2 etkileşimlerinin aracılık ettiği bir endositoz veya füzyon aracılığıyla konakçı hücreye girer.(13)

SARS-CoV-2 (12) S proteinin yapısal olarak S1 alt birimi (10) aracılığıyla ACE2'ye (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) bağlanır ve SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine ve enfekte olmasına izin verir. Virüsün hücreye girişini tamamlaması için spike proteinin proteaz (TMPRSS2) adı verilen bir enzim tarafından hazırlanması gerekir. SARS-CoV'a benzer şekilde, SARS-CoV-2 (COVID-19), TMPRSS2 adlı bir proteaz ile hücreye girer. (12) Viral RNA sitoplazmaya girer.(13) SARS-CoV-2 genomunun 5' ucunun yaklaşık üçte ikisi (13) hücresel girişin ardından + ssRNA genomunun 5' ucuna doğru aşağı akışta bulunan (20) ORF1a yada ORF1ab konakçı ribozom tarafından çevrilir.(13) ORF1a ve ORF1ab translasyona uğrar böylelikle iki büyük poliproteini (pp1a ve pp1ab) kodlar.(20) Bu iki poliprotein iki viral proteaz (papain benzeri bir proteaz (PLpro) ve bir 3C benzeri proteaz (3CL pro)) tarafından viral replikasyon ve transkripsiyon için gerekli olan 16 yapısal olmayan proteine (NSP) dönüştürülür.(13) Viral genom, RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz (RdRp) yardımıyla kopyalanır. RdRp, pozitif-anlamda genomik RNA'dan negatif-anlamda genomik RNA'nın sentezini sağlar,daha sonra negatif-anlamda genomik RNA'dan pozitif-anlamda genomik RNA replikasyonu meydana gelir.(21) NSP'ler, viral RNA replikasyonu ve transkripsiyonunu başlatmak için replikasyon ve transkripsiyon kompleksi (RTC) içinde birleşir. Subgenomik viral mRNA'lar (kapamadan sonra) viral protein translasyonu için şablon görevi görür.(13) Pozitif genomik RNA, soy virüsleri haline gelir. Bu RNA'lar konakçı ribozomlar tarafından zar proteinlerine ve yardımcı proteinlere çevrilir ve bu çeviri işlemi endoplazmik retikulumda (ER) gerçekleşir.(21) Endoplazmik retikulum ve Golgi gövdesinde (ERGIC) toplanır. Ve olgun virionlar daha sonra ekzositoz yoluyla salınarak başka bir enfeksiyon başlatır.(13)

Coronavirüs genom replikasyonu ve transkripsiyonu sitoplazmik membranlarda gerçekleşir ve 20 kb replikaz geni tarafından kodlanan devasa bir protein kompleksi olan viral replikatın aracılık ettiği sürekli ve süreksiz RNA sentezinin koordineli süreçlerini içerir(12)



Şekil 2.5 SARS-CoV-2 replikasyonu

(1-Virüs, S proteini ile ACE2 reseptörüne bağlanır. Ve füzyon yada endositoz yoluyla hücreye girer.2-Viral genom hücre içerisine serbet bırakılır.3-Polimeraz proteinlerinin translasyonu yapılır.4.Proteoliz gerçekleşir. 5-RNA replikasyonu olur 6-Sub(alt)genomik transkripsiyon ve replikasyon gerçekleşir.7-Yapısal proteinlerin(S,E,M) translasyonu gerçekleşir ve ER taşınır. N proteini sitoplazmaya salınır. 8- Daha sonra S,E ve M proteinleri nükleokapsid proteini (N) ile birleştirilir[ERGIC (Endoplazmik retikulum ve golgi gövdesi)]. 9-Olgun virion formu oluşur.10-Ekzositoz meydana gelir.Yeni virüs parçacıkları hücreye salınır.)(23)

2.5. Pandemilerin Zoonotik Kökenleri

İnsanlığın son zamanlarda karşılaştığı pandemilerin çoğu, genellikle hayvan vücut sıvıları ile doğrudan temas veya zoonotik patojenleri taşıyan vektörler yoluyla insanlara bulaşan zoonozlardır.(24) Örneğin, HIV/AIDS pandemisinin şempanzelerden kaynaklandığına inanılmaktadır.(25) Diğer bir örnek de yarasalardan insanlara yayılan Ebola'dır.(26) İnfluenza genellikle insanlara bulaşmadan önce kuş veya domuz konakçılarından kaynaklanır. 2002-2003 yıllarında şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve 2012'de Arap Yarımadası'nda yayılmaya devam eden Orta Doğu solunum Sendromu'nun (MERS) sırasıyla palmiye misk kedileri ve tek renkli develer yoluyla insanlara bulaşmaktadır.(27).Zoonozlar, konakçı için ölümcül olmadan hayvanların vücutlarında (hayvan rezervuarlarında) çoğalır. Örneğin yarasalar, patojen yükünü arttırırken kendilerini gerçek hastalıktan korumak için, yeterli interferonlara sahip oldukları için, mükemmel rezervuarlar olarak hizmet eder. Zoonozlar türler arasında göç ederken, patojenler sağlam evrimsel yollar oluşturur ve kendilerini en öldürücü ve bulaşıcı suşlara dönüştürürler.(24)

2.6. Sars-CoV-2 ve Diğer Koronavirüsler Arasındaki Benzerlik ve Farklılıklar

Diğer pozitif RNA virüslerine kıyasla, koronavirüslerin büyük bir genomu vardır ve konakçı hücreleri geçmek için gelişmiş özelliklere sahiptir. İnsanları enfekte ettikleri ve daha fazla çoğalmak ve yayılmak için konakçı hücreleri istila ettikleri bilinmektedir. Önemli bir solunum yolu hastalığı salgın kaynağı haline gelen koronavirüslere karşı etkili bir önleme veya tedavi yöntemi bulunmamaktadır. SARS-CoV ve MERS-CoV gibi betakoronavirüsler, ciddi ve ölümcül alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır.(28, 29) SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hücrelerin ACE2 reseptörlerini eksprese ettiğini göstermek için bir dizi in vitro deney gerçekleştirdi ve böylece virüsün hücrelere ACE2 reseptörüne bağlanarak girdiğine dair güçlü kanıtlar sağlanmıştır.(29, 30)

2.6.1. SARS ve COVID-19 Arasındaki Benzerlikler ve Farklılıklar

SARS ve COVID-19 arasındaki benzerlikler: Daha ileri COVID-19 vakaları gibi, SARS da hızla ilerleyen viral bir pnömoni olarak kendini göstermektedir. SARS ve COVID-19'un birincil bulaşma yolu, mukoza zarlarından dağılan bulaşıcı solunum damlacıkları yoluyla görülmektedir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin aerosollerde ve çeşitli yüzeylerde benzer stabiliteye ve bozulma hızına sahip olduğu bildirilmektedir.(29, 31, 32) Her iki yüzeyde de virüs titresinin benzer bozunma profilleri ile plastik üzerinde 3 güne kadar ve paslanmaz çelik üzerinde 2 güne kadar hayatta kalabildiği gösterilmiştir. (31) İlk maruziyetten

semptomların başlangıcına kadar geçen süre olan medyan kuluçka süresi yaklaşık 4-7 gündür SARS ve COVID-19 için maksimum kuluçka süresi 14 güne kadar olabilir. (32, 33)

SARS ve COVID-19 arasındaki farklar: SARS, COVID-19'dan 4-10 kat daha yüksek olan yaklaşık %9'luk bir ölüm oranına sahiptir. Bulaşma potansiyeli açısından COVID-19, SARS 'a göre daha yüksektir. (29, 32) Enfekte bir kişi tarafından üretilen ikincil enfeksiyonların ortalama sayısı olarak tanımlanan temel üreme sayısı, R_0 , bulaşıcı hastalıkların bulaşma potansiyelini tanımlamak için kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerini kullanan Petrosillo, SARS için R_0 'ın 1,7–1,9 aralığında olduğunu tahmin ederken, COVID-19 için 2,0 ile 2,5 arasında olacağı tahmin edildi. (33) Bununla birlikte, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), COVID-19 için R_0 'ın çok daha yüksek olduğunu tahmin ediyor (5,7; %95 CI: 3,8-8,9). SARS vakalarına kıyasla COVID-19 vakalarının sıklığındaki daha büyük fark ve dünya çapında hızla yayılma yeteneği, COVID-19 için R_0 değerinin büyük olasılıkla CDC tahminine daha yakın olduğunu göstermektedir. (29)

	SARS	SARS-CoV-2 (COVID-19)
Hafif vakada bulaşabilirlik	HAYIR	EVET
Üreme sayısı (R_0) (bulaşma potansiyeli)	1.7-1.9 (WHO)	2.0-2.5 (WHO); 5.7 ile %95 CI:3.8-8.9 (CDC)
Raporlanan vaka sayısı	8000 den fazla	22 eylül 2020 itibariyle 31.44 milyon
Raporlanan ölüm sayısı	774	22 eylül 2020 itibariyle 967.197 kişi
Ölüm oranı	Yaklaşık %9	%3.1
Bulaşma	Damlacık, aerosol ve temas	
Yüzey üzerinde kalabilme	EVET	
Minimum İnkubasyon süresi	4-7 gün	
Maximum İnkubasyon süresi	14 gün	
Ciddi solunum enfeksiyonuna neden olma	EVET	
CNS ve beyini enfekte etme potansiyeli	EVET	

Tablo 2.1. 22 Eylül 2020-18 Mart 2021 arasında SARS ve COVID-19 arasındaki benzerlikler ve farklılıklar (mavi gölgeli benzerlikleri ;yeşil gölgelikler farklılıkları göstermektedir.)(29)

2.7. COVID-19 Enfeksiyonunda Cinsiyet Duyarlılığı

COVID-19 ile ilgili klinik veriler, COVID-19 enfeksiyonuna duyarlılıkta önemli bir cinsiyet farkı göstermemektedir. Çin Halk Sağlığı Bilimi Veri Merkezi'nden alınan halka açık verilerin analizi, COVID-19'dan ilk 37 ölümü ve COVID-19'dan kurtulan 1.109 vakayı içermektedir. Analiz sonucu, erkek ve kadın hastaların COVID-19 enfeksiyonuna karşı aynı duyarlılığı sergilediğini göstermiştir.(34) 11 Şubat 2020'ye kadar Çin'in Bulaşıcı Hastalık Bilgi Sisteminden alınan 44.672 doğrulanmış vaka üzerinde yapılan bir çalışmada, teyit edilmiş COVID-19 vakası olan hastaların %51,4'ünün erkek olduğu tespit edildi. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki , Maine Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), 14 Mayıs 2020 ile 26 Haziran 2020 arasında otomatik bir semptom izleme aracına 614 COVID-19 hasta kaydedilmiştir. Bu kayıtlı kişilerden 190'ı COVID-19 saptandı ve bu hastaların %52,1'i kadın, %47,9'u erkekti.(35) Ayrıca, 22 Ocak 2020 ile 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen 1.320.488 doğrulanmış COVID-19 vakasının analizine göre, vaka insidansının kadınlar ve erkekler arasında benzer olduğunu bulmuştur. Bildirilen toplam hastaların 646.358'i (%48.9) erkek ve 674.130'u (%51.1) kadındı. Ayrıca, erkekler için kümülatif insidans 100.000'de 401.1 vaka ve kadınlarda 100.000'de 406.0 vaka gösterilmiştir.(36) Amerika Birleşik Devletleri'nden gelen bu özel rapor, kadınlarda erkeklerden daha yüksek bir vaka yüzdesi göstermektedir. 1 Nisan 2020 itibariyle Çin, İtalya, İspanya, Fransa, Almanya ve İsviçre'den teyit edilen COVID-19 vakalarına ilişkin veriler, mutlak COVID-19 vaka sayısında önemli bir cinsiyet eşitsizliği olmadığını gösterdi. Bununla birlikte, yaşlı erkeklerin mutlak sayısı kadınlardan daha az olduğundan, bunun yaşlı erkekler arasında daha yüksek bir COVID-19 insidansına işaret edebileceği göstermiştir. Almanya ve İsviçre'den gelen veriler bu iddiayı desteklemektedir; 60 yaşından büyük erkeklerde COVID-19 enfeksiyonu insidansında artış olduğu bulunmuştur (37, 38).

2.7.1. COVID-19 Mortalitesinde Cinsiyet Duyarlılığı

COVID-19 hastalığında erkekler daha şiddetli COVID-19 vakaları yaşamaktadır. Birçok çalışma erkek COVID-19 hastalarının kadın hastalardan daha yüksek ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir.(34, 36-38)

2.7.2. Çin'de COVID-19'dan Erkeklerde Kadınlardan Daha Fazla Ölüm

Çin'in Wuhan kentindeki 43 hastanın vaka serisi analizine göre, erkek hastaların COVID-19 vakalarının kadın hastalardan daha ciddi olma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu hastaların ortalama yaşı 62 idi ve erkek ve kadın hastaların yaşlarında önemli bir fark yoktu. Ayrıca, bu veriler arasında % 37,2'sinde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve akciğer hastalıkları gibi altta yatan hastalıklar vardı. Bununla birlikte, erkek ve kadın hastalar arasında komorbiditelerde önemli bir farkda yoktur. Çin Halk Sağlığı Bilimi Veri Merkezi'nden COVID-19 vakalarının analizinde, ölen hastalar arasında erkek hastaların sayısının kadın hastalardan 2,4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.(34) 16 Aralık 2019'dan 2 Ocak 2020'ye kadar 41 COVID-19 hastasından oluşan bir veri analizinde, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran erkek hastaların daha büyük bir oranının olduğu bulunmuştur. Bu hastaların ortalama yaşı 49 idi. Ayrıca, hastaların %32'sinde diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi altta yatan koşullar vardı. Bu veri analizindeki tüm hastaların 30'u (%73) erkek, 11'i (%27) kadındı. Ancak yoğun bakım ünitesine kabul edilen 13 hastanın 11'i erkek (%85) ve 2'si kadın (%15) idi.(39)

20 Ocak 2020 ile 10 Şubat 2020 arasında Pekin'de 262 COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir araştırma, ağır vakaları olanların daha büyük bir yüzdesini erkeklerin oluşturduğunu da ortaya koydu. Hastaların %77.4'ü 13-64 yaşları arasındaydı. Toplam vakaların %48,5'i erkekti; ancak 46 ağır vakanın %56.5'i erkek hastalardı. Erkeklerde vaka ölüm oranının kadınlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur.(38, 40)

2.7.3. ABD'de COVID-19'a Bağlı Ölümelerde Cinsiyet Farkı

Bu cinsiyete dayalı farklılıklar Amerika Birleşik Devletleri'nde de görülmektedir.(41) Amerika Birleşik Devletleri'nde 22 Ocak 2020 ile 30 Mayıs 2020 arasında bildirilen 1.320.488 COVID-19 vakasının analizi yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 48 idi ve bu vakaların %22'si altta yatan hastalıklar vardı. En yaygın durumlar kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kronik akciğer hastalığıydı. Bu vakaların analizi, erkek hastaların kadın hastalardan daha ciddi sonuçlar yaşadığını bulunmuştur. Rapor, erkeklerin kadınlardan daha yüksek hastaneye yatış oranına sahip olduğunu gösterdi (sırasıyla %15.6'ya karşı %12.4); erkeklerin yoğun bakım ünitesine kabul oranları kadın hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla %2,8 ve %1,7); ve erkeklerin ölüm oranı kadın hastalardan daha yüksekti.(36, 38)

2.7.4. COVID-19, Avrupa'da Erkeklerde Kadınlara Göre Daha Ölümcül

Bu eğilimler Avrupa ülkelerinde de görülmektedir. İsviçre ve Fransa'da, COVID-19 ile ilgili hastaneye yatışla ilgili veriler, COVID-19 insidansında cinsiyet veya cinsiyet duyarlılığı gösterilmemesine rağmen, hastaneye yatırılan erkek hastaların kadın hastalardan %50 daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. İsviçre'de erkek ve kadınlarda COVID-19 insidansı yaş grupları arasında benzerdir, ancak erkek hastalarda hastaneye yatış 1,5 kat daha fazladır. Ayrıca Almanya, İtalya, İspanya ve İsviçre'den elde edilen ve 14.364 ölümden oluşan birleşik COVID-19 verileri, tutarlı bir şekilde, erkekler için vaka ölüm oranının tüm yaş gruplarında kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Erkek hastalardaki bu daha büyük vaka ölüm oranı tüm yaş gruplarında gözlemlenmiştir.(37) İtalya'nın Lombardiya bölgesinde, 72 hastanedeki yoğun bakım hastalarının retrospektif bir çalışması yapıldı. 20 Şubat 2020 ile 18 Mart 2020 arasında tedavi edilen 1591 hastanın %82'si erkek ve %18'i kadındı ve yoğun bakım hastaları arasında erkeklerin oranı daha yüksekti. Bu veri setinde ortalama yaş 63 idi ve her yaş grubundaki kadın ve erkeklerin nispi oranları benzerdi.(42) Almanya'daki toplam vakaların %49'unu erkekler oluştursa da, COVID-19 ile ilgili toplam ölümlerin %55'ini oluşturuyor.(38)

2.8.Cinsiyet Duyarlılığının Arkasındaki Olası Temel Mekanizmalar

ACE2'nin daha yüksek bir ekspresyonu ve aktivitesinin, COVID-19 enfeksiyonuna ve ölüme karşı savunmasızlığı artırabileceğini göstermektedir. Örneğin, bir çalışma, COVID-19 enfeksiyonu için daha yüksek risk ile ilişkili komorbiditeleri olan hastaların akciğerlerinde ACE2 ekspresyonunun yüksek olduğunu bulmuştur. Erkeklerde kadınlardan daha yüksek ACE2 ekspresyonu ve aktivitesinin, COVID-19 enfeksiyonu ve ölümden cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunabileceği bulunmuştur. Birçok çalışma, ACE2 aktivitesinin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu kaydedilmiştir.(43, 44) Hipertansif sıçanlardan oluşan bir modelde, erkek sıçanlarda kardiyak ACE2 aktivitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.(45) Spontan hipertansif sıçanlar üzerinde yapılan başka bir model, genel ACE2 aktivitesinin erkek sıçanlarda dişilere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur.(46) Başka bir çalışma, böbrekteki ACE2 aktivitesinin erkek farelerde dişilere göre 1.9 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir ve böbrekte ACE2 ekspresyonu erkek farelerde dişilere göre 1.5 kat daha yüksekti.(47) Kalp yetmezliği çeken hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışma, ACE2'nin plazma konsantrasyonlarının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.(48) COVID-19 enfeksiyonunun yaygın bir komorbiditesi olan diyabetli hastalarla ilgili bir çalışma, erkek hastalarda serum ACE2 aktivitesinin kadın

hastalardan yaklaşık %30 daha yüksek olduğunu bulundu.(41, 49) COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili komorbiditeleri olan hastalarda, erkek hastalarda ACE2'nin daha yüksek ekspresyonu ve aktivitesi vardır. Bu da artan COVID-19 şiddeti ve ölümünü açıklayabilir. Östrojenin ACE2 üzerindeki düzenleyici etkileri, kadın hastalarda daha düşük şiddet ve ölüm oranını da açıklayabilir. SARS-CoV-2, ACE2'ye bağlandığında, ACE2'nin ekspresyonu aşağı doğru regüle edilir, bu da solunum yolu enfeksiyonunu ve şiddetini artırır.(50) Çalışmalar östrojenin ACE2 ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyebileceğini göstermiştir. Kalp ameliyatı geçiren yaşlı erkeklerden atriyal doku kullanılan böyle bir çalışmada, östradiolün atriyal dokuya uygulanmasının ACE2 ekspresyonunu yükselttiği bulunmuştur. Bu yukarı-düzenleyici mekanizmanın gösterilmesi, kadınlarda daha iyi sonuçlar için bir açıklama sağlayabilir. Ayrıca, bu yukarı regülasyon, SARS-CoV-2'nin viral girişinin neden olduğu aşağı regülasyona karşı koyabilir ve kadın hastalarda daha iyi sonuçlara yol açabilir.(38)

Androjen ve Transmembran Proteaz Serin 2 (TMPRSS2)

COVID-19'un hücreye girişindeki bir diğer önemli özellik, transmembran proteaz serin 2'dir (TMPRSS2). TMPRSS2, COVID-19'un viral S proteininin hazırlanması için vücutta yayılması için gereklidir (50). Androjen reseptörleri (AR'ler), TMPRSS2'nin transkripsiyonunda önemli bir rol oynar. Bu, erkeklerin dihidrotestosteron (DHT) varlığından dolayı kadınlardan daha yüksek AR(Androjen Reseptörü) ekspresyonuna ve aktivasyonuna sahip olma eğiliminde olduğundan, erkeklerin COVID-19 enfeksiyonuna, ölüme ve ciddiyetine olan baskınlığını açıklayabilir. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin akciğerlerde Tip II pnömositleri enfekte ettiği gösterilmiştir ve bu hücrelerde androjenlerin varlığı TMPRSS2 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur(38).

Kadınlarda Erkeklerden Daha Fazla Bağışıklık Tepkisi

Kadın COVID-19 hastalarda, gelişmiş bağışıklık tepkileri nedeniyle, erkek hastalara göre daha düşük şiddet ve ölüm oranları görülmektedir.(51)Kadınların daha güçlü hücre aracılı ve hümmoral bağışıklık tepkilerine sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir(52) Çalışmalar, makrofajlar, T hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve B hücreleri dahil olmak üzere birçok bağışıklık hücresinin, östrojen tarafından düzenlenebileceklerini gösteren östrojen reseptörleri içerdiğini göstermiştir.(53) Birkaç çalışma östrojenlerin antikor yanıtlarını desteklediğini göstermiştir.(51) Kuşlar üzerinde yapılan bir araştırma, bağışıklık sisteminin aktivasyonuna tepki olarak dişi kuşların daha yüksek bir antikor tepkisi gösterdiğini bulundu. Ayrıca dişi al yanaklı makakla ilgili bir araştırma, antikor salgılayan hücrelerin ve

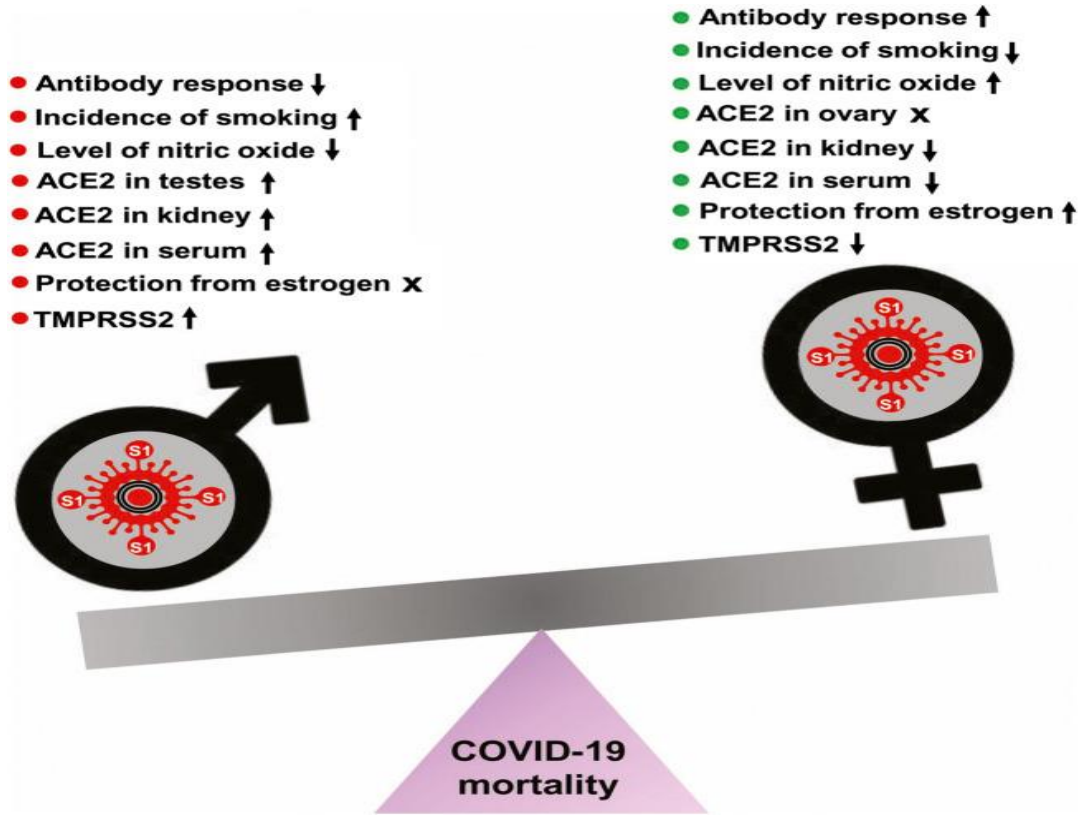
antikor düzeylerinin yumurtlamadan önce en yüksek olduğunu bulmuştur ve bu, dişi cinsiyet hormonlarının antikor düzeyleri üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir.(54) Ayrıca, araştırmalar insan dişilerinin erkeklere kıyasla aşılara karşı daha yüksek bir antikor yanıtına sahip olduğunu göstermiştir.Östrojenin İmmünoglobulin G (IgG) ve İmmünoglobulin M'yi (IgM) teşvik ettiği, testosteronun ise bu ifadeyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Toplamda, kadınlarda cinsiyet hormonu etkileri nedeniyle erkeklere kıyasla gelişmiş bağışıklık tepkileri görülmektedir ve bu da COVID-19 sonuçlarındaki cinsiyet eşitsizliklerini açıklamaktadır.(38)

Kadınlarda Erkeklerden Daha Yüksek Nitrik Oksit (NO) Seviyeleri

Nitrik oksit (NO), patojenlerin ve yabancı türlerin vücuttan atılmasına yardımcı olan bağışıklık sisteminin gaz halindeki bir bileşenidir. NO virüslerin replikasyonunu inhibe etme yeteneğine sahiptir. Çalışmalar, NO üretiminin östrojen reseptörü aracılı endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) transkripsiyonel yukarı regülasyonu yoluyla östrojen tarafından artırıldığını göstermiştir. İnsanlarda bronş epitel hücreleri üzerinde yapılan bir araştırma, biyolojik olarak ilgili östrojen konsantrasyonlarının, bu hücrelerde eNOS ekspresyonunu ve NO üretimini önemli ölçüde arttırdığını bulmuştur. Östrojenin NO üzerindeki etkisi, COVID-19'a karşı ek bir koruma katmanı sağlayabilir ve virüs replikasyon inhibitörü olarak nitrik oksidin rolü, kadınların neden COVID-19 enfeksiyonunun daha az şiddetli sonuçlarını yaşama eğiliminde olduğunu açıklayabilir.(38)

Sigara Kullanımı

Araştırmalar sigara içmenin COVID-19'un olumsuz sonuçları için artan risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir.Sigara içmenin akciğerlerde SARS-CoV-2 reseptörü ACE2'nin ekspresyonunu arttırdığını ve bunun da olası viral giriş bölgelerini arttırdığını göstermiştir. En çok etkilenen ülkeler olan Amerika Birleşik Devletleri, İtalya ve Çin'den alınan örnekler, erkeklerin kadınlardan daha yüksek sigara içme oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. (44, 55, 56) Komorbiditelerin varlığı, COVID-19 için olumsuz sonuç riskini artırır ve COVID-19 için ortak komorbiditeleri olan hastalarda erkekler kadınlara kıyasla daha fazla olumsuz sonuçlar gösterilmiştir.. Hipertansiyon genellikle COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda en sık görülen komorbidite olarak listelenmiştir ve bir çalışmada 65 yaşın altındaki erkeklerin kadınlardan daha yüksek hipertansiyon seviyelerine sahip olduğunu gösterilmiştir (37, 38, 57)



Şekil 2.6 SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erkeklerde ve kadınlarda farklılıkları oluşturan temel mekanizmalar (38)

Sonuç olarak, Mevcut kanıtlar cinsiyet veya cinsiyet farkı COVID-19 enfeksiyonu , erkek hastalar COVID-19 şiddet ve ölüm oranlarının kadınlardan daha yüksek olma eğilimindedir. Bu farklılıklar, erkeklerde daha yüksek ACE2 ve TMPRSS2 seviyelerinin yanı sıra bağışıklık tepkisi üzerindeki hormonal etkilerden kaynaklanabilir. Erkekler, sigara içenlerin ve COVID-19 ile ilişkili komorbiditeleri olan hastaların daha büyük bir bölümünü oluşturma eğilimindeyken, aynı zamanda hastalık için tıbbi sağlık arama olasılıkları daha düşüktür. Bu faktörlerin kombinasyonu daha kötü COVID-19 sonuçlarına yol açabilir. SARS-CoV-2, vücuda girmek için ACE2 ve TMPRSS2'yi kullanır. Böylelikle bu proteinlerin seviyelerini hedefleyen tedavi, COVID-19 enfeksiyonu için olası tedaviler olabilir. Çözünür ACE2 ile tedavi yoluyla vücutta ACE2 seviyelerinin desteklenmesi, ciddi semptomları hafifletebilirken, TMPRSS2 inhibitörleri SARS-CoV-2 girişini tamamen önleyebilmektedir..(38)

2.9. Sağlık Çalışanlarında SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Riski

Ortaya çıkan birkaç viral hastalığın sağlık çalışanları üzerinde büyük bir etkisi olduğu bilinmektedir ve bu şu anda SARS-CoV-2 ile de gözlemlenmektedir.Çin'in Wuhan kentinden

gelen erken vakada, SARS-CoV-2'li hastaların %29'u sağlık çalışanları oluşturmaktadır ve enfeksiyonu hastanede kaptıkları düşünülmektedir.(58) Hastalık salgınları, morbidite ve mortalitede beklenmedik bir artışa neden olmakta ve bu da sağlık tesislerine olan talebin artmasına neden olmaktadır.(59) SARS-CoV-2 ile enfekte sağlık çalışanları arasındaki ölümler nadirdir ve çoğunlukla 50 yaşından büyükleri etkilemiştir.Ön saflarda yardımcı olmak için emeklilikten yeniden işe alınan sağlık çalışanları, çalışma çağındaki meslektaşlarına kıyasla genellikle en yüksek ölüm oranlarını yaşadılar(58). Sağlık çalışanları, çalışma saatlerinin artması ve daha fazla gece vardiyasında çalışmaları istenmesi nedeniyle fiziksel ve zihinsel yorgunluktan muzdariptir. Hasta popülasyonundaki hızlı artış, sağlık çalışanı üzerinde iş yükünü artırmakta dolayısıyla uyumak, dinlenmek ve iyileşmek için yeterli zamanları olmamaktadır.(59) Artan İş Yükü ve Sağlık Sisteminin Yetersiz Kalması: COVID-19 salgını, bulaşın hızlı olması sebebiyle kısa sürede bütün dünyaya yaygınlık göstermiştir.(60, 61) Özellikle;

- ✓ SARS-CoV-2'nin hızlı yayılması
- ✓ Hastalık hakkındaki bilinmezliklerin olmasından
- ✓ Sağlık lojistiğinde yaşanan yetersizlikler
- ✓ Sağlık hizmetlerinin yetersiz kalması
- ✓ Yoğun bakıma olan ihtiyaçların artması
- ✓ Solunum cihazı gibi ekipmanlara ihtiyacının artması
- ✓ Defin ve morg işlemlerinin artması(61, 62)

Bununla birlikte, sağlık çalışanı ihtiyacının başta ülkemiz olmak üzere bütün dünyada artarak devam etmektedir. Salgında bu ihtiyacın artması ve sağlık personelinin risk altında oluşu, sistemi olumsuz yönde etkilemiştir.(61, 62) Hastaların teşhisi, yönetimi ve bakımı gibi ön saflarda çalıştıkları için, salgın sona erdikten sonra da devam edebilen çeşitli akıl sağlığı semptomları yaşayabilmektedirler ve (59) SARS-CoV-2'ye maruz kalma ve enfeksiyon risk profili diğer gruplardan önemli ölçüde farklıdır. Belirlenmiş COVID-19 servislerinde veya hastanelerde sağlık çalışanları yüksek enfeksiyon riski altındadır. SARS-CoV-2'ye potansiyel maruz kalma, çalışmalarının doğası gereğidir ve yalnızca uygun KKD (kişisel koruyucu ekipman) kullanımı da dahil olmak üzere tüm IPC(enfeksiyon önleme ve kontrol)önlemleri iyi bir şekilde uyulmasıyla önlenmektedir. (58)Hastanelerdeki hasta yoğunluğu, sağlık sistemlerinin kapasitesini aşarak, temel sağlık ve tıbbi malzemelerin dağıtımı konusunda etik ikilemlere yol açmaktadır. Sağlık çalışanları, hangi hastaların yoğun

bakıma kabul edilip edilmeyeceği ve yaşam desteğinin ne zaman geri çekileceği gibi sürekli olarak “ölüm kalım” kararları vermek zorunda kalmaktadırlar . Ölen insan sayısının artması nedeniyle sağlık çalışanları, telefon da dahil olmak üzere bazen alışık olmadıkları şekillerde, art arda kötü haberler vermekte ve böylelikle kötü haberleri daha üzücü hal almaktadır. Devamlı artan sayıda teyit edilmiş vaka ve ölüm haberi duygusal olarak yıkıcı bir hal almaktadır. Kişisel koruyucu ekipman azlığından, bulaşma riskini ve bulaşma korkusunu artırabilmektedir. Bu süre zarfında sağlık çalışanları devamlı olarak bir meslektaş enfekte olduğunda veya öldüğünde hastalığa yakalanma korkusu ve endişesiyle yaşamaktadırlar. Enfeksiyonu ailelerine bulaştırmaktan ve bulaşma korkuları nedeniyle toplumlarından damgalanma ve ayrımcılığa uğramaktan korkmaktadırlar. Ve bu tür bir damgalama, ev sahipleri tarafından dışlanma, toplu taşımaya erişimin engellenmesine, fiziksel şiddete ve evlerinden tahliye edilmesine kadar gidebilmektedir. Sosyal dışlanma, sağlık çalışanlarının hastalık salgınıyla mücadele ederken halihazırda karşı karşıya kaldıkları mesleki stresi ağırlaştırmaktadır. (59)Sağlık çalışanları, atipik, az veya hiç semptomu olmayan, ancak yine de oldukça bulaşıcı olan hastalar ve meslektaşları ile temas halindedir. Planlı toplantılar, büyük turlar, eğitim etkinlikleri ve mola saatleri gibi KKD'nin genellikle uygulanmadığı durumlarda SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş oligosemptomatik sağlık çalışanlarının varlığı, pandemi nedeniyle daha olası hale gelecektir. Uygun olmayan KKD kullanımı, IPC önlemlerine optimalin altında uyum ve COVID-19'lu bir aile üyesine sahip olmak, sonraki sağlık çalışanı SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskini iki veya üç katına çıkarabilir.(58)

2.9.1. Sağlık Çalışanları Üzerinde Ruh Sağlığı Bulguları

COVID-19 salgınından dolayı iş yükünün artması, uyku bozukluğu, hastalık ile ilgili bilinmezler ve beslenme düzeninin bozulması, sosyal izolasyon ve enfekte olma ihtimalinin,iş stresinin artması sebebiyle aile ve arkadaşlardan uzak kalma, kişi üzerinde kötü etki sebep olunması ve psikolojik dayanıklılıkta azalma meydana gelmesi düşünülmektedir.(61)

Stres: Stres, en sık ölçülen ruh sağlığı semptomuydu. Hemşirelerin sahip olduğu daha yüksek iş yükü ve hastalarla doğrudan temas halinde olma daha fazla zaman harcamalarından dolayı hemşireler doktorlara kıyasla daha fazla stres yaşadığı belirlenmiştir. Doğrulanmış SARS ve COVID-19 hastalarında doğrudan bakım sağlayan sağlık çalışanlarının, doğrudan bakım sağlamayanlara kıyasla sıkıntılı olma olasılığı daha yüksektir.Sağlık çalışanlarında bir iş arkadaşının hastalandığını görmek, entübe olmak yada ölmek stresi artırmaktadır. Daha az

deneyimli sağlık çalışanları daha az bilgi ve beceriye sahip olmaları nedeniyle daha fazla bilgi ve beceriye sahip daha deneyimli sağlık çalışanları ile karşılaştırıldığında daha kolay strese girerler.Yeterli KKD'nin mevcudiyeti stresi önemli ölçüde azaltmıştır.(59)

Kaygı ve Korku: Endişenin yaygın bir nedeni, aile üyelerine enfeksiyon bulaştırma endişesiydi. Hemşireler doktorlara kıyasla daha yüksek kaygı oranına sahiptir.Kanada’da yapılan bir çalışmaya göre COVID-19 hastalarıyla daha fazla teması olan sağlık çalışanları, daha az doğrulanmış vakayla teması olan sağlık çalışanları ile kıyaslandığında daha yüksek düzeyde tükenmişlik ve sıkıntıya sahiptir. Virüs hakkında bilgi eksikliği de sağlık alışanlarında kaygıyı arttırmaktadır.(59)

Depresyon: Depresyon kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.Acil servis, yoğun bakım ve enfeksiyon hastalıkları bölümlerinde çalışan ön saflardaki sağlık personelinin depresyondan muzdarip olma olasılığı klinik olmayan personele göre iki kat daha fazladır.(59)

Uykusuzluk ve Uyku kalitesi: Uykusuzluk, bağımsız olarak depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir. Hemşireler diğer sağlık çalışanları ile karşılaştırıldığında daha fazla uyku sorunu ortaya çıkmıştır.ve COVID-19 birimlerinde çalışan hemşirelerin COVID-19 dışı birimlerde çalışan hemşirelere kıyasla uykusuzluk yaşama olasılıkları daha yüksektir.(59)

Tükenmişlik:Tükenmişlik sağlık alışanlarında yüksek düzeyde olduğu doğrulanmaktadır. Ön saflarda çalışan veya teyit edilmiş vakalarla teması olan sağlık çalışanları, cephe hattında olmayan ve teyit edilmiş vakalarla doğrudan teması olmayan sağlık çalışanları ile karşılaştırıldığında duygusal olarak daha fazla tükenmişlik göstermektedir.(59).

2.10. COVID-19 Toplumda Önleme ve Kontrol Önlemleri

Toplumdaki önemli COVID-19 önleme ve kontrol önlemleri vakaların yayılmasını sınırlamak için mevcut stratejidir. Daha fazla yayılmayı önlemek için erken tarama, teşhis, izolasyon ve tedavi gereklidir. Önleyici stratejiler, teşhis sırasında alınacak uygun önlemler ve enfekte bir hastaya klinik bakım sağlanması dahil olmak üzere hastaların izolasyonuna ve dikkatli enfeksiyon kontrolüne odaklanmaktadır. Nüfusun üstlenmesi gereken en önemli strateji, ellerini sık sık yıkamak ve portatif el dezenfektanı kullanmak ve kontamine olmuş bir ortamla etkileşime girdikten sonra yüzleri ve ağızlarıyla temastan kaçınmaktır. Toplumda bulaşma riskini azaltmak için, bireylere ellerini özenli bir şekilde yıkamaları, solunum hijyeni uygulamaları (örn. öksürüklerini örtmeleri) ve mümkünse kalabalıktan ve hasta kişilerle yakın temastan kaçınmaları önerilmelidir.(63) Çin, Kore, Japonya gibi ülkelerde maske kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte pandemi hızla kontrol altına alındı. Bu tür önlemlerin

zorunlu hale getirilmediği ülkelerde vaka sayısındaki artış devam etmektedir. El hijyeni uygulaması için yanlarında el dezenfektanı taşıyanların sayısının arttırılmalıdır. Özellikle topluluk bulaşmasının olduğu yerlerde sosyal mesafeye uyulması tavsiye edilmektedir. Birçok ülke, virüsün daha fazla yayılmasını önlemek için önlemler olarak karantina ve sosyal/fiziksel mesafe koymuştur. Bu önlemler şunları içerebilir:

- Eğitim kurumlarının ve işyerlerinin tamamen yada kısmen kapatılması
- Uzun süreli bakım tesisleri ve hapishaneler gibi kapalı ortamlarda yaşayanların ziyaretçi sayısını ve temasını sınırlamak
- Toplu ve küçük toplantıların iptal edilmesi, yasaklanması ve kısıtlanması
- Binaların veya yerleşim yerlerinin zorunlu karantinaya alınması
- İç veya dış sınır kapatmaları ve tüm bölgeler veya ülkeler için evde kalma kısıtlamaları.(63)

2.10.1.Türkiye'de COVID-19'u Önleme ve Kontrol Önlemleri

Türk hükümeti tarafından birkaç farklı çevreleme önlemi uygulanmıştır. Bunlar arasında sosyal mesafe, yüksek riskli bölgelerden gelen ziyaretçilere yönelik seyahat kısıtlamaları, yüksek riskli yerlerden dönen vatandaşlar için karantina ve okulların ve belirli işyerlerinin kapatılması yer almaktadır

Ülkemizde, insanların hareketini sınırlamak için çeşitli önlemler aldı. 65 yaş ve üstü vatandaşlar, bağışıklık sistemi yetersizliği, kronik akciğer hastalığı, astım, KOAH, kronik kalp-damar hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı olanlar ile bağışıklık sistemini bozan ilaç kullananların yurtlarından çıkmaları yasaklanmıştır(63, 64) Aynı zamanda iş hayatında yapılan esnek çalışmalar, sokağa çıkma yasağı, zorunlu maske kullanımı vb. müdahaleler de COVID-19 yayılımı sınırlandırmıştır(65)

Sosyal mesafe

Solunum damlacıkları ile bulaşan hastalıklar, insanların belirli bir yakınlık içinde olmasını gerektirdiğinden, kişilerin sosyal mesafeye uyması bulaşmayı azaltacaktır. Sosyal mesafeye örnek olarak okulların veya ofis binalarının kapatılması, halka açık pazarların askıya alınması ve toplantıların iptal edilmesidir. Sosyal mesafeyi korumanın zor olduğu halk pazarlarında,iş yerleri de COVID-19 bulaşması açısından yüksek riskli alanlardan biridir. Bu

sebeple mümkünse evden çalışma teşvik edilmiştir. Sosyal mesafe pandemi üzerinde kontrol sağlamada kritik öneme sahiptir(63)

Karantina

Karantina, bulaşıcı hastalık salgınlarını kontrol etmenin en eski ve en etkili araçlarından biridir. Karantina enfekte ve ölü sayısını azaltmada en etkili yöntemdir. Katı karantina kurallarını uygulamaya koyan ülkelerde COVID-19 önlemede çok daha etkili olmuştur. Yayınlanan bir makalede, sonuçlar karantinanın enfekte sayısını %81'den %44'e ve ölü sayısını %61'den %31'e düşürebileceğini göstermektedir. DSÖ, laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19'lu hastaların temaslılarının, hastayla son karşılaşmalarından itibaren 14 gün boyunca karantinaya alınmasını önermektedir (63)

2.10.2. Türkiyede COVID-19 Aşılamadaki Öncelik Sağlık Çalışanlarına

Uygulanması

Çin merkezli Sinovac şirketinin geliştirdiği koronavirüs aşısı uygulanmasına izin verilen ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilen ilk koronavirüs aşısıdır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu acil kullanım onayı vermesi ardından aşılama programı başlatılmıştır. CoronaVac eski bir aşı üretim tekniği olan Pekin merkezli Sinovac ilaç şirketi tarafından üretildi. Türkiyede' de hastalığa maruz kalma, bulaştırma riskleri ve hastalığı ağır geçirme ile hastalığın toplumsal yaşamın işleyişi üzerindeki olumsuz etkisi değerlendirilmesiyle COVID-19 aşısı uygulanacak gruplar belirlenmiştir ve bu gruplara sırasıyla aşı uygulanmaktadır.

Ülkemizde COVID-19 aşılamadaki öncelikli gruplar 4 aşamada belirlenmektedir.(66)

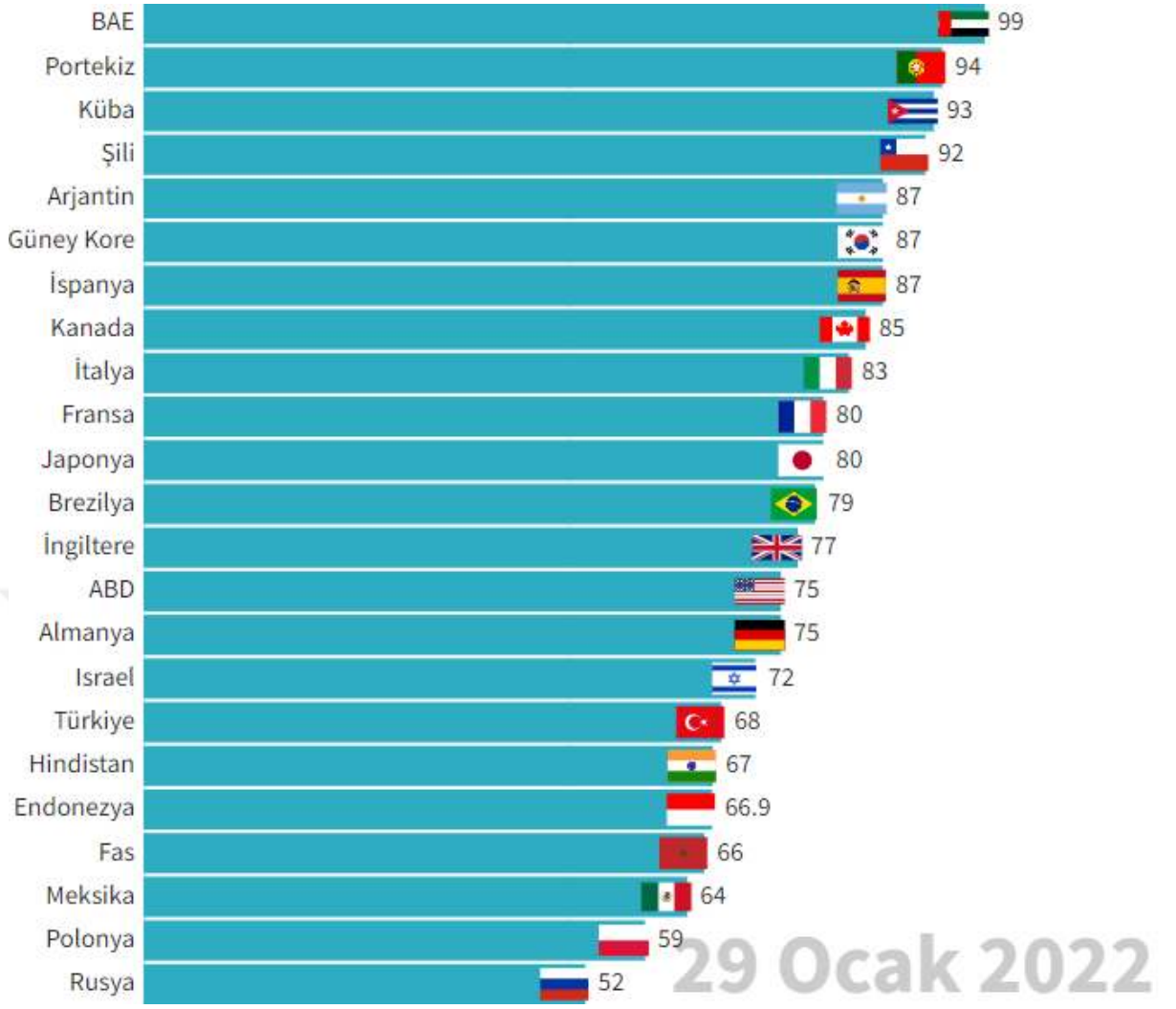
Aşama	Gruplar	Alt gruplar
1. Aşama	A. Sağlık kurumunda çalışanlar (kamu, özel, üniversite, vakıf vb. tıp fakültesi ve diş hekimliği fakültesi öğrencileri dahil), tüm eczane çalışanları	
	B. Yaşlı, engelli, koruma evleri gibi yerlerde kalan ve çalışanlar	
	C. 65 yaş üstü bireyler	90 yaş ve üzerinden başlamak üzere 5 yıl azalan aralıklarla yaşa göre sıralama
2. Aşama	A. Hizmetin sürdürülmesi için öncelikli sektörler	Milli Savunma Bakanlığı, İç İşleri Bakanlığı, Kritik görevlerdeki kişiler vb.
	B. 50-64 yaş arası bireyler	60-64 yaş aralığından başlanarak 5 yıl azalan aralıklarla yaşa göre sıralama
3. Aşama	A. Kronik hastalığı olan kişiler	40-49 yaş aralığından başlanarak 10 yıl azalan aralıkla yaşa göre sıralama
	B. Diğer gruplar	Kronik hastalığı olmayan 18-50 yaş arası kişiler
4. Aşama	Aşılama sırası geldiği halde zamanında aşı yaptırmayanlar	

Tablo 2.2 Türkiye’de aşı uygulama grup sırası (67)

Türkiyede aşı uygulaması 14.01.2021 tarihinde Sinovac(CoronaVac) aşısına acil kullanım onayı Sağlık bakanlığımızın onayı ile ilk öncelik Sağlık çalışanları olmak üzere aşı uygulamaları başlatılmıştır. (66) Pfizer-BioNTech (BNT162b2) aşısının kullanımı 12 Nisan 2021 tarihinde başlatılmıştır. Sağlık bakanlığı tarafından Sputnik V aşısına 30 Nisan 2021 tarihinde "Acil Kullanım Onayı" verildi (68) Türkiye’de 4 farklı aşı şu anda acil kullanım onayı verilmiştir.Bunlar;Sinovac(CoronaVac),Pfizer-BioNTech(BNT162b2),Turkovac aşıları kullanımda Sputnik V aşısı kullanılmıyor(68)

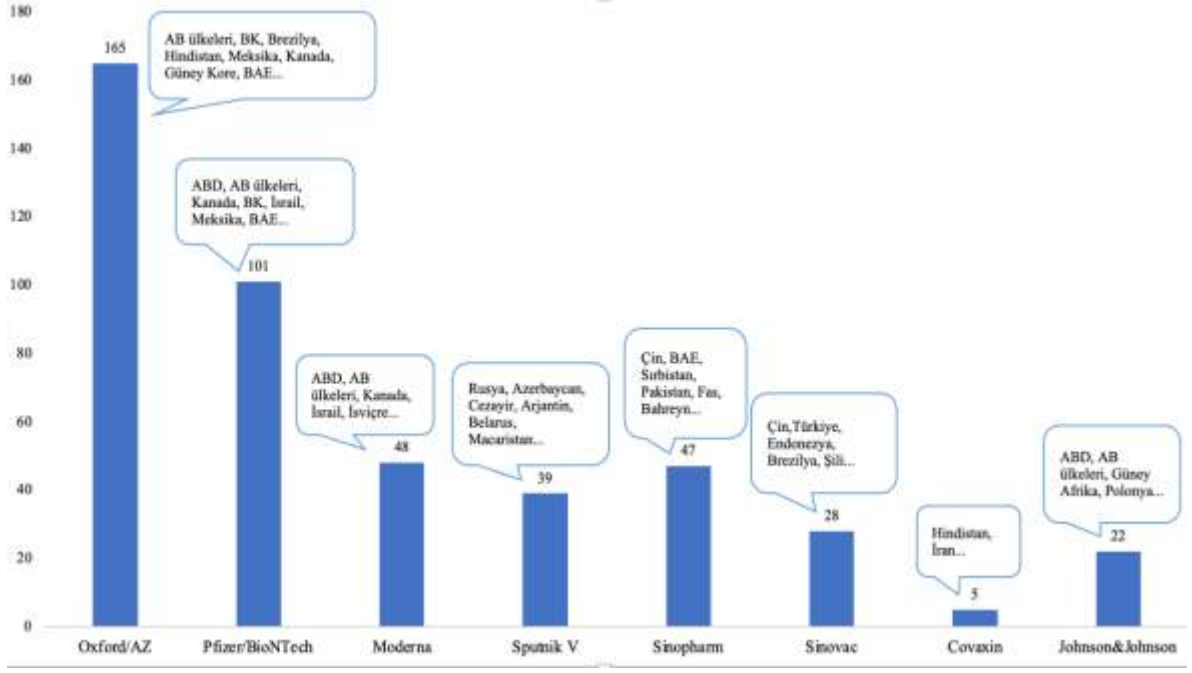
2.10.3.Dünya’da COVID-19 Aşı Uygulamaları

Şu ana kadar küresel çapta uygulanan doz sayısı 10 milyarı aşmıştır.Küresel çapta aşılama oranına bakıldığında tam aşılananların oranı % 50 civarında olup dünya nüfusunun yaklaşık % 60'ına en az bir doz aşı uygulanmıştır.Aşılama oranlarının yüksek olduğu ülkeler Birleşik Arap Emirlikleri, Küba ve Portekiz üst sıralarda yer almaktadır.(69)



Şekil 2.7 29 Ocak 2022 tarihine kadar en az bir doz aşı yaptıranların oranı (Nüfusun tamamına oranı %)
(69)

Pfizer/BioNTech, Oxford/AZ ve Moderna aşıları dünyada uygulanan aşılardan ilk üçünü oluşturmaktadır.(67)



Şekil 2.8. Aşıların kullanıldığı ülke sayısı ve ülkelerden örnekler(67)

2.10.4.Türkiye’de COVID-19 Aşı Uygulama Sayıları ve Yüzdelikleri

Türkiyede 12.02.2024 tarihine kadar sağlık bakanlığı tarafından bildirilen 1 Doz ile aşılanma oranı % 93,38 uygulanan aşı sayısı 57.960.469 , 2 Doz ile aşılanma (İki doz ile aşılanmış 18 yaş üstü nüfus) %85,70 uygulanan aşı sayısı 53.195.016, Yapılan toplam doz (1,2 ve 3.Doz) 152.733.597’dir. En çok aşılanan şehir Ordu %90,9 en az aşılanan şehir Şanlıurfa %63,0’dır(70)

2.11.Kişisel Koruyucu Donanım (KKD) Kullanımı ve Lojistik İmkanları

Salgınlar insan yaşamını ve hayatını olumsuz yönde etkileyen koşullarda sağlık personelinde etkilenmesi kaçınılmaz bir durumdur.Salgınlar da sağlık çalışanını koruyacak tedbir ve önlemlerin alınması bir zorunluluktur.Can kaybı, çevresel ve ekonomik kayıpların olabilme olasılığının riskli koşullarda maske, eldiven, gözlük, tulum vb. malzemelerin yer aldığı Kişisel Koruyucu Donanım (KKD) kullanılması önerilmektedir. Böylelikle riskin meydana getireceği kayıpların azaltılacağı düşünülmektedir. 2003 ve 2014 yıllarında ortaya çıkan SARS ve MERS salgınlarında KKD kullanımı ön plana çıkmış fakat sağlık çalışanlarının farkındalık, önlem alma ve KKD’lerin doğru kullanımı konusunda eğitim eksikliği, personel açısından risk oluşturmıştır. Tanı kitlerinin kullanımı Ocak 2020 de üretilmesi ve düşük doğru pozitiflik oranı sağlık personellerinin hasta ile temasıyla artan risk sebebi olmuştur.Salgının ilk başlarında Çin’de malzeme eksikliği sebebiyle, sağlık

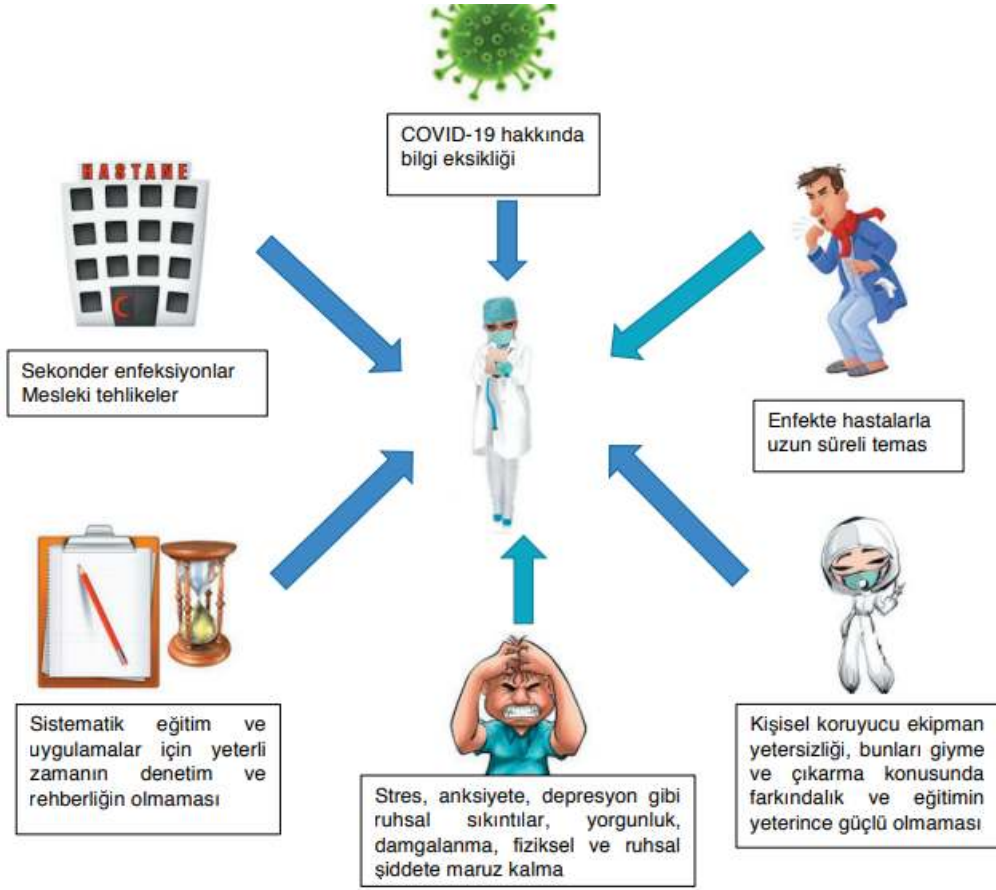
personellerinin basit plastiklerle kendilerine günlük, basit KKD yapmış oldukları bildirilmiştir.(61)

2.12. Sağlık Çalışanlarına COVID-19 Bulaşmasında Etkili Faktörler

Sağlık çalışanları pandemi sebebiyle çalışma koşullarındam bir çok farklı sorunla karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu sorunların başında farkında olmadan enfeksiyonun yayılmasına sebep olmaları gelmektedir. (71-73) Sağlık çalışanlarında:

- Pandemiye sebep olan patojenin özelliklerinin iyi anlaşılamamış olması,
- Kişisel Koruyucu Ekipman (KKE) giyme ve çıkarmada farkındalıkların ve eğitimlerin yetersiz olması
- COVID-19 enfeksiyonunu önleme ve kontrol etme konusunda bilgi eksikliği yaşanması,
- Sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2'ye sahip hastalara uzun süre maruz kalmaları sebebiyle enfeksiyon riskinde artışlar gözlenmektedir (73-75)

Öte yandan; KKE eksikliği, Sağlık çalışanlarına yönelik pandemi kontrol müdahalelerinin başlamasından sonra eğitim programları ve sistematik uygulamalar için yeterli zaman olmaması, Sağlık çalışanlarının pandemi sürecinde, enfeksiyon kontrolü bakımından izlenememesi, Uzun çalışma saatleri , yorgunluk, ruhsal sıkıntılar, damgalanma, Fiziksel ve psikolojik şiddete bağlı olarak bağışıklık sisteminde zayıflama gibi olgular sağlık çalışanlarında enfeksiyona yatkınlığa sebep olabilen faktörler arasında yer alabilmektedir(74, 75)



Şekil 2.9 Sağlık çalışanlarına COVID-19 bulaşmasında etkili faktörler(76)

2.13. Sağlık Çalışanlarının Pandemi Sürecinde Mesleki Sorumlulukları

Pandemi hazırlığı bütün sektörleri içersede , pandeminin bütün aşamalarında sağlık çalışanlarının rolü büyük önem taşımaktadır.(77) Sağlık sisteminin pandemi sürecinde tutarlı hakkaniyetli ve yeterli bir hizmet sağlaması büyük oranda sağlık çalışanlarına bağlıdır. Sağlık çalışanlarının pandemiye yönelik dört ana meslek sorumlulukları vardır. Bunlar şu şekildedir; başkalarını enfekte etmekten kaçınma yükümlülüğü, hastaları tedavi etme görevi, yetersiz tıbbi kaynakların hakkaniyetle kullanılması ve zorunlu sosyal izolasyon önlemlerinin sağlanmasıdır.(78)

Başkalarını enfekte etmekten kaçınma yükümlülüğü: Kişiler pandemi sürecinde enfeksiyon kontrol önlemlerini almadıkları zaman başkalarının hayatını tehlikeye sokabilirler. Böyle tehlikeler kişi enfekte ve bulaşıcı olduğunu bildiği zaman genel hijyen kurallarına ve el yıkamaya, sosyal mesafeye dikkat etmek, maske takmak, karantina ve izolasyon uygulamaları başka kişileri enfekte etme riskini önemli ölçüde azaltabilmektedir.(78, 79)

Hastaları tedavi etme görevi: Sağlık çalışanlarının mesleklerinin bir parçası olan tehlikeli salgın hastalıkları tedavi hizmeti verirken risk almada dolaylı olarak rıza

gösterdiklerine inanılmaktadır. Sağlık çalışanları zor zamanlar için eğitim-öğretim alırlar ve sağlık çalışanlarından bunları sağlık hizmeti sunmaları beklenir(80) Sağlık hizmeti sunumu sırasında virüse enfekte olmaları ve sağlık çalışanları ailesine, sevdiklerine ve iş arkadaşlarına istemeden de olsa zarar vermektedir. Öte yandan görevini reddederse iş arkadaşlarına bu görevi üstlenmesi gerekmektedir.Böyle durumda sağlık hizmetinin sekteye uğraması ve sistemin çalışmaması söz konusu olabilir(78)

Yetersiz tıbbi kaynakların hakkaniyetle kullanılması: Pandemi sürecinde ihtiyaç duyan herkes için aşı, ilaç ve ventilatör sağlanması mümkün olmayabilir. Sağlık çalışanlarının bu koşullar altında kaynakların kullanımında öncelik kişinin durumuna göre öncelik vermelidir. (81)

Zorunlu sosyal kısıtlama önlemleri: İnsanları fiziksel olarak ayırmak ve bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek için halk sağlığı açısından, etkili bir stratejidir(82)Pandemide İzolasyon ve karantina gibi zorunlu sosyal kısıtlama önlemleri, en tartışmalı etik sorunlardan bazılarını gündeme getirmektedir. Kişinin hareket özgürlüğü gibi haklar önemli olmakla beraber , topluma yönelik tehlike yeterince şiddetli olduğunda, kurallara uymak gereklidir. Bireylerin zorunlu sosyal kısıtlama kurallarına uyması halk sağlığı tehdidini büyük ölçüde azaltmaktadır.(78)

2.14. COVID-19 Pandemisinde Sağlık Çalışanlarının Sağlığının Korunması

Salgın hastalıkları uzun süren ve sürekli bir mücadele gerektirir. Pandemiler, sağlığa yönelik bilgi akışı olmayan, yetersiz kaynak ve alt yapısı olan ülkelerde hızla ve kötü bir şekilde etkilemektedir.(83) COVID-19 pandemisi döneminde sağlık hizmetleri kapasitesinin geliştirilmesi, halk sağlığına yapılacak yatırımların arttırılması, ciddi kaynak talepleri oluşmasına yönelik kaynakların optimize kullanımı gerekmektedir. Bu aşamada yerel ve ulusal kuruluşlara planlama ve müdahale aşamasında önemli görev düşmektedir(84) Pandemi esnasında bilgi paylaşımını ve hızlı tepki verme konusunda eğitim verilmiş personele ihtiyaç vardır.Pandemi sürecinde erken uyarı sisteminin aktive edilmesi konusunda yöneticilere büyük görevler düşmektedir. (85) Yöneticiler ; Sağlık çalışanlarına yönelik eğitimlerinin sağlanması, Sağlık personellerine yeterli miktarda koruyucu ekipman sağlanması,Çalışanların COVID-19 ile ilgili güncellemelere alıştırılması, Hastaları değerlendirme, test, tanı, triyaj, tedavi ile enfeksiyonların önlenmesi ve kontrol edilmede bilgilerin hastalar ve topluma uygun metodlarla paylaşılması, Çalışma saatlerinin uygun molalarla sağlanması, Sağlık personellerinin ruh sağlığı ve danışmanlık kaynaklarına erişim

sağlanması konusunda yardımcı olunması, Yönetim ve çalışanlar yada temsilcileri arasında işbirliğinin sağlanması ile sorumludur.

Pandemi ile mücadele ederken sağlık çalışanları; İş sağlığı ve güvenliği prosedürlerini takip etmek, Sağlık çalışanları İş sağlığı ve güvenliği eğitimlerine katılmak ve aynı zamanda kendilerini ve başkalarını sağlık ve güvenlik risklerine maruz bırakmaktan kaçınmak, Hastaları değerlendirme ve tedavi etmede mevcut protokolleri kullanmak, Enfeksiyonu önlemede ve kontrol tedbirleri halk sağlığı ile ilgili bilgileri öğrenmek yada güçlendirmek, Kişisel koruyucu ekipmanı uygun şekilde kullanmak, Hastalık belirtileri için kendilerini izleme ve hastalığın ortaya çıkması durumunda , hastalığı izole etmek veya yöneticilere bildirmek, Aşırı stres veya zihinsel sağlık sorunları belirtileri yaşama durumunda yönetimden yardım istemek, Sağlık için ciddi bir tehlike oluşturduğu durumlarda durumu yöneticilerine bildirmek ile sorumludurlar.(75)

2.15. Sağlık Personeline Yönelik İzolasyon Önlemleri



Şekil 2.10. Sağlık personeline yönelik temas izolasyonu ve standart önlemler (86)



Şekil 2.11 Sağlık personeline yönelik damlacık ve solunum izolasyonu (86)

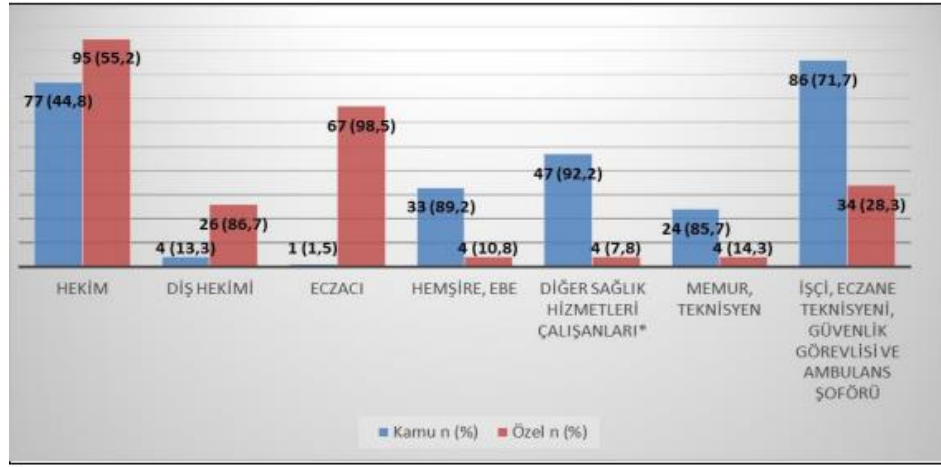
2.16. Pandemi Sürecinde Türkiye’de Sağlık Çalışanı Ölümleri

Dünyada sınırlı sayıda ülke dışında, pandemi ile bilimsel temelde bir mücadele olmaması; çok sayıda insanın, binlerce sağlık çalışanının enfekte olmasına ve ölmesine sebep olmuştur.(87-90) COVID-19 mücadelesinde hayatını kaybeden sağlık çalışanları meslek grupları içinde birçok ülkede en üst sırada yer almaktadır. COVID-19 hastalığı ve ilişkili durumlar sebebiyle dünyada 5 Mart 2021’e kadar 17.000’den fazla sağlık çalışanı hayatını kaybetmiştir. Ölen hekim sayısı ve sağlık çalışanı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir.

Birçok çalışmada, COVID-19 hastalarının insidans ve sonuçlarında cinsiyetin önemli bir risk faktör olduğu ulusal ve uluslararası hükümet verilerinde gösterilmiştir. Kadın sağlık çalışanları, COVID-19 ile daha çok enfekte olmasına rağmen SARS-CoV-2 ‘den ölenlerin çoğunluğu erkek hekimler ve diğer erkek sağlık çalışanlarıdır.(90, 91) Bu farklılıklar, sadece yaş ve eşzamanlı hastalıklardaki farklılıklara değil, bunlar aynı zamanda hormonal farklılıklar, bağışıklık tepkisi, enflamatuvar belirteçler ve diğerlerinin yanı sıra davranışsal tutumların da yer aldığı etmenlerin birlikteliğine yorulabilir. Kişisel koruyucu malzeme eksikliği, zayıf temaslı takibi, test eksikliği politikacılar tarafından tutarsız maske rehberliği, işverenlerin yanlış adımları, sağlık çalışanlarının karşılaştığı riski artırmıştır ve önlenabilir ölümlere yol açmıştır(90, 92)

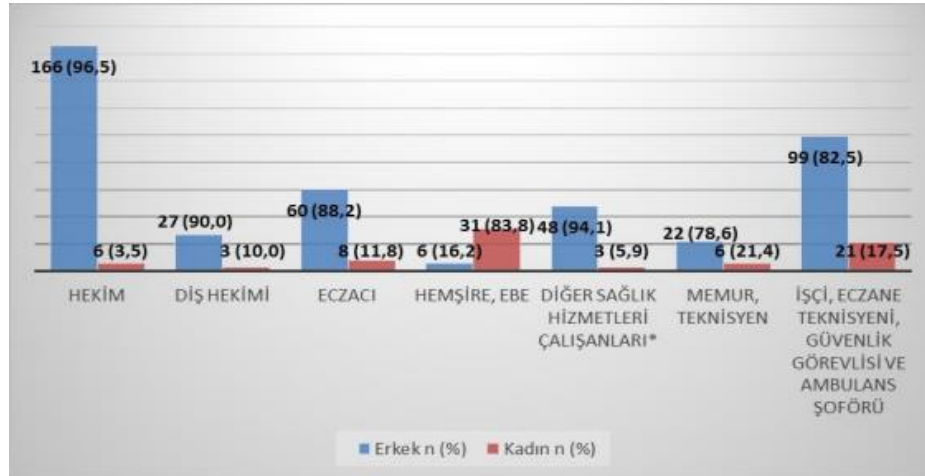
Türkiye’de ,17.03.2020 COVID-19 nedeniyle ilk sağlık çalışanı ölümü ve ilk hekim ölümü ise 01.04.2020 tarihinde olmuştur. Türk Tabipleri Birliğinin verilerine göre 17.03.2020 tarihinden 16.03.2022 tarihine kadar olan sürede 510 aktif sağlık çalışanından, 173 aktif görev yapan hekim COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir. 17.03.2020 ile 28.02.2022 tarihleri arasında; COVID-19 hastalığına bağlı olarak yaşamını yitirmiş 506 aktif sağlık çalışanı vardır.(90)

SARS-CoV-2 virüsüne bağlı nedenlerle hayatını kaybeden 506 sağlık çalışanının (28 Şubat 2022’ye kadar) %84,6’sı (428 kişi) ve ölen hekimlerin %96,5’i (166 kişi) erkektir.



* Sağlık memuru, tıbbi sekreter, paramedik, biyolog, kimyager, veteriner hekim ve çevre, acil tıp, laboratuvar, röntgen, diş anestezi teknisyeni/teknikeri.

Şekil 2.12 Türkiye’de yaşamını yitiren sağlık çalışanlarının çalıştığı sektöre göre dağılımı (90)



**Sağlık memuru, tıbbi sekreter, paramedik, biyolog, kimyager, veteriner hekim ve çevre, acil tıp, laboratuvar, röntgen, diş anestezi teknisyeni/teknikeri.

Şekil 2.13Türkiye’de COVID-19 nedeniyle yaşamını yitiren sağlık çalışanlarının cinsiyete göre dağılımı(90)

COVID-19 nedeniyle ölen sağlık çalışanlarının %29,2'si 34 yaş ve altını oluşturmaktadır. İşçi statüsünde çalışanların 35-49 yaş arasındakilerin %40,6'sını oluşturmaktadır. COVID-19 nedeniyle ölen hekimlerin %84,1'i ise 50 yaş ve üstü; hemşire ve ebelerdeki ölümlerin %82,9'u 50 yaş altındır.(90)

Türkiye de 2023 Mart ayın da bildirilen vaka sayısı 31.054, vefat sayısı 85, toplam vaka sayısı 17.232.066, toplam vefat sayısı 102.174 kişidir(70)

2.17. SARS-CoV-2 Bulaşma Mekanizması

2.17.1. SARS-CoV-2'nin İnsan Konağına Girişinin Potansiyel Yolları

Oral mukoza

The Cancer Genome Atlas'tan (TCGA) 13 normal bitişik doku ve Fonksiyonel Annotation of The Mammalian Genome Cap Analysis of Gen Expression (FANTOM5 CAGE) veri setlerinden 14 doku tipini kullanarak ağız boşluğunda ACE2 ekspresyonunu araştırdı(29, 93). Sonuçlar, ACE2'nin ağız mukozasında eksprese edildiğini ve dil epitel hücrelerinde oldukça zengin olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ağız boşluğuna duyarlılığı vurgulamaktadır.

Üst solunum yolları

SARS-CoV-2 viral RNA'sı, hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda üst solunum yollarında tespit edilmiştir. Bu da nazal epitelyumun viral bir rezervuar olarak ve virüsün solunum mukozası boyunca yayılmasındaki olası rolünü vurgulamaktadır. (29, 94) Nazal epitelde yüksek viral titrenin varlığı, solunum mukozasında ACE2 reseptörlerinin yüksek ekspresyonuna bağlı olabilmektedir(94, 95).

Alt Solunum Yolları

Akciğerler COVID-19'dan etkilenen ilk organlardan biri olduğundan (29, 96, 97) alt solunum yollarına viral giriş mekanizmalarını tanımak ve akciğerdeki SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı hücresel hedefleri belirlemek önemlidir. Hasta tarafından üretilen SARS-CoV-2 yüklü damlacıkların/aerosollerin çoğu, akciğerin daha derin bölgelerine erişim sağlamak için ideal boyut aralığında (1-10 µm) bulunur(98). Birden fazla donörden elde edilen sağlıklı akciğer dokusu örneklerinin tek hücreli transkriptomik çalışması, AT2 (alveolar epitelyal tip2) epitel hücrelerinin diğer akciğer hücre tiplerine kıyasla en yüksek ACE2 seviyelerini ifade ettiğini göstermiştir.(98) Akciğer dokusunda nispeten ACE2 ekspresyon seviyelerine rağmen, AT2 hücrelerinde daha yüksek ekspresyonu, akciğer

dokusuna SARS-CoV-2 erişimi sağlayabilir. Ayrıca AT2 hücreleri, SARS-CoV-2 viral replikasyonu için platformlar sağlar ve artan inflamatuvar sitokin seviyeleri gösterir.(99)

Merkezi Sinir Sistemine (CNS) ve Beyne Giriş

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, test edilen 214 COVID-19 hastasının %36'sında nörolojik semptomlar vardı ve bu hastaların %46'sında ciddi nörolojik bozukluklar görülmüştür. (100) Diğer çalışmalar da COVID-19 hastalarında nörolojik semptomların prevalansı bildirildi. (101) New York'ta hastaneye yatırılan COVID-19 hastaları arasında yapılan bir başka büyük prospektif çalışmada, hastaların %13,5'inde nörolojik bozukluklar tespit edilmiştir.(102) Nörolojik bozuklukların ortaya çıkmasının, hastane içi ölüm riskinin daha yüksek olduğu bulundu. Bu klinik kanıt, SARS-CoV-2'nin beyin bariyerlerine nüfuz etme ve nörolojik hasarı tetikleme eğilimi hakkında spekülasyonları tetikleyebilir. Virüs burun boşluğuna girdiğinde , CNS'nin dış ortama maruz kalan tek parçası olan olfaktör epitelindeki koku alma duyu nöronlarını ve ayrıca CNS'ye erişmek için trigeminal siniri enfekte edebilmektedir. SARS-CoV-2 virüsü, kribriiform plakayı kaplayan koku alma mukozasına da nüfuz edebilir ve subaraknoid boşluktaki beyin omurilik sıvısına (BOS) erişmek için perinöronal boşluk boyunca geçer. New York araştırması, CNS'nin SARS-CoV-2 istilasını gösteren menenjit, ensefalit ve miyelite dair hiçbir kanıt bildirmemiş olsa da, Pekin Ditan hastanesinden araştırmacılar, genom dizilimi ile hastaların BOS'unda SARS-CoV-2'nin varlığını gösterdiler. Ayrıca virüs yüklü BOS'un servikal lenf düğümlerine drenajı, bağışıklık tepkisinin aktivasyonuna yol açabilir. SARS-CoV-2 virüsü, kan-beyin bariyeri yoluyla sistemik dolaşımdan beyne de girebilir. Sitokin sendromu, COVID-19 hastalarında akut nekrotizan ensefalopati gelişimi ile ilişkilendirilen kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açabilir. Bu, olağan transendotelyal yollarına ek olarak, kan-beyin bariyerinin endotelyal hücreleri arasındaki paraselüler boşluklar yoluyla viral iletimi artırabilir(29)

GI (gastrointestinal) Epitelinin İhlal Edilmesi

Burun boşluğunda bulunan virüs, mukosiliyer sistem tarafından GI yoluna gider. Virüsler midenin kuvvetli asidik ortamında yaşayamasa da, GI yolunun SARS-CoV-2 virüsünün potansiyel bir bulaşma yolu ve hedef organı olabileceğine dair önemli kanıtlar vardır.(29)

Yapılan bir çalışmada 95 hastanın 58'inin GI semptomları sergilediğini göstermiştir. Bu hastaların gastroskopi muayenesinde yemek borusu, mide, oniki parmak bağırsağı ve rektumda SARS-CoV-2 enfeksiyonu görüldü. Hastanede yatan 138 COVID-19

hastasında yürütülen bir başka çalışma, hastaların önemli bir bölümünün (%10.1) başlangıçta ateş ve nefes darlığı gelişmeden önce ishal ve mide bulantısı gösterdiğini ve bu nedenle GI yoluyla virüs enfeksiyonu olasılığını düşündürdüğünü göstermektedir.(29, 103) ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonu sırasıyla emici enterositlerde ve ileal epitel hücre alt kümelerinde yüksektir. Ayrıca, ACE2 ve TMPRSS2'nin kolon enterositlerinde yüksek oranla birlikte eksprese edildiği bulunmuştur. ACE2 ve TMPRSS2'nin birlikte ekspresyonu, SARS-CoV-2 viral girişi için gerekli olduğundan, COVID-19 hastalarında gözlenen enterik semptomlar, bağırsak epitel bariyeri boyunca SARS-CoV-2 istilasından kaynaklanabilir. İshal olmayan COVID-19 hastalarıyla karşılaştırıldığında, ishali kesilen veya devam eden COVID-19 hastaları, serum interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonları ile önemli ölçüde ilişkili olan yüksek fekal kalprotektin konsantrasyonları sergilemiştir. SARS-CoV-2'nin büyük olasılıkla akut bağırsak inflamatuvar yanıtı oluşturduğunu göstermektedir.(29)

2.17.2. Viral Bulaşma

SARS-CoV-2 kişiden kişiye damlacık yoluyla bulaşan, bireyler arasında öksürme yada hapşırma yoluyla çevreye salınan kontamine damlacıkların doğrudan solunmasıyla, elle temas sonrası oral, nazal ve göz mukozasına teması sonucuyla bulaşabilmektedir . Koronavirüs ayrıca yüzeylerle temas aracılığıyla yayılan bulaşıcı bir virüstür. (104)Kişiden kişiye bulaşmanın ilk kanıtı Chan *ve arkadaşları* tarafından rapor edilmiştir.Yakın zamanda Wuhan'ı ziyaret eden bir grup aile üyesinde virüsün bulaşmasını araştırdılar. Hayvanlarla temas, pazar ziyareti veya av eti yeme öyküleri yoktu, ancak seyahatleri boyunca aynı otelde kaldılar. Doğrudan zoonotik bir etki olmadan bu virüsün insan temasıyla yayılabileceğinin ilk göstergesiydi. Bu ilk bulgular daha sonra insandan insana sürekli bulaşmayı gösteren artan kanıtlarla doğrulanmıştır.(16) Viral bulaşmanın bir başka yolu da fekal yoldur. Bilimsel literatür, SARS-CoV ve MERS-CoV'nün fekal bulaşmayı kolaylaştıran çevresel koşullarda yaşayabilir olduğunu gösterdi. SARS hastalarının tedavi edildiği iki Çin hastanesinin kanalizasyon suyunda SARS-CoV-2 virüsü tespit edilmiştir ve MERS-CoV'nün düşük sıcaklık ve nemde farklı yüzeylerde canlı olduğu bulundu. SARS-CoV-2, COVID-19 pnömonisi olan hastaların dışkıсында ve ayrıca solunum örneklerinde tespit edilmiştir.(105).

2.17.3. Kuluçka Süresi

Kuluçka süresi 4-14 günlük bir kuluçka döneminden sonra, çoğu birey hafif ila çok şiddetli ve hatta fulminan hastalık arasında değişebilen semptomlar geliştirmektedir.(29)

Semptomların başlamasından önce boğazda veya burunda bulunmaktadır. Kuluçka döneminden sonra hastalar ateş, öksürük ve halsizlik gibi benzer semptomlarla başvururlar. Hastaların küçük bir yüzdesi ayrıca ishal ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar gösterir. Yaşlılarda ve altta yatan hastalıkları olanlarda hızla ARDS, septik şok, metabolik asidoz ve koagülasyon disfonksiyonu gelişir ve bu da sonuçta çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme neden olabilir.(16) SARS-CoV-2 virüsünün , dışkı örneklerinde ortalama 27.9 gün, solunum yolu örneklerinde ise ortalama 16.7 gün boyunca tespit edilmiştir. (106) SARS-CoV-2 virüsü, üst solunum yolunda, semptomların başlamasından 1-2 gün önce tespit edilebilir ve virus orta derecedeki hastalarda 7-12 gün, ciddi olgularda 2 hafta süreyle pozitif saptanabilir. Dışkıda viral RNA'yı saptama, hastaların %30'da semptom başlamasından sonraki 5. günden itibaren tespit edilebilir ve orta düzeydeki olgularda 4-5 hafta saptanabilir.(107)

2.17.4. COVID-19 'un Klinik ve Patolojik Özellikleri

SARS-CoV-2 kuluçka döneminde, akciğerlerde yavaş bir tepki sağlar. Esas olarak alveolar epitel hücrelerini işgal ederek solunum semptomlarına neden olur.(108)

Alveolar hücrelerde virüsün replikasyonu hasara aracılık eder ve dokularda inflamatuvar bir tepkiye neden olur. Virüsün hücresel girişi, interferon (IFN)-gama (IFN- γ), interleukin (IL)-2 ve IL-12 üreten T-yardımcı hücreleri toplayarak bir inflamatuvar yanıt tetiklemektedir. Hasarlı alveolar hücreleri ayrıca interferonları, sitokinleri ve diğer hücre içi bileşenleri serbest bırakır. Diğer enflamatuvar hücrelerin toplanması, ağır hastalıkta görülen organ hasarını ve çoklu organ yetmezliğini hızlandırabilen bir 'sitokin fırtınasının' gelişmesine yol açar. (16, 109)

COVID-19 ile enfekte hastalarda daha yüksek konsantrasyonlarda periferik kan immün mediatörleri görülmüştür. IL-6, interferon gama ile indüklenen protein (IP)-10 , üç yüksek derecede patojenik HCoV enfeksiyonunun hepsinde belirgin şekilde yükselmiştir . Alveolardaki makrofajlar, hücre hasarını tespit eder ve hasarlı alveolar hücreler tarafından salınan sitokinler ve kemokinler salgılayarak yanıt verir. Akciğer parankiminde meydana gelen inflamatuvar süreç, öksürük refleksini başlatmaktan sorumlu sinir uçlarını uyarır, bu nedenle insanlar sıklıkla erken kuru öksürük ile başvururlar. (16) Tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve IL-1 β , nötrofiller ve monositler dahil olmak üzere daha fazla immün hücre alımını indükleyen vasküler geçirgenlikte, doku yüzeyindeki adezyon proteinlerine bağlanırlar ve yaralanma bölgesine girerler. Adezyon molekülü ekspresyonunda artışa neden olan proinflamatuvar sitokinlerdir. (16, 110)

Vasküler geçirgenlikteki artış, interstisyel boşluğa ve alveollere sıvı sızmasına neden olarak interstisyel ve pulmoner ödem ile sonuçlanmaktadır(16). Sonuç olarak, her yerinde hasarlı alveolar hücreler olduğunda, daha az yüzey aktif madde üretilir. Alveoller kolaylıkla çökebilir, bu da oksijenlenmenin bozulmasına veya hipoksemiye neden olabilir. Prostaglandinler, IL-1, IL-6 ve TNF- α , COVID-19 hastalarında ateşe neden olmaktadır. (16, 111, 112) Kandaki azalan oksijen seviyeleri beyindeki kardiyopulmoner merkezdeki kemoreseptörleri uyarır, bu da kandaki oksijen seviyelerini artırmak için artan bir inspirasyon hızına neden olmaktadır ve ayrıca vücuda oksijen vermek için kalbin daha hızlı pompalanmasını başlatır .Hipoksemisi olan hastalarda genellikle takipne ve taşikardi gelişir(16, 113). Bununla birlikte, bazı hastalar, bağışıklık sistemlerinin kontrol altında tutması veya nefes darlığı ve biraz ateşin eşlik ettiği öksürük gibi sadece küçük semptomlar nedeniyle asemptomatik olabilir.(16) COVID-19'da yaygın bir bulgu, interferonların salınımına bağlı olduğu varsayılan lenfopenidir.(114) IL-6, hepatositleri C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve hepcidin gibi akut faz reaktanları üretmeleri için uyarır.

CRP iyi bir inflamatuvar belirteçtir. COVID-19'da önde gelen mortalite nedeni olarak kabul edilen ARDS (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)'nin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.(16)

2.17.5.Klinik Bulgular

COVID-19'un klinik belirtileri spesifik değildir ancak birçok viral hastalığa benzer(29).Semptomatik hastaların büyük çoğunluğu genellikle ateş, öksürük ve nefes darlığı ve daha az sıklıkla boğaz ağrısı, iştahsızlık, tat alma bozukluğu, bulantı, halsizlik, kas ağrısı ve ishal ile başvururlar. ABD'de doğrulanmış 373,883 semptomatik COVID-19 vakasından %70'inin ateş, öksürük, nefes darlığı yaşadığını, %36'sının kas ağrısı ve %34'ünün baş ağrısı meydana geldiğini bildirilmiştir.(115) Bulantı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar ve eşlik eden karın ağrısı, hastaların %10 kadarında solunum semptomlarından önce gelebilir.

Hastaların yaklaşık %30'unda hastalık başlangıcından sonraki 5. gün civarında nefes darlığı gelişebilir. Hastalığın ikinci haftasında kötüleşme, hastalığın daha şiddetli formu olan hastalarda tipiktir. Bu hastalar genellikle 7. veya 8. güne kadar hastaneye yatırılmayı gerektirir hipoksemi (düşük kan oksijeni) ve bilateral pnömoni (%75) görülmektedir. Karaciğer enzimleri ve kreatinin yükselmesi de yaygındır. Hastanede yatan hastaların çoğu standart düzeyde bakım gerektirmektedir. (29) Pnömoni gelişen hastalarda akciğer grafisinde çoklu beneklenme ve buzlu cam opasitesi görülür (105) Yaklaşık %20'si

nefes darlığının başlamasından sonra hızla kötüleşebilir ve ciddi solunum yetmezliği gelişebilmektedir. (29)

Vakaların yaklaşık %15'inde dispne, hipoksi ve görüntülemelerde akciğer değişiklikleri ile karakterize ciddi hastalık gelişir; %5'i ARDS (Acute respiratory distress syndrome-Akut solunum sıkıntısı sendromu), görülebilir.(16) ARDS, COVID-19 hastalarının en ciddi komplikasyonlarından biridir.(29) Akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen hastalar hızla kötüleşebilir ve çoklu organ yetmezliğinden ölebilir (105)Özellikle hastalarda çoklu organ sistemi yetmezliği gelişirse, hastanede yatış süresinin uzaması ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Solunum desteği çok önemli ve yüksek akışlı oksijenden noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon sağlamaya kadar uzanır. Yüzüstü pozisyon almanın oksijenasyonu iyileştirmede faydalı olduğu kaydedilmiştir Bir hasta alt grubu, sitokin salınım sendromunda gözlenene benzer şekilde, ateş ve sitokinlerin yanı sıra inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunun artmasıyla birlikte akut inflamatuvar bir durum geliştirebilir. (29) ACE2 sadece akciğerlerde değil aynı zamanda kalpte, endotelde, renal tübüler epitelde, bağırsak epitelinde ve pankreasta da ifade edildiğinden, SARS-CoV-2 bu dokuları istila etme, çoklu organ bozukluğu sendromu (MODS)'na sebep olma çoğalma ve yok etme potansiyeline sahip olabilir.(16)

Aritmiler, hipoksemik kardiyomiyopati ve akut kardiyak yaralanma gibi kardiyovasküler komplikasyonların insidansı, yoğun bakım ünitesi hastalarında, yoğun bakım ünitesi hastalarında olmayanlara (%2) kıyasla sıklıkla (%22-44) görülmektedir. Bunlar, ARDS'nin çoklu organ sistemi yetmezliğinden önce gelebilir veya gelişebilir. Bu hastalara bakan, sağlık çalışanları bu komplikasyonların farkında olmalıdır.

Mikrovasküler tromboz veya yaygın damar içi pıhtılaşma ile sonuçlanan bir pıhtılaşma evresi, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.Ancak trombotik komplikasyonlar sık görülürken, anormal pıhtılaşma laboratuvar çalışmalarının varlığında bile kanama nadir görülen bir komplikasyondur. (29)

2.17.6. Risk Faktörleri

Bağıışıklığı azalmış ve komorbiditeleri olan yaşlı bireyler ciddi enfeksiyonlara daha duyarlıdır.(16)Artan yaş (>65 yaş), sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, malignite ve bağıışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi enfeksiyona sebep olmaktadır. Diğer zayıf göstergeler lenfopeni, trombositopeni ve yüksek inflamatuvar belirteçlerdir(29)

Çocuklar tipik olarak asemptomatiktir veya hafif semptomlarla ortaya çıkar. Ölüm oranı yaşla birlikte artar ve 80 yaşın üzerinde önemli bir artış olmaktadır. Ciddi COVID-19'lu hastalarda ARDS (%67.3), akut böbrek hasarı (%28.9), anormal karaciğer fonksiyonu (%28.9) ve kalp hasarı (%23.1) geliştirdiğini göstermiştir.(16)

2.18. SARS-CoV-2'nin Endişe Oluşturan Varyantları (VOC'ler)

2.18.1.Viral Varyantların Etkileri

COVID-19 pandemisinin başlarında, virüs ile enfekte olmuş az sayıda insanlarda 'mutant' varyant virüslerin sayısı düşüktü. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde uzun süreli enfeksiyon da dahil olmak üzere çok sayıda enfeksiyon, birden fazla SARS-CoV-2 varyantının gelişmesine yol açmıştır. Yeni varyantlar ortaya çıkmasıyla en kapsamlı beş endişe varyantı (VOC'ler); WHO tarafından Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) , Delta (B.1.617.2) ve Omikron varyantı (B.1.1.529) olarak adlandırıldı.(116) Kasım 2021'e kadar Delta varyantı endişe varyantı olarak belirlenmiştir (117) Bu suşlar, ağırlıklı olarak *S geninde* değişikliklere sahiptir. S proteinindeki yüksek mutasyon sıklığı, küresel endişeye neden olmuştur, çünkü bu mutasyonlar, konak reseptörü ACE2 ile etkileşimleri, nötralize edici antikorların gücünü değiştirebilir ve aşı etkinliğini tehlikeye atabilir.(116)

Alfa (B.1.1.7) varyantı

2020 Eylül ayında(118) , ilk olarak İngiltere'de görüldü. Kısa bir süre sonra başta Hindistan olmak üzere Hollanda, İsviçre, Fransa, Brezilya, Finlandiya, Belçika, Meksika, Bangladeş, Türkiye, Çin (Pekin ve Vuhan), Güney Kore, 62 Avrupa ülkesi, Asya ve İngiltere'de görülmüştür. (119) 1 Ocak 2021'de alfa varyant suşunun Türkiye'de 15 kişide tespit edildi. 29 Ocak 2021'de bu sayı 128'e yükselmiştir ve ülkemizde 17 ilinde İngiltere varyant (alfa) suşunun görüldüğü bildirmiştir.(120) Nisan 2021'de birkaç SARS-CoV-2 varyantı bildirildiği ve Türkiye'de ikinci dalga sırasında Alfa varyantı hakim olduğundan dolayı, VOC'lerin coğrafi yayılımı ve yaygınlığına ilişkin veriler sonuçları desteklemektedir. Türkiye'de yapılan yakın tarihli çalışmada, Nisan 2021'de B.1.1.7 hakimdi.Alfa varyantı en kalabalık ülkelerden biri olan Pakistan'da en yaygın varyant olarak bildirilmiştir. Alfa varyantı, birçok ülkede baskın varyant olarak tespit edilen artan bulaşabilirlik ile karakterize edilir, Türkiye'de ve dünya çapında 2021 yazına kadar devam etmiştir.(121) Alfa varyantı veya GRY (eski adıyla GR/501Y.V1) olarak da adlandırılır. B.1.1.7 varyantı, viral genomda 17 mutasyon içerir. Bunlardan sekiz mutasyon (Δ 69-70 delesyon, Δ 144 delesyon, N501Y,

A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H) spike (S) proteinindedir. N501Y mutasyonu, Spike proteininin ACE 2 reseptörlerine ,viral bağlanmayı ve konakçı hücrelere girişi artırır. İngiltere'de baskın SARS-CoV-2 varyantı olarak ortaya çıkması için önceden var olan SARS-CoV-2 varyantlarını geride bırakarak %43 ila %82 daha bulaşıcı olduğu bildirmiştir. B.1.1.7 varyantı, Aralık 2020'nin sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) rapor edildi.Bu varyant pandeminin erken evresinde ABD'de olan en baskın SARS-CoV-2 suşlarından biri olarak ortaya çıkmaktadır. (115) B.1.1.7 varyantı, SARS-CoV-2'nin diğer varyantları ile birlikte %30 daha yüksek ölüm oranına sahip olduğu görünmektedir(119) Novavax, SARS-CoV-2 virüsü S proteinini içeren COVID-19 aşısı NVX-CoV2373'ün İngilterede yaşları 18 ile 84 arasında olan 15.000 katılımcıyı içeren bir faz III klinik denemede B.1.1.7 varyantına karşı %86 etkinlik (orijinal suşa karşı %96 etkinlik) olduğu gösterilmiştir. (116) İki doz Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısının Alfa suşuna karşı %93 AstraZeneca ise, Alfa'ya karşı %66 etkili olduğu bulunmuştur.(122) Yapılan bir çalışmada Sinovac(CoronaVac) aşısı ile iki doz aşılanmış bireylerde alfa varyantına karşı %84,62 etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.(123)

Beta (B.1.351) varyantı

Beta varyantı veya GH501Y.V2 olarak adlandırılır ve ikinci COVID-19 enfeksiyonu dalgasıyla sonuçlanır, ilk olarak Ekim 2020'de Güney Afrika'da tespit edilmiştir. (115) Türkiyede 3 Şubat 2021'de 2 kişide beta varyantının görüldüğü bilgisini Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilmiştir (120) B.1.351 varyantı spike proteininde dokuz mutasyon (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G ve A701V) içerir ve bunlardan üç mutasyonu (K417N, E484K ve N501Y) RBD'de bulunur ve ACE2 reseptörleri için bağlanma afinitesini artırır. SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351 soyu) Ocak 2021'in sonunda ABD'de bildirilmiştir. Bu varyantın monoklonal antikor tedavisi, nekahat dönemi serumu ve aşılama sonrası serum ile bulaşma riskinin arttığı ve nötralizasyonun azaldığı tespit edilmiştir. (115)Antikor aracılı nötralizasyon üzerindeki bu etkinin aşı aracılı korumayı etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir .Novavax (NVX-CoV2373) aşısı, B.1.351 varyantına karşı %49 etkinlik göstermiştir. Johnson & Johnson tarafından yapılan ENSEMBLE denemesinde, tek seferlik Ad26.COVS-S aşısının ABD'de PCR ile doğrulanmış enfeksiyona karşı %72 etkinliği vardı, ancak bu değerler Latin Amerika'da %66 etkinliğe ve Güney'de %57 etkinliğe düşmüştür. Ad26.COVS-S aşısı, tüm bölgelerde şiddetli COVID-19'u önlemede genel olarak %85 etkili oldu.

AZD1222'nin Güney Afrika'daki denemesi, hafif ila orta şiddette B.1.351'in neden olduğu COVID-19'a karşı koruma göstermedi; bu aşının ağır hastalık ve ölüme karşı koruma sağlayıp sağlamadığı henüz belirlenmemiştir.(116)

Gamma (P.1, B.1.1.28) varyantı

Üçüncü endişe varyantı, Gamma varyantı veya GR/501Y.V3 olarak da bilinen P.1 varyantı , Aralık 2020'de Brezilya'da tanımlandı ve ilk olarak ABD'de Ocak 2021'de tespit edildi.(115) Türkiyede 3 Şubat 2021'de bir kişide gamma varyantının görüldüğü bilgisini Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilmiştir(120) B.1.1.28'in soyundan gelmektedir.(119) B.1.1.28 varyantı spike proteininde on mutasyon barındırır (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176, K417T, E484K ve N501Y). B.1.351 varyantına benzer şekilde RBD'de üç mutasyon (L18F, K417N, E484K) meydana gelmiştir. Özellikle, bu varyant monoklonal antikor terapileri, nekahat dönemi serumları ve aşılama sonrası serumlarla nötralizasyonu azaltmış olabilir. (115) P.1 varyantının biriktirdiği yüksek sayıda S protein mutasyonu göz önüne alındığında, antikor aracılı korumaya karşı B.1.351 varyantından eşit veya hatta daha dirençli olacağı sonucuna varılır. Brezilya'da Sinovac(CoronaVac) aşısının kullanıldığı bir deneme, SARS ile düzenli olarak doğrudan temas halinde olan sağlık çalışanları olan 12.508 gönüllüde semptomatik enfeksiyona karşı %50'lik bir etkinlik gösterdi.(116)

Delta (B.1.617.2) varyantı

Delta varyantı olarak da adlandırılan dördüncü endişe türü B.1.617.2 , ilk olarak Hindistan'da Aralık 2020'de tanımlanmış ve Nisan 2021'de Hindistan'da ikinci ölümcül COVID-19 enfeksiyonu dalgasına sebep olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu varyant ilk olarak Mart 2021'de tespit edildi. Varyant hızla dünyaya yayıldı ve DSÖ'nün Mayıs 2021'de VOC olarak sınıflandırıldı. (115) Delta, Alfa'ya (%40-%80) kıyasla daha fazla bulaşılabilirlik ile karakterize edildi. Eylül 2021'de, Delta dalgası nedeniyle COVID-19 için küresel olarak hastane kabul oranı artmıştır. Hastanede en yüksek enfeksiyon oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde , daha sonra İngiltere ve Fransa'de meydana geldi. Delta, Aralık 2021'e kadar küresel olarak hakim oldu ve o zamana kadar Türkiye'de etkisi devam etti. Delta'nın Türkiyede Eylül-Aralık 2021'de baskın olduğunu göstermiştir. Delta'nın hakimiyeti sırasında Türkiye'deki ölüm oranı yaklaşık olarak ikiye katlandı.(121) B.1.617.2 varyantı, spike proteininde on mutasyon (T19R, (G142D*), 156del, 157del, R158G, L452R,

T478K, D614G, P681R, D950N) barındırır. (115) Delta varyantının bazı yaygın semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı, kusma, ishal, boğaz ağrısı ve baş ağrısıdır. Diğer semptomları ise: miyaljiler, tat kaybı, koku kaybı, yorgunluk ve burun akıntısıdır. Yapılan araştırmalar, alfa varyantı ve delta varyantının semptomlarının benzer olduğunu, ancak delta varyantına sahip hastaların daha hızlı hastalandığını , solunum yollarında daha yüksek viral yükler oluşturduğunu gösteriyor.(124)

BNT162b2 ile aşılanmış bireylerden alınan serumlar kullanılarak B.1.1.7 (alfa varyantı) ile karşılaştırıldığında B.1.617.2 için nötralize edici antikor titresinde önemli bir düşüş görülmüştür. AZD1222 ve BNT162b2 aşılarının her ikisi de İskoçya'da B.1.617.2 enfeksiyonuna ve hastaneye yatış riskini azaltmada etkili olmasına rağmen, koruma seviyesi B.1.1.7'ye karşı olduğu kadar yüksek değildir. (116)Yapılan bir çalışma da, iki doz Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısının Delta varyantına karşı %88 ve AstraZeneca'nın iki dozu Delta'ya karşı %60 etkili olduğu bulunmuştur.(122) Aşı çalışmasında delta varyantına karşı Sinovac(CoronaVac) aşısının ciddi hastalıktan koruma %49 ve enfeksiyondan koruma %46 etkili olduğu bulunmuştur.(125)

Özetle, tüm VOC'lerde, son derece duyarlı deneylerde in vitro serum nötralizasyon aktivitesinde bir azalma gözlemlenmiştir ve aşılanmış popülasyonlarda VOC'lerle enfeksiyon olduğuna dair kanıtlar vardır, ancak yine de hastalığın şiddeti çok azalmıştır, bu da aşılar hala oldukça etkilidir. Hastaneleri boğabilecek ve ölüme yol açabilecek ciddi hastalıkların önlenmesi, aşılamanın en önemli hedefidir. Şüphesiz daha fazla VOC ortaya çıkacak ve bunların aşı etkinliği üzerindeki etkisini tahmin etmek zordur.(116)

Omikron varyantı (B.1.1.529)

DSÖ tarafından Omicron varyantı olarak da tanımlanan endişe verici beşinci varyant B.1.1.529 , ilk olarak 23 Kasım 2021'de Güney Afrika'da tanımlanmıştır.(115) 2021 Aralık – 2022 Mart arasında küresel bazda pandemi süresince Omicron varyantı en yüksek vaka insidansına yol açmıştır. Şubat 2022'de viral dizilerin %98'den fazlasını Omicron'un oluşturduğu ve Aralık 2022 itibariyle de dünya çapında baskın varyant olduğu bildirilmiştir. (125) Omicron, Güney Afrika'da gözlemlenen vaka sayısındaki keskin artışla birlikte virüsün spike proteinindeki 30'dan fazla değişiklik nedeniyle hızla bir VOC olarak kabul edildi. Rapor edilen mutasyonlar arasında zarfta T91, nükleokapsid proteinde P13L, E31del, R32del, S33del, R203K, G204R, matriste D3G, Q19E, A63T, N211del/L212I, Y145del, Y144del, Y143del, G142D, T95I bulunur. V70del, H69del, A67V Spike N-terminal alanında, Y505H, N501Y, Q498R, G496S, Q493R, E484A, T478K, S477N, G446S, N440K, K417N, S375F,

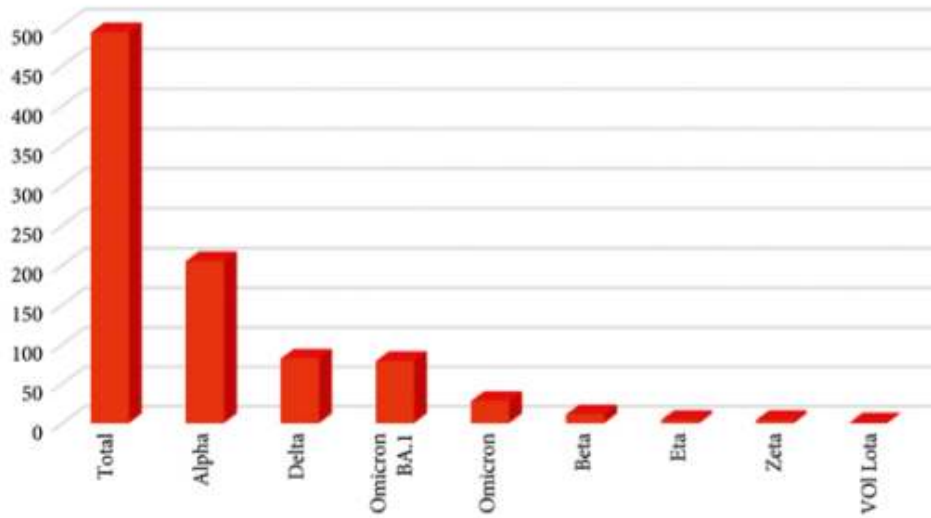
S373P, S371L, G339D'de Spike bölgesi, Spike füzyon peptitinde D796Y, heptad'de L981F, N969K, Q954H, Spikelerden 1'ini ve ayrıca yapısal olmayan proteinlerde ve Spike proteininde birçok mutasyon barındırır.(115) Omicron'un alt varyantları BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 ve BA.5 'dir. Haziran 2022 tarihinden itibaren BA.4 ve BA.5 Omicron alt varyantları daha hızlı bulaşmaktadır. Omicron'un BA.1 alt varyantı Şubat 2022'de bildirildi.(121) XBB.1.5 alt soyu Omicron'un son varyantlarından. 38 ülkede görülen bu alt soy çoğu ABD'de görülmüş olup 22 Ekim 2022'den 11 Ocak 2023'e kadar 5288 vakaya neden olmuştur.(126) Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilk olarak Şubat 2023'te tespit edilen eris varyantı (EG.5.1) COVID-19'un mutasyona uğramış bir alt varyantı olarak tanımlanan omicron soyundan gelmektedir.Türkiyede'de görülmüştür. Eris varyantı Ağustos 2023'de Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 vakalarının %20,6'sında görülerek ABD'de baskın koronavirüs varyantı oldu. Eris varyantının semptomları baş ağrısı, yorgunluk boğaz ağrısı, öksürük, burun akıntısı, ateş, nefes darlığı, ve tat-koku kaybı yer almaktadır. BA.2.86 olarak adlandırılan pirola varyantı ardından yine omicron'unun soyundan gelen pirola varyantı(BA.2.86) spike proteininde türeyen JN1 varyantı 8 Aralık 2023'de tespit edilmiştir.(127) Pirola varyantı Türkiye'de görülmemiştir(128). Eris ve pirola varyantlarına göre JN1 varyantı daha baskın ve yaygın bir varyanttır. (127) Türkiye'de görüldüğüne dair resmi bir açıklama yapılmadı.(129).Omicron küresel olarak dolaşan baskın varyanttır (121) Omicron'un viral enfeksiyonda 13 kat artış gösterdiğini ve Delta varyantından 2,8 kat daha bulaşıcı olduğunu göstermektedir. Omicron (B.1.1.529) birçok ülkede baskın VOC haline geldi. (115) Önceki VOC'ler ile karşılaştırıldığında, bulaşabilirliği ve aşı kaynaklı bağışıklığa karşı direnci artırdığını göstermektedir.(130) Bu varyant, şimdiye kadar tüm VOC'ler arasında en ağır mutasyona uğramış varyanttır (117)

Çok sayıda mutasyona (>50 mutasyon) sahip olan Omicron varyantı ilk olarak 9 Kasım 2021'de toplanan bir numunedan doğrulandı.(130) Varyantındaki mutasyonlar, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6, NSP12, NSP14, S proteini, zarf proteini, zar proteini ve nükleokapsid proteini gibi birçok SARS-CoV-2 proteininde yaygın olarak dağılmıştır. (131) Bunlardan bazıları oldukça endişe vericidir; bağışıklık kaçışı için yüksek bir kapasiteye sahiptir ve enfekte olmuş hücreleri yok eden T hücreleri de hastalığın ciddiyetini, hastaneye yatmayı ve ölümleri önlemeye yardımcı olan Omicron varyantını tanımıyor gibi görünmektedir.(130) Bu varyant 15 Aralık 2021'e kadar dünya çapında 80 ülkede tespit edildi. İngiltere'de SARS-CoV-2'nin Omicron varyantı ile enfekte olduğu doğrulanmış bir hastanın ölümü 13 Aralık 2021'de bildirildi(117) Omicron'dan etkilenen hastalar tarafından gösterilen en yaygın semptomlar ateş, şiddetli yorgunluk, boğazda kaşıntı, ıslak öksürük, burun akıntısı, ishal, baş

ağrısı ve diğer vücut ağrılarıdır (130) Yapılan bir COVID 19 aşı etkinlik çalışmasında Omicron varyantına karşı BioNTech aşısının ciddi hastalıktan koruma %72 ve enfeksiyondan koruma %44, Sinovac(CoronaVac) aşısının ise sırasıyla %37 ve %24 olduğu bildirilmektedir. (125)

SARS-CoV-2 İlgilenmesi Gereken Varyant (VOI'ler)

VOI'ler, bulaşabilirliğin veya virülansın artmasına, doğal enfeksiyon veya aşılama yoluyla elde edilen antikorlar tarafından nötralizasyonda azalmaya, tespitten kaçma yeteneğine veya terapötiklerin veya aşılamanın etkinliğinde bir azalmaya neden olabilecek değişikliklerle ilişkili spesifik genetik belirteçlere sahip varyantlar olarak tanımlanır. Pandeminin başlangıcından bu yana DSÖ sekiz ilgi varyantı çeşidi(VOI)tanımlamıştır: Epsilon (B.1.427 ve B.1.429);Zeta (S.2); Eta (B.1.525); Teta (S.3); Iota (B.1.526); Kappa (B.1.617.1); Lamba (C.37); Mu (B.1.621); (115)



Şekil 2.14. Nisan 2021-Şubat 2022 arasında Türkiye'deki SARS-CoV-2 varyant dağılımı(121)

Şekil 2.14 'da Nisan 2021-Şubat 2022 arasında 492 SARS-CoV-2 suşu sekanlanmıştır.Suşlardan 414'ü (%64) SARS-CoV-2 varyantı olarak tanımlandı, 78'i (%16) vahşi tip (VOI) olarak bildirilmiştir

İncelenilen dönemde Türkiye'deki SARS-CoV-2 varyant sirkülasyonunun oldukça heterojen olduğu görülmektedir. Yaklaşık 1-1,5 yıl boyunca Türkiye'de dört farklı varyant (alfa,delta,omicron,beta) baskındır.

Dünyada B.1.1.7 (alfa) Nisan 2021'de en yüksek oranlarda raporlanırken, B.1.351(beta) ve P.1(gama) varyantı küresel olarak rapor edildi .(121)

2.19.SARS-CoV-2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre viral hastalıkların ortaya çıkması ciddi bir halk sağlığı riskini temsil etmektedir. Son yirmi yılda, 2002'den 2003'e kadar şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve 2009'da H1N1 influenza ve 2012'de Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) gibi virüslerin neden olduğu çeşitli salgınlar vardır(115). 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde yeni bir koronavirüs tespit edildi. Bu virüs SARS-CoV-2 ve buna sebep olan hastalığa Koronavirüs hastalığı (COVID-19)olarak adlandırıldı.(132)

Yeni koronavirüsün insandan insana bulaşma hızı önemli ölçüde yüksektir ve bu da virüsle enfekte hastalarda geniş bir klinik belirti yelpazesine neden olur.(133) SARS-CoV-2'i dünya çapında 200'den fazla ülkede bildirildi.(133)

S.No.	Ülke	Toplam Vaka	Toplam Ölüm	Toplam Kurtarılan	Aktif vakalar *	Ciddi Kritik *
1	Amerika Birleşik Devletleri	9.802.374	239.842	6.293.132	3.269.400	18.045
2	Hindistan	8.364.086	124.354	7.711.809	527.923	8944
3	Brezilya	5.590.941	161.170	5.064.344	365.427	8318
4	Rusya	1.712.858	29.509	1.279.169	404.180	2300
5	Fransa	1.543.321	38.674	122.662	1.381.985	4089
6	İspanya	1.356.798	38.118	Yok	Yok	2786
7	Arjantin	1.205.928	32.520	1.017.647	155.761	4816
8	Kolombiya	1.108.084	32.013	1.002.202	73.869	2376
9	Birleşik Krallık	1.099.059	47.742	Yok	Yok	1142
10	Meksika	943.630	93.228	697.402	153.000	2838

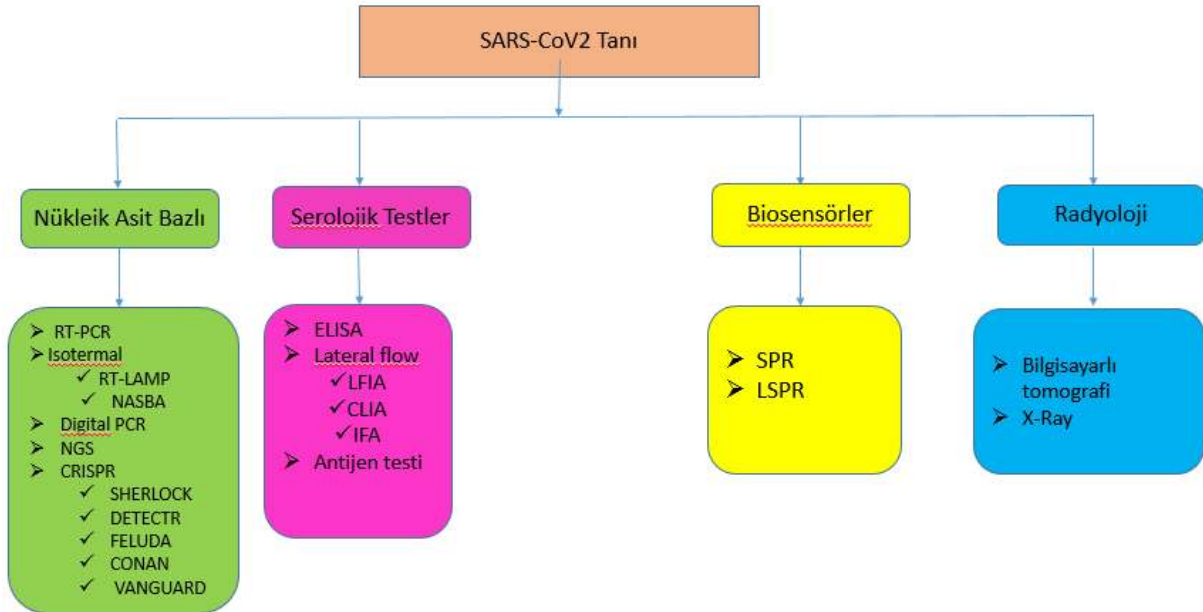
Tablo 2.3 5 Kasım -23 Aralık 2020 itibariyle COVID-19 ile ilgili ülkelerdeki vaka sayısı (133)

2.20. COVID-19 Tanı

COVID-19 Tespiti ve Teşhisindeki Gelişmeler

SARS-CoV-2'nin yeni ve gelişen varyantlarının ortaya çıkması, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tespiti için daha yeni ve uyarlanabilir tanı yöntemleri biçiminde değişiklik ihtiyacını artırmıştır. Diğer yandan, enfekte bireylerde ortaya çıkan varyantlar ve değişen semptomlar nedeniyle hızlı ve hassas tanı teknolojileri geliştirmek daha zor olmuştur.

SARS-CoV-2 tespit teknolojileri temel olarak ya spesifik viral nükleik asitleri (moleküler testler), proteinleri (antijen testi) ya da anti-SARS-CoV-2 antikorlarını (serolojik testler) hedefler. Viral nükleik asit/antijen/antikor tespiti enfeksiyon sırasında farklı zaman noktalarında değişiklik gösterdiğinden, bu testlerin her biri arasındaki seçim, doğru testin, doğru numunenin ve doğru zamanın seçimine bağlıdır.(134) SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tespit etmede örnek alımı için en uygun zaman, semptomların başlamasından sonraki ilk 5-7 gündür. Fakat yedinci günden sonra üst solunum yollarından alınan örneklerde sonucun pozitif çıkma olasılığı düşmektedir(135).



Şekil 2.15. SARS-CoV-2 tespiti için yöntemler(136)

2.20.1. Moleküler Testler (Nükleik Asit Bazlı Tespiti)

2.20.1.1.Real-time PCR teknolojisi (RT-PCR)

SARS-CoV-2 genomunun farklı bölgelerini tespit etmede ve çoğaltmada kullanılan çeşitli real-time RT-PCR teknolojisi kullanılmaktadır. Real-time PCR teknolojisi hedef olarak viral gen bölgeleri; nucleocapsid (N), zarf (E), spike (S) yapısal proteinleri ve RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) genleri ve açık okuma bölgelerine (orf1a, orf1b) ait spesifik

viral RNA'yı saptamaktadır.(137) RNA ekstraksiyonu BSL-2 biyogüvenlik kabininde yapılmaktadır (107) Nazofaringeal sürüntü örnekleri bu testler için en güvenilir kaynak olarak kabul edilir ve tükürük (%85), burun sürüntüleri (%86) ve boğaz sürüntüleri (%68) gibi diğer kaynaklardan elde edilen numunelere kıyasla en yüksek hassasiyet (%97) sunmaktadır. (134)Yeterince derin bir sürüntü elde etmek için numunenin deneyimli ve eğitimli personel tarafından alınması gerekir. (138)Ayrıca viral RNA yükü, semptom sonrası enfeksiyonun 1 ile 4. günleri arasında (%89) genellikle en yüksektir ve 10 ila 14. günlerde yaklaşık %54'e düşmektedir.(134) Hastada dışkı örneklerinde viral RNA saptamak için, semptom başlamasından sonra 5. itibariyle saptanabilir. Fakat, dışkının bulaştırmacılık bakımından rolü kesin olarak bilinmemektedir

RT-PCR test sonucu pozitif olan hastalarda, genellikle COVID-19 tanısının doğrulanmasını sağlamaktadır. COVID-19 enfeksiyonunu teşhis etmede moleküler testler özgüllüğü yüksektir. Fakat, negatif sonuç veren COVID-19 vakalarında viral enfeksiyonu olmadığını göstermez. RT-PCR testleri COVID-19'un tanısında kullanılsa da üst solunum yolu örneklerinde yanlış negatif sonuçlar tespit edilmiştir.(137) Bu nedenle test sonucu negatif olan hastada klinik olarak COVID-19 şüphesi düşünülüyorsa hastadan yeniden örnek alarak testin tekrarı önerilmektedir.(137) Real-time PCR ile VOC (endişe verici varyant)'ların hızlı tespitini sağlamak için spesifik primerler geliştirilmektedir. Örneğin, bir grup, en son omikron varyantının spike proteinindeki anahtar mutasyonların hızlı tespiti için PCR primerlerinin geliştirildiğini ve böylece bunun diğer SARS-CoV-2 varyantlarından ayırt edilmesini sağladığını bildirilmiştir.(136)

2.20.2. İzotermal Tespiti

RT-PCR'ye alternatif olarak, viral RNA'ları tespit etmek için izotermal amplifikasyon teknikleri geliştirilmektedir. İzotermal saptama yöntemleri, örnekleri ve reaktifleri hızlı bir şekilde hazırlanabilir ve çeşitli okumalarla birleştirilerek bunları daha kullanışlı ve erişilebilir hale getirir. İzotermal amplifikasyon, taşınabilir cihazlarla entegre edildiğinde, testlerin doğruluğunu ve hassasiyetini temel alan nükleik asidi geliştirmektedir. Döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP- Loop-mediated isothermal amplification), transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA- transcription-mediated amplification), nükleik asit dizi bazlı amplifikasyon (NASBA- nucleic acid sequence-based amplification), rekombinaz polimeraz amplifikasyon (RPA-recombinase polymerase amplification) ve yuvarlanan daire amplifikasyonu (RCA- rolling circle amplification), geleneksel izotermal tabanlı testlerin örnekleridir.(136)

2.20.2.1. RPA (Rekombinaz Polimeraz Amplifikasyonu-Recombinase Polymerase Amplification)

Rekombinaz polimeraz amplifikasyonu, SARS-CoV-2 tespiti için yaygın olarak kullanılan izotermal amplifikasyon yöntemidir. İlk olarak Piepenburg ve ark. RPA, hedef nükleik asitleri amplifiye etmek için bir rekombinaz kompleksi ve iki hedefe spesifik primer (ileri ve ters primerler) kullanılmıştır. Hedef nükleik asitler tanımlandıktan sonra, rekombinaz-primer kompleksi hedef DNA'yı çözer ileri ve geri primerlerin hibridize olmasına izin verir. (139) RPA, 15-20 dakika içinde sonuç vermektedir ve reaksiyonlar düşük sabit sıcaklıklarda (37-42°C) gerçekleştirilebilmektedir(140) Amplifiye edilmiş ürünler, jel elektroforezi, primerler üzerindeki antijenik etiketler ve etikete özgü antikolar veya primerler üzerindeki konjuge bir florofor ve söndürücü tarafından üretilen floresan sinyaller ile saptanmaktadır. RPA yöntemleri, RPA tabanlı amplifikasyonu çeşitli CRISPR tabanlı saptama yöntemleriyle birleştirerek SARS-CoV-2 tespiti için de optimize edilmiştir.

LAMP ve RPA dışında, SARS-CoV-2'nin saptanması için NASBA, SDA ve RCA gibi izotermal amplifikasyon yöntemleri kullanılmıştır.(139)

2.20.2.2. LAMP (Döngü Aracılı İzotermal Amplifikasyon- Loop-Mediated Isothermal Amplification)

LAMP yöntemi bulaşıcı hastalıkların tanısında kullanılır.Revers transkripsiyon Döngü aracılı izotermal amplifikasyon (RT-LAMP) 60-65°C'lik sabit sıcaklıkta 4-8 primer ile DNA polimeraz zincir yer değiştirme aktivitesini kullanarak DNA'yı 13–20 dakikada amplifiye eden hızlı nükleik asit amplifikasyon metodudur. LAMP yönteminin SARS-CoV-2 virüsünün 10 kopyasına eşdeğer sentezlenmiş RNA'yı saptayabildiğini ve PCR ile %97,6 oranında uyumlu olduğunu gösterilmiştir.(140) RT-LAMP yöntemi, SARS-CoV-2 nükleik asit tespiti için en yaygın kullanılan izotermal amplifikasyon tekniğidir.(139) Yöntem, bir COVID-19 hastasından numune aldıktan sonra ve viral RNA'yı amplifiye etmek için adım adım yapılan bir süreçtir. Sonuçlar, PCR tüplerinin bulanıklığı, renk değişimi veya floresan ile analiz edilebilir ve bu onu basit bir teknik haline getirir. Hindistan'da, Sree Chitra Tirunal Tıp Bilimleri ve Teknolojisi Enstitüsü, SARS-CoV-2 tespiti için Chitra GeneLAMP-N teşhis test kiti geliştirdi. Bu kit, SARS-CoV-2 N-geni için dünyanın ilk doğrulayıcı tanı testlerinden biri olarak kabul edilir ve 2 saat içinde sonuç verir(136) LAMP tekniği, COVID-19 tespitini daha yüksek amplifikasyon verimliliğini RT-PCR'e göre daha hızlı gerçekleştiren, özel ekipmana ve eğitimli kişilere ihtiyaç duyulmadan yapılmaktadır(147) Modifiye RT-LAMP prosedürleri

ayrıca CRISPR teknolojisi, nanopartikül bazlı bir biyosensör ve yapay zeka ile birleştirilmiş yöntemleri de içerir.(139)

2.20.2.3. NASBA (Nükleik Asit Dizisine Dayalı Amplifikasyon- Nucleic Acid Sequence Based Amplification)

1.5-2 saat içinde büyük bir kopya sayısı üretebilen ve RT-PCR ve LAMP'den daha az döngü gerektiren iki aşamalı bir izotermal amplifikasyon tahlili kullanmaktadır. Kısa inkübasyon süresi ve daha düşük genel hata sıklığı sağlar. Tek sarmallı RNA (ssRNA) tespiti için sağlam, hassas ve spesifiktir ve düşük kaynak ayarlarında POC'de kullanım için iyi bir potansiyele sahiptir. Daha önceki salgınlarda, SARS-CoV'yi tespit etmek için NASBA kullanıldı. Reaksiyonda gerçek zamanlı izleme için florokromlar da kullanılır. Multiplex RT-NASBA, aynı anda birden fazla viral enfeksiyonun saptanmasına yardımcı olabilecek değiştirilmiş versiyonudur.

Transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA), kısa sürede milyarlarca RNA kopyası üretmek için RNA polimeraz ve ters transkriptaz kullanan tek tüp bazlı izotermal amplifikasyon testidir. Bu yöntem, iki primer kullanarak hem RNA'yı hem de DNA'yı hedefleyebilir. Bu yöntemin 37–41 °C çalışma sıcaklığı aralığı, pahalı termocycler gereksinimini ortadan kaldırmaktadır. TMA, çok çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonları tanımlamak için kullanılmıştır.(136)

2.20.3. Dijital PCR (dPCR)

Dijital PCR (dPCR), yaygın olarak kullanılan RT-PCR prosedürleri üzerinde teknik bir gelişmedir ve ayrıca en yaygın olarak kullanılan cdPCR (Chip-based digital-çip dijital PCR) ve ddPCR (Droplet digital PCR-damlacık dijital PCR) olarak sınıflandırılır. ddPCR, reaksiyon karışımının su-yağ emülsiyonu yoluyla numune mikro-bölümleme ve DNA ultra seyreltme ilkelerine dayanmaktadır. ddPCR'de problemleri, primerleri, hedef olmayan ve hedef genleri ve diğer reaktifleri içeren bir ana karışım hazırlanır. Bu ana karışım, her bir damlacık floresan ile saptanan bireysel PCR reaksiyonu gerçekleştiren binlerce kopya damlacık halinde bölünür. Dijital PCR uygulamaları, düşük eksprese edilen hedeflerin tanımlanmasını, mikrobiyolojik araştırmaları, düşük kopya sayılı (≤ 3 kopya) genleri, düşük viral yük saptamasını, sıvı biyopsi örneklerinin analizini, tek hücreli analizi ve mutasyon analizini içerir.

Probe ve EvaGreen sistemlerinin , SARS-CoV-2'nin *N* genini daha düşük miktarlarda saptamak için yüksek hassasiyete ve doğruluğa sahip olduğunu gösterdi. Diğer moleküler

tekniklerle karşılaştırıldığında, ddPCR gelişmiş stabilite, duyarlılık, özgüllük ve tekrarlanabilirlik sağlar. Ve çok düşük viral yükü doğru bir şekilde saptayabilir, klinisyenlerin asemptomatik hastalarda COVID-19 enfeksiyonunu teşhis etmesine olanak tanır. ddPCR kullanılarak qRT-PCR negatif örneklerinin 63'ünün SARS-CoV-2 için pozitif bulunduğu ve %55'inin COVID-19 semptomları sergilediği yakın tarihli bir çalışma tarafından da desteklenmiştir. ddPCR nazal sürüntülerden ziyade balgam örneklerinde viral yükleri tespit etme yeteneği, balgam örneklerinin kullanılmasının tespit oranını artırdığını ortaya koydu. Bu nedenle hassas ddPCR, yanlış negatif raporları azaltarak COVID-19'un klinik tanısında qRT-PCR'DEN daha iyi performans gösterir.(136)

2.20.4. NGS (Yeni Nesil Dizileme - Next Generation Sequencing)

NGS, milyarlarca nükleik asit fragmanını aynı anda dizileme gücüne sahip olan ve son gelişmeler dizileme süresini ve maliyetini önemli ölçüde azaltan yeni bir teknolojidir. (141) NGS, SARS-CoV-2 ve varyantlarının keşfinde ve ayrıca mevcut moleküler teşhis araçlarının geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir. NGS kullanarak SARS-CoV-2'nin tüm genomunu kapsamlı bir şekilde tanımlamak mümkündür. Yüksek maliyetli aydınlatma ve yüksek vasıflı moleküler ve biyoinformatik personeline duyulan ihtiyaç nedeniyle, tanısal kullanımı sınırlıdır. Ticari kitlerin çoğu, hibrit yakalama yöntemleriyle eşleştirilmiş NGS tekniklerine dayanır. Bu platformlar, SARS-CoV-2, RNA fragmanlarına hibridize olan biyotinlenmiş RNA problemlerinden oluşur. Biyotinlenmiş problemler daha sonra streptavidin kaplı boncuklar kullanılarak PCR'da amplifiye edilir.(136) Bulaşıcı hastalıkların teşhisi için NGS teknolojisinin kullanılması, kültürlemeye veya klinik hipotezlere ihtiyaç duymadan patojenleri tespit eden tarafsız bir yaklaşım sunar. (141) NGS platformları diğer moleküler tanısal analizlere kıyasla çok daha pahalıdır ve önemli uzmanlık gerektiren karmaşık numune hazırlama ve kütüphane oluşturma protokollerini içerir(142)

Bulaşıcı hastalıklara karşı mücadelede, aşı ve antiviral geliştirmeye yardımcı olma, filogenetik analiz, viral yayılma izleme, bir patojenin evriminin izlenmesi, diğer teşhis testlerinin geliştirilmesi ve herhangi bir hastalığın tanımlanmasına yardımcı olanlar için hayati bilgilerdir.(141)

NGS tabanlı veriler aracılığıyla SARS-CoV-2 mutasyonlarını izlemek için en çok kullanılan yöntemlerden biri filogenetik ağacı analiz etmektir. Filogenetik analiz, evrimsel ilişkiler veya ağaçlar oluşturur ve evrimlerinin izini sürer. SARS-CoV-2 salgınının başlangıcında yeterli veri olmadığı için virüsün mutasyonunu araştırmak için filogenetik bir ağaç kullanılmıştır. Filogenetik analiz, virüsler için etkili terapötik adayları keşfetme alanında

da kullanılmaktadır. Yeni veriler analiz edilse bile, yeni virüsün ana akım bir virüs mü yoksa ana akım olmayan bir virüs mü olduğunu ayırt etmek zordur. Bu nedenle SARS-CoV-2 dizileme verilerini maksimize ederek birlikte analiz gerçekleştirebilecek bir metodolojiye ihtiyaç duyulmaktadır. Büyük miktarda veriyi birlikte analiz ederek, verileri daha objektif bir şekilde analiz etmek ve bir grupta kaç virüs olduğunu ve belirli bir dönemde kaç virüsün meydana geldiğini, dünyanın neresinde meydana geldiğini ve hangi farklılıkların olduğunu bulmak mümkün olmuştur. SARS-CoV-2 spike protein dizisi verilerini vektörleştirmek, kümeleme analizi yapmak ve sonuçları görselleştirmek için kullanılabilecek farklı yöntemler önerilmiştir. Ek olarak, bunu iki boyutlu bir grafik olarak görselleştirmek ve sonuçları istatistiksel analiz için çeşitli göstergeler halinde sınıflandırılmış bir tabloda görüntülemek mümkün oldu. Önerilen metodoloji ayrıca araştırmacıların mutant virüsleri incelemesine ve bu kodonları araştırmadan önce spike proteinin hangi kodonlarının değiştirildiğini belirlemesine izin verdi.(143)

NGS ve SARS-CoV-2 Pandemisi

Patojen Tespiti için NGS: NGS'nin çeşitli vaka raporlarında ve ön çalışmalarda solunum sistemi, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistemden alınan örneklerde patojenleri tanımlayabileceği gösterildi. Çalışmalar, NGS'nin tanıda faydasını ve pratikliğini, sonuçların 48 saat içinde “örnek-cevap” ile elde edilebileceğini göstermiştir COVID-19 hastalarında koenfeksiyonu doğru bir şekilde belirleyebilir(141)

2.20.5.CRISPR-Cas Sistemi (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

SARS-CoV-2'yi teşhis etmek için RT-qPCR, dizilemeye dayalı yöntemler ve immünolojik yöntemler dahil olmak üzere çeşitli teknikler kullanılmıştır. CRISPR-Cas, fajlara ve istilacı genomlara karşı savunmada edinilmiş bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. CRISPR-Cas sistemi, CRISPR dizisi ve Cas proteinleri olmak üzere iki kısımdan oluşur.

CRISPR-Cas teknolojisi, viral ve bakteriyel hastalıklar gibi bulaşıcı hastalıkları doğru teşhis etmeyi sağlar. Bu bağlamda, çeşitli çalışmalar, viral enfeksiyonların (insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, hepatit virüsü enfeksiyonları vb .) ve bakteriyel enfeksiyonların (*Escherichia coli* , vb .) tedavisinde ve tanısında CRISPR/Cas teknolojisinin potansiyelini göstermiştir . Hızlı ve doğru tanı testleri, bulaşıcı hastalıkların erken tanınmasını ve tedavisini kolaylaştırır.

Erken teşhis için CRISPR teknolojisi

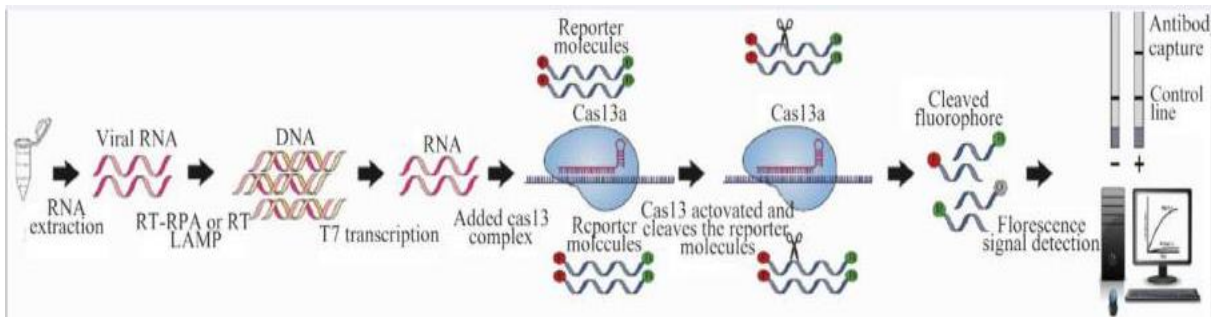
Son yıllarda, CRISPR-Cas sistemi olarak adlandırılan son derece hassas, kesin ve hızlı bir teknoloji, genom düzenlemeyi sağlamaktadır.(144) CRISPR ile ilişkili endonükleazın kollateral bölünme aktivitesi, CRISPR tabanlı nükleik asit saptama yöntemlerinde ve hemen hemen tüm CRISPR tabanlı SARS-CoV-2 saptama yaklaşımlarında kullanılır.(136) Ayrıca, CRISPR-Cas sistemi iyi bir genom düzenleme aracıdır; nükleik asidin hızlı tespitini sağlar. Cas proteinine dayalı iki ana CRISPR-Cas sistemi sınıfı vardır: Sınıf 1 (tip I/cas3, III/cas10 ve IV) ve Sınıf 2 CRISPR-Cas sistemi (II/Cas9, V/Cas12 ve VI/Cas13) Sınıf 1 CRISPR-Cas sistemleri, hedef diziyi tanımlamak ve parçalamak için çok alt birimli komplekslerden yararlanırken, Sınıf 2 sistemleri hedef diziyi tanımak ve bölmek için tek alt birimli bir Cas proteini kullanır. Son zamanlarda, nükleik asit tespiti için Sınıf 2 CRISPR-Cas sistemine ait Cas9, Cas12 ve Cas13 gibi çeşitli Cas proteinleri kullanılmıştır. Cas9 ve Cas12 endonükleaz enzimleri çift sarmallı DNA'yı (dsDNA) kesebilir. Cas13, hedef bölünmeden sonra aktif olmayan bir duruma dönüşen RNA'yı hedefler.(144) Cas9, genom düzenleme için yaygın olarak kullanılırken, DNA'yı hedefleyen Cas12 efektörleri ve RNA'yı hedefleyen Cas 13a, hastalık teşhisi için daha uygundur(139). Cas12 ve Cas13'ün nükleaz enzim aktivitesi, istenen dizileri hedefledikten sonra aktif kalır hedef ve hedef olmayan dizileri parçalayabilir. Bu nedenle, bir numunede hedef dizi mevcutsa, bu enzimler aktive olur ve durmadan kesmeye başlar. Böylece, bir floresan boya ile etiketlenmiş hedef olmayan dizilerin nükleaz aracılı bozunması, istenen nükleik asitleri belirlemek için bir gösterge olarak işlev görebilen floresan sinyalleri üretebilir. Bu nedenle, bu nükleazlar, nükleik asit tespiti için kullanılabilir.

Bugüne kadar, SHERLOCK (Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter Unlocking -Spesifik Yüksek Hassasiyetli Enzimatik Raportör Kilit Açma) sistemi, DETECTR (DNA Endonükleaz Hedefli CRISPR Trans Reporter-DNA Endonuclease-Targeted CRISPR Trans Reporter) sistemi, FELUDA (Francisella novicida Cas9 (FnCas9) Editor-Limited Uniform Detection Assay) ,CONAN (Cas3-Operated Nucleic Acid detection-Cas3-İşletimli Nükleik Asit tespiti) ve VaNGuard (Variant Nucleotide Guard-Varyant Nükleotid Koruması) ,COVID-19'un erken teşhisi için CRISPR teknolojisine dayalı birkaç umut verici yaklaşım geliştirilmiştir.(144)

SHERLOCK testi

CRISPR-Cas13a enzim bazlı COVID-19 tespiti: SHERLOCK, efektör enzim olarak Cas13a'yı kullanır ve SARS-CoV-2'nin *S* ve *ORF1ab* genlerini hedef almaktadır. Cas12a ve Cas13a enzimleri, hedef RNA'nın bölünmesini sağlarlar. Hedef RNA'da iki veya daha fazla uyumsuzluk bulunursa Cas13 inaktif kalır ve SARS-CoV-2 ile diğer özdeş virüsleri etkili bir şekilde ayırt eder. Rekombinaz polimeraz amplifikasyonu (RPA) veya revers transkriptaz-RPA (RT-RPA) kullanılarak reaksiyonun başlamasından önce spesifik DNA veya RNA'yı amplifiye etmek için duyarlılığı arttırılmıştır. Test, qRT-PCR'de olduğu gibi hasta örneklerinden ekstrakte edilen RNA kullanılarak yapılabilir ve herhangi bir ek ekipmana ihtiyaç duymadan bir saatten daha kısa sürede bir seviye çubuğu ile okunabilir. Sonuç olarak, SARS-CoV-2 tespiti için SHERLOCK, qRT-PCR'den önemli ölçüde daha hızlıdır ve %93.1 hassasiyet göstermiştir.(136) SHERLOCK algılama protokolü üç adım:

1. Hasta örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının *ekstraksiyonundan* sonra, SARS-CoV-2'nin *S* veya *ORF1ab* geni gibi istenen diziler RT-RPA veya RT-LAMP kullanılarak cDNA'ya dönüştürülür ve ardından cDNA'lar tekrar T7 transkripsiyonu kullanılarak ssRNA'ya kopyalanır.
2. Ardından, Cas13 enzimi, gRNA ve floresan etiketli nükleotit dizilerini içeren CRISPR-Cas13 sistem kompleksi, amplifiye ssRNA'ya eklenir. *Hedef dizilerin gRNA yoluyla tanınmasından* sonra Cas13 aktive olur ve floresan raportör dizileri bölünür.
3. Son olarak, RNA raportörlerinin bölünmesiyle üretilen floresan sinyal ortaya çıkar.

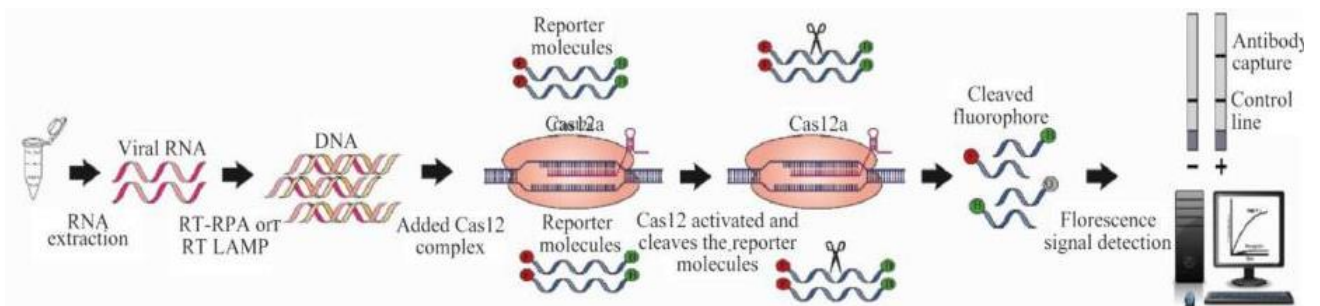


Şekil 2.16. SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (SHERLOCK)(144)

DETECTR testi

CRISPR-Cas12a Enzim tabanlı COVID-19 tespiti: DETECTR teknolojisi olarak adlandırılan COVID-19 enfeksiyonu için başka bir CRISPR tabanlı algılama sistemi, Broughton ve diğerleri tarafından CRISPR-Cas 12'a dayalı olarak geliştirilmiştir. (144) DETECTR olarak adlandırılan hasta numunesi RNA'sından SARS-CoV-2'nin saptanması için CRISPR-Cas12 tabanlı test teknikleri geliştirilmiştir. Bu tahlil, eş zamanlı ters transkripsiyon ve döngü aracılı amplifikasyon (RT-LAMP) kullanılarak izotermal amplifikasyonu içerir (139) İlk olarak, Chen ve arkadaşları, 2018'de Human Papillomavirus (HPV) 'i tespit etmek için DETECTR teknolojisini kurmuştur. Bu yöntem SHERLOCK'TAN (~30 dk) daha hızlıdır ve dedektörde SHERLOCK Case 12'de kullanılan Cas13'ün aksine ssRNA yerine dsDNA'yı tanır. Hasta örneklerinden SARS-CoV-2 RNA ekstraksiyonundan sonra bu yöntem üç adım içerir:

1. SARS-CoV-2'nin E ve N genleri gibi özütlenen RNA'nın istenen dizileri ters kopyalanır ve ardından RT-RPA veya RT-LAMP kullanılarak izotermal olarak çoğaltılır.
2. Daha sonra cDNA ampikonları, bir floresan boya ile etiketlenmiş Cas12 enzimi, gRNA ve nükleotid dizileri dahil olmak üzere CRISPR-Cas 12 kompleksine doğrudan eklenir. Cas12 enzimi, gRNA yoluyla hedef diziye bağlanır; aktivasyondan sonra hedef diziyi ve haberci molekülleri parçalayacaktır.
3. Son olarak, Cas12 tarafından haberci moleküllerin bölünmesi, görselleştirilebilen floresan üretir. (144)



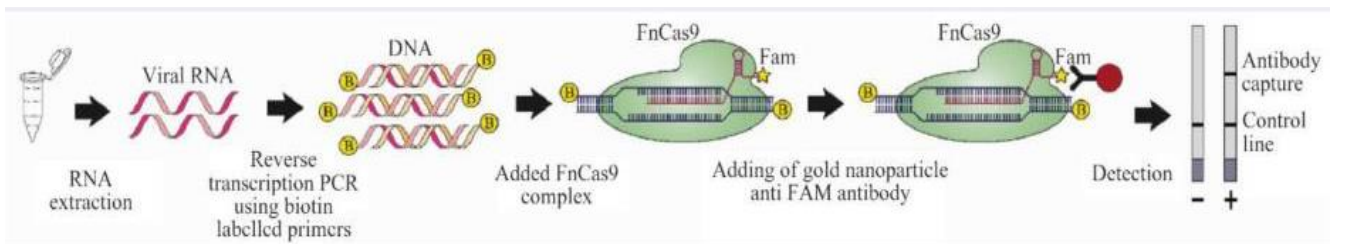
Şekil 2.17. SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (DETECTR)(144)

FELUDA testi

CRISPR-Cas9 enzim bazlı COVID-19 tespiti: Cas9 enzimi en popüler genom düzenleme aracıdır. Spesifik bir gRNA ile kombinasyon halinde Cas9 enzimi, istenen DNA

dizisini tanımlayabilir ve parçalayabilir. Birkaç grup, bulaşıcı hastalıklarda teşhis aracı olarak CRISPR-Cas9 tabanlı teknolojiyi kullanmıştır(144). Hindistan'da geliştirilen yeni bir testtir .FELUDA, "Francisella novicida Cas9 (FnCas9) Editör Bağlantılı Tekdüzen Tespit Testi" anlamına gelir ve CRISPR-Cas9 teknolojisine (Kümelenmiş Düzenli Aralıklı Kısa Palindromik Tekrarlar) dayanmaktadır. Kağıt bazlı testler hamilelik testi kiti gibi çalışır ve sonuçlar çıplak gözle okunabilir; iki çizginin varlığı pozitif sonucu gösterir. Sonuçlar 45 dakika içinde okunabilir. Testin duyarlılığı %96, özgüllüğü ise %98'dir.(145) FELUDA, neredeyse aynı genomlara sahip virüsleri ayırt etmek için potansiyel bir tekniktir (örneğin, SARS-CoV ve SARS-CoV-2). Virüsün inaktivasyonu, RNA'nın ekstraksiyonu, ters transkripsiyon, izotermal amplifikasyon ve saptama tipik işlem adımlarıdır.(136).Hasta örneklerinden SARS-CoV-2 RNA ekstraksiyonundan sonra bu yöntem üç adım içerir:

1. Çıkarılan RNA'lar, Ters transkriptaz ile cDNA'ya dönüştürülür ve ardından biyotin etiketli primerler kullanılarak amplifiye edilir.
2. Daha sonra, sgRNA, FAM etiketli tracrRNA ve FnCas9 enzimini içeren FnCas9 kompleksi, biyotin etiketli amplikonlara eklenir. FAM ile etiketlenmiş Ribonükleo-protein (RNP) FnCas9 kompleksinin pozitif örneklerin hedef sekanslarına bağlanması, FnCas9 kompleksinin aktivasyonuna yol açar, bu da FAM etiketli tracrRNA'nın bölünmesiyle sonuçlanır.
3. Son olarak, FAM antikoru ile konjuge edilmiş altın nanoparçacığın önceki komplekse eklenmesi, antikora özgü bağlanmanın birikmesine yol açar ve bu da onu daha fazla tespit edilebilir hale getirir.



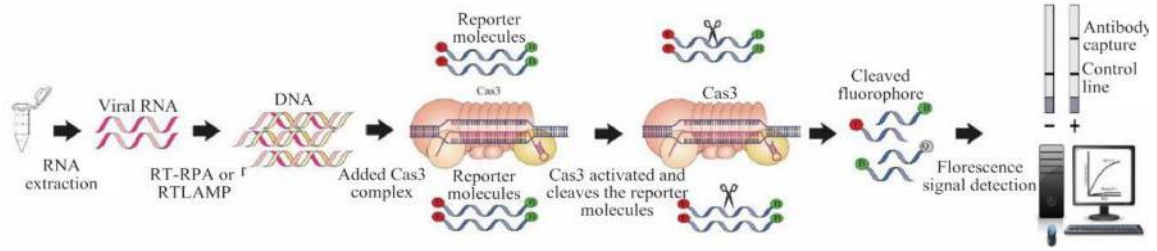
Şekil 2.18. SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (FELUDA)(144)

CONAN testi

CRISPR-Cas3 enzim bazlı COVID-19 tespiti, Yoshimi ve arkadaşları , yeni koronavirüs SARS-CoV-2'nin hızlı (40 dakika içinde), düşük maliyetli ve tespitini kolaylaştırmaktadır.CRISPR tabanlı tanısal nükleik asit testleri esas olarak Sınıf 2

CRISPR'ye aittir, ancak CONAN yanal akış testi (lateral flow assay), Sınıf 1 CRISPR'ye ait olan Cas3 nükleazına dayanmaktadır. Cas3 endonükleaz, istenen DNA dizilerini parçalayabilir. Cas12a ve Cas13 platformlarının aksine, CONAN birden fazla Cas proteinine (Cas3, 5, 6, 7, 8 ve 11) ihtiyaç duyar. Hasta örneklerinden SARS-CoV-2 RNA ekstraksiyonundan sonra bu yöntem üç adım içerir:

1. İstenen N geni dizisi ters kopyalanır ve RT-RPA veya RT-LAMP ile büyütülür.
2. Daha sonra sentezlenen cDNA, Cascade-crRNA kompleksine (Cas3, Cascade proteinleri, crRNA ve ssDNA raportör probu dahil) eklenir. Cas3 enzimi hedef diziyi bağlanır ve aktive olur. Aktive Cas3, hedef diziyi ve ssDNA raportör probunu böler.
3. Son olarak, raportör probunun bölünmesi, ölçülebilir olan floresan sinyaller üretir.(144)



Şekil 2.19 SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (CONAN)(144)

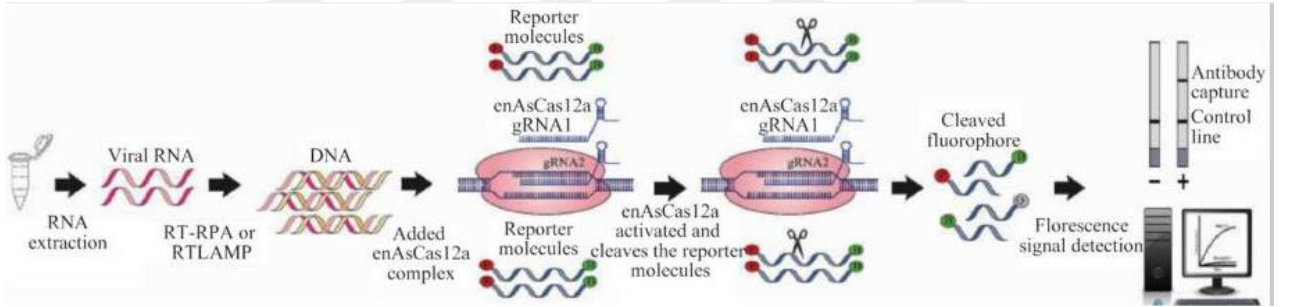
VanGuard testi

CRISPR-Cas12a varyantı Enzim tabanlı COVID-19 tespiti: Diğer RNA virüslerine benzer şekilde SARS-CoV-2 de yüksek mutasyon oranlarına sahiptir. SARS-CoV-2 ilk kez bir yıl önce tanımlandığından beri, Birleşik Krallık, Güney Afrika, Brezilya ve Hindistan varyantları gibi binlerce SARS-CoV-2 varyantı tanımlanmıştır. Bu varyantlar daha bulaşıcıdır ve pandemiye kontrol etmeyi zorlaştırır. Öte yandan, bu tür mutasyonların geleneksel yöntemlerle saptanması zordur, bu nedenle bu varyantların erken saptanmasına ihtiyaç vardır. Son zamanlarda, Nanyang Teknoloji Üniversitesi'nden (Singapur) bir bilim adamları ekibi tarafından Varyant Nükleotid Koruması (VaNGuard- Variant Nucleotide Guard) olarak adlandırılan yeni bir teşhis aracı geliştirildi. VaNGuard, Cas12a enzimi kullanılarak içinde vahşi tip ve mutasyona uğramış SARS-CoV-2'yi tespit edebilen CRISPR-Cas 12 tabanlı bir teşhis testidir. Bu enzim (enAsCas12a), SARS-CoV-2'yi hedefleyen grNA'larla birlikte kullanıldığında tekli uyumsuzlukları tolere edebilir. VanGuard tekniğinde istenilen SARS-

CoV-2 genomuna (örneğin *S* geni) karşı iki farklı gRNA uygulanır. İki gRNA, SARS-CoV-2'nin çeşitli varyantları arasındaki benzer dizileri hedeflemek üzere tasarlanmıştır .

1. İstenen SARS-CoV-2 genomu, örneğin *S* geni, RT-LAMP ile ters kopyalanır ve çoğaltılır.
2. Daha sonra sentezlenen cDNA, Cascade-crRNA kompleksine enAsCas12a enzimi, *S* genini hedefleyen iki farklı gRNA ve bir floresan boya ile etiketlenmiş molekül eklenir.
3. enAsCas12a enzimi hedef diziyeye bağlanır ve aktive olur. Aktive edilmiş enAsCas12a, floresan boya ile etiketlenmiş hedef diziyi ve molekülü parçalar.
4. Son olarak, bir floresan boya ile etiketlenen molekülün bölünmesi, ölçülebilir floresan sinyalleri üretir.

EnAsCas12a enzimi ile iki gRNA'nın uygulanması, hedef bölgelerden birinde bir mutasyon varsa, diğer crRNA'nın güçlü bir şekilde çalışmasını ve floresan sinyalinin üretebilmesini sağlar.(144)



Şekil 2.20. SARS-CoV-2 tespiti için CRISPR –Cas teknolojisi (VaNGuard) (144)

2.20.6. COVID-19 Seroloji ve İmmünoloji Testleri

Serolojik testler, seroprevalansı değerlendirmede ve toplum düzeyinde uygulanan sınırlama stratejilerinin etkinliğini değerlendirmek için önemlidir. Bununla birlikte, humoral bağışıklık, bağışıklık sistemimizin bir parçasıdır. Hücresel bağışıklık ayrıca COVID-19'a karşı korunmada potansiyel bir rol oynar.

2.20.6.1. Hücresel Bağışıklık

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu içermeye hücresel bağışıklık önemlidir.(146) CD38+, HLA-DR+ T hücrelerin SARS-CoV-2 ile enfekte olan az sayıda yapılan çalışmalar, (CD4+ ve CD8+) semptomların 7-10. günlerinde arttığını ve 20. gün civarında normale döndüğünü

gösterilmiştir. S-proteine özel aktive olmuş CD38+ T hücreler COVID-19 olgularının büyük bir çoğunluğunda (%83) olduğunu göstermiştir. S-proteine yanıt veren CD4+ ve CD8+ T lenfositler daha önce SARS-CoV-2 ile karşılaşmamış kişilerde de belli bir oranda saptanmıştır. Böyle bir durumun mevsimsel koronavirüs enfeksiyonlarıyla çapraz dirençten kaynaklanabileceği tahmin edilmektedir.(147)

2.20.6.2. Humoral Bağışıklık

Hümmoral bağışıklık, antijenlere yanıt olarak B hücreleri tarafından antikor üretimi ile karakterize edilir.(148) İmmünoglobulin (Ig) M hızla ortaya çıkar ancak yarı ömrü kısadır. IgA en çok mukozal yüzeylerde bulunur .Serumda da bulunabilir ve semptomların başlamasının ilk haftasında ortaya çıkar. IgG en bol bulunan antikor türüdür ve daha uzun süreli bağışıklık sağlar. Semptom başlangıcından yaklaşık 7-14 gün sonra, çoğu hastada SARS-CoV-2 karşı IgG saptanabilir. (149, 150) IgG titreleri, COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulanmış bireylerde tanıyı takiben en az 4-6 ay boyunca sabit kalırken, IgA ve IgM titreleri hızla düşmektedir.(151-153) SARS-CoV-2'ye karşı nötralize edici antikorların varlığı, enfeksiyona karşı korumayı gösterir. Bazı serolojik testler IgG ve nötralize edici antikorlar arasında yüksek bir korelasyon gösterse de diğer testler zayıf korelasyona sahiptir. COVID-19'dan iyileşen bireylerden elde edilen çoğu plazma numunesi yüksek düzeyde nötralize edici aktivite içermez. Daha önce enfekte olmuş bireyler, bir doz mRNA aşısı aşılamasından sonra enfeksiyon yaşamamış bireylere kıyasla daha yüksek nötralize edici antikor tepkileri geliştirir.(146)

2.20.7 Serolojik Testler

Serolojik testler anti-SARS-CoV-2 antikorlarını tespit eder(146). PCR testine göre, serolojik testler, aynı anda çok fazla örnek çalışılmakta ve daha az iş yükü sağlamaktadır.(137) Bir virüs insan vücudunu istila ettiğinde ve virüs antijenlerini kan dolaşımına saldıığında, insan bağışıklık sistemi daha sonra antijenik proteinden daha konsantre olan ve bir süre devam eden çok sayıda spesifik antikor (IgM/IgA/IgG) üretmek için sürekli olarak tetiklenir. Bu nedenle, viral antijenlere kıyasla araştırmacılar, daha hızlı, kolay ve hassas serolojik testler geliştirmek için tanısal hedefler olarak serolojik antikorları kullanmayı tercih ederler.Çeşitli çalışmalar SARS-CoV-2 tespit etmede hedef olarak S veya N proteinine özgü antikorları (IgM/IgA/IgG) seçmişlerdir. Viral yük kademeli olarak azalırken serum antikor konsantrasyonları zamanla önemli ölçüde artmaktadır.Günümüzde serolojik test kitleri,antikoru tespit etme hedefleri olarak spesifik IgM ve IgG'yi kullanır. (154) En yaygın

olarak kullanılan antikor testleri, lateral akış immünoanalizlerini (LFIA- Lateral Flow ImmunoAssay 'lar), immunoflorasan testi (IFA) enzime bağlı immünosorbent testlerini (ELISA'- Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay lar) ve kemilüminesans immünolojik testlerini (CLIA'- Kemilüminesans İmmünoassay lar) içerir.(146)

2.20.7.1. Antijen Testleri

SARS-CoV-2 antijen testleri genellikle virüsün nükleokapsid antijeninin saptanmasına yönelik testlerdir ve solunum yolu örnekleri (nazofarengeal veya nazal numune) kullanılarak yapılmaktadır. Amaç test sonuçlarının raporlanmasını hızlandırmak ve erken teşhis konulmasını sağlayarak bulaşma riskini azaltmaktır. Moleküler yöntemlere kıyasla hızlı antijen testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğu belirtilmektedir. Viral yükün yüksek olduğu durumlarda saptanmasında başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Semptomlar başladıktan sonra 5-7 gün içerisinde aktif olguların saptanması amacıyla kullanılır ve 15-30 dakika içinde sonuç vermektedir (155) Antijen testleri, COVID-19 hastalarındaki virüs yükünün düşük olduğunda yada örneğin tipine bağlı olarak hatalı negatif sonuçlar verebilir(156)

2.20.7.2 Antikor Testleri

Nükleik asitler ve antijen bazlı tespit tekniklerinin aksine, antikor bazlı teknikler SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken tespiti için uygun görülmemektedir. Bunun nedeni, antikor yanıtlarının genellikle enfeksiyondan yaklaşık iki hafta sonra üretilmesidir.(134) Bugüne kadar tasarlanmış çok sayıda antikor testine rağmen, serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılık açısından sınırlamaları vardır ve farklı testlerden elde edilen sonuçlar farklılık gösterir. Bununla birlikte, CDC tarafından, geçmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tanımlayabilen, özgüllüğü %99'dan yüksek ve duyarlılığı %96 olan bir antikor testi geliştirilmiştir.(115) Kandaki immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin G (IgG) arasındaki oranın ölçülmesine dayanan kullanımı kolay kitler artık mevcuttur.(134) IgM antikor yanıtı genellikle semptomların başlangıcından 3-7 gün sonrasında oluştuğu ve yaklaşık 3 hafta sürebildiği bilinmektedir. IgG antikorları, enfeksiyondan yaklaşık 7- 10 gün sonrasında oluşur ve daha uzun süre (≥ 10 hafta) kalıcılık göstermektedir(155)

ELISA (enzime bağlı immünosorbent testi), mikrotitre kuyularının SARS-CoV-2 antijenleri ile kaplandığı plak bazlı bir tahlildir. Antijenle (COVID-19'a özgü bir protein) kaplı kuyulara örnek eklendikten sonra (146) hedef antijene karşı antikorlar (IgG veya IgM) mevcutsa bağlanma gerçekleşir. Bağlanmayan tüm substratı çıkarmak için birkaç kez yıkama

işlemi yapılır.(157)sonra antijen-antikor kompleksine bağlanan bir konjugat eklenir. Konjugat ile reaksiyona girerek ve renk değişimine neden olan bir substrat eklenir. Renk değişikliği miktarı, numunede bulunan antikorların sayısının nicel bir ölçüsüdür(146) COVID-19 vakalarında S proteininin RBD (reseptör bağlama domain)'ye karşı antikorları saptamak amacıyla yapılan ELISA testinde IgM'in 12. günde, IgG'nin 14. günde tespit edildiği bulunmuştur. SARS-CoV-2, ELISA testinde IgA'nın özgüllüğü %93, IgG için %96, duyarlılıkları IgA için %90 ve IgG için %65 olarak belirlenmiştir.(137)

Lateral flow assay (LFA)

Lateral flow immünokromatografik tahlilleri olarak da bilinen lateral flow tahlilleri, biyolojik veya diğer numunelerde bir hedef analitin (örn. antikorlar) varlığını veya yokluğunu tespit etmek için kullanılan teşhis cihazlarına dayanan basit immünolojik tahlillerdir. İnsan solunum yolundan alınan numunelerde COVID-19 virüsü tarafından ifade edilen viral proteinlerin (antijenler) varlığını tespit eder. Hedeflenen antijen numunede yeterli konsantrasyonda mevcutsa, plastik bir topak içine yerleştirilmiş bir kağıt parçasına gömülü belirli antikora bağlanacak ve genellikle 30 dakika içinde net bir görünür sinyal üretecektir. Bulunan antijen(ler) yalnızca virüs kopyalandığında gösterilir; bu nedenle, bu tür testler en iyi şekilde şiddetli veya erken enfeksiyonu belirlemek için kullanılır(158)

LFIA (Lateral Flow ImmunoAssay -Yanal Akış İmmünoassay), Lateral-flow testleri hızlı tanı testleri veya hasta başı testler olarak da bilinir. (159)Düşük maliyetli, basit, hızlı ve taşınabilir bir test yöntemidir. LFIA tespiti için tam kan, serum, plazma, idrar, tükürük, gözyaşı ve diğer sıvılar dahil olmak üzere çeşitli biyolojik numuneler kullanılabilir. (154) Testin prensibi, kolloidal altın veya lateks ile işaretli özgül antikorların örnekteki antijeni yakalaması ve antijen antikor kompleksinin test çizgisine ulaşarak buradaki antikora bağlanması esasına dayanır.(159) Numune pedine yerleştirilen kan, ilk çizgiye geldiğinde , altın nanopartiküller ile etiketlenmiş antikorlar, numunedeki hedef moleküle bağlanır. Şeritte ilerleyen numune hareket etmeye devam ettikçe, altın etiketli antikorlar, çizgilerdeki yakalama antikorları tarafından bağlanır. Fazla olan altın etiketli antikorlar daha sonra kontrol çizgisinde yakalanır. Testin IgG yada IgM sınıfı antikorları her ikisi için, iki veya üç şerit göstermelidir. Test sadece bir antikor sınıfı içinse ve negatifse, sadece kontrol çizgisinde bir şerit göstermelidir. Test pozitif ise kontrol çizgisinde ve test çizgisinde iki şerit gösterir.(159) Bu testlerin çoğu, viral proteinlerin veya SARS-CoV-2 antijenlerine karşı insan antikorlarının hızlı tespiti için LFIA cihazlarını kullanır. Hızlı antijen

tahlilleri, denegin üst solunum yollarından alınan sürüntülerde SARS-CoV-2'nin N ve S proteinlerini yada RBD'leri (viral antijenler) saptayarak COVID-19 pozitif hastaların tanımlanmasına olanak tanımaktadır .(136)

CLIA (Kemilüminesans Immunoassay); Kemilüminesans,kimyasal reaksiyon sırasında oluşan ışık yayılımıdır. Kemilüminesans molekül: izoluminol / akridinyum ,H₂O₂ tarafından kemilüminesans madde okside olur ve ışık yayılımı yapar. Kemilüminesans reaksiyonunun bağıl ışık birimleri (RLU- Relative Light Unit)'dur.Örnekteki analit miktarı, RLU'larla orantılıdır. (160)Numunede bulunan antikorların seviyesini ölçmek için kemilüminesans kullanır. SARS-CoV-2 antijenleri, floresein izotiyosiyanat ile konjuge edilir ve manyetik parçacıklara bağlanır. Örnekteki antikorlar, antijenlere bağlanır ve daha sonra bir saptama antikorunu kullanarak kemilüminesans ile görselleştirilir. CLIA'nın avantajları arasında geniş dinamik aralık, yüksek sinyal yoğunluğu, girişim yapan emisyonların olmaması ve reaktiflerin yüksek stabilitesi yer alır. (146)

Yapılan bir çalışmada MAGLUMI™ 2000 Plus (Snibe Diagnostics) üzerinde gerçekleştirildi. 546 örnekte 171 negatif 168 pozitifdi.SARS-CoV-2 S-RBD IgG, insan serumunda veya plazmasında virüsün Spike (S) proteininin RBD'sine karşı IgG antikorunu belirleyen kemilüminesans immünolojik testtir (CLIA). Semptomların başlamasından 14 gün sonra toplanan örnekler dikkate alındığında duyarlılık %99,0 ve özgüllük %92,5 sahiptir.(161)

MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG CLIA, MAGLUMI 2000 serisi CLIA kullanılarak insan serumu ve plazmasındaki SARS-CoV-2'ye karşı S-RBD IgG antikorlarının kantitatif olarak belirlenmesine yönelik bir in vitro kemilüminesans immünolojik testidir. Semptom başlangıcından ≥15 gün sonra CI [%99,9–%100,0] ile %100 duyarlılığa ve %99,6 özgüllüğe sahiptir.(162)

SARS-CoV-2 S protein antikor seviyeleri, Abbott, Roche, Siemens üç farklı tam otomatik kemilüminesans immünolojik test (CLIA) kullanılarak yapılan 32 COVID-19 hastasından semptomun başlangıcından 15 gün sonra Abbott (%97,4), Roche (%96,2) ve Siemens (%92,3) duyarlılığa sahiptir. Abbott, Roche, Siemens ,Uluslararası standart birim (BAU/mL)'dir.(163)

IFA (immünofloresan testi) , testi IgG ve/veya IgM eşlikli floresan işaretli konjuge edilmiş antikorların belirli bir dalga boyunda saptanmasına dayanmaktadır. IFA testi için mikroskopda gözlenen test sonucu, pozitif yada negatif olarak sonuçlandırıldığında mutlaka kontrol grubu (pozitif ve negatif kontrol) kullanılması gerekir. Test iki aşamadan meydana

gelmektedir; birinci aşama serum örneğinin cam slayda yayılması ve anti-IgG ve/veya IgM tipi antikor ile muamale edilmesi ve ikinci aşamaysa floresan görüntünün alınmasıdır.COVID-19 gibi koronavirüsler için floresan işaretli antikorlar üretilmiş olup ve IFA testi için kullanılabileceği gösterilmiştir IFA testi karmaşık, öznel ve zaman alıcı bir test olduğu için bu dezavantajından ötürü SARS-CoV-2 enfeksiyonunun serolojik tanısında yaygın olarak kullanılmamıştır(164)

IFA testi karmaşık, öznel ve zaman alıcı bir test olduğu için bu dezavantajından ötürü SARS-CoV-2 enfeksiyonunun serolojik tanısında yaygın olarak kullanılmamıştır.(154)

	ELISA	CLIA	LFIA	IFA
Duyarlılık	Orta	Yüksek	Düşük	Orta
Özgüllük	Orta	Yüksek	Orta	Düşük
Maliyet	Orta	Yüksek	Düşük	Orta
Basitlik	Orta	Basit	Basit	Karmaşık
Kolaylık	Laboratuvar/Hastane	Laboratuvar/Hastane	Taşınabilir	Laboratuvar
Güvenlik	Nispeten güvenli	Güvenli	Güvenli	Tehlikeli

Tablo 2. 4. COVID-19 serolojik tanı yöntemlerinin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi (154)

IFA'nın deneysel koşulları daha tehlikeli ve test sonuçlarının ölçülmesi kolay değildir. LFIA testi, diğer test teknolojilerine göre yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar vermeye daha yatkındır.Fakat kolaylık, basitlik, düşük maliyet ve büyük ölçekli tarama potansiyeli avantajlarına sahiptir.(154)

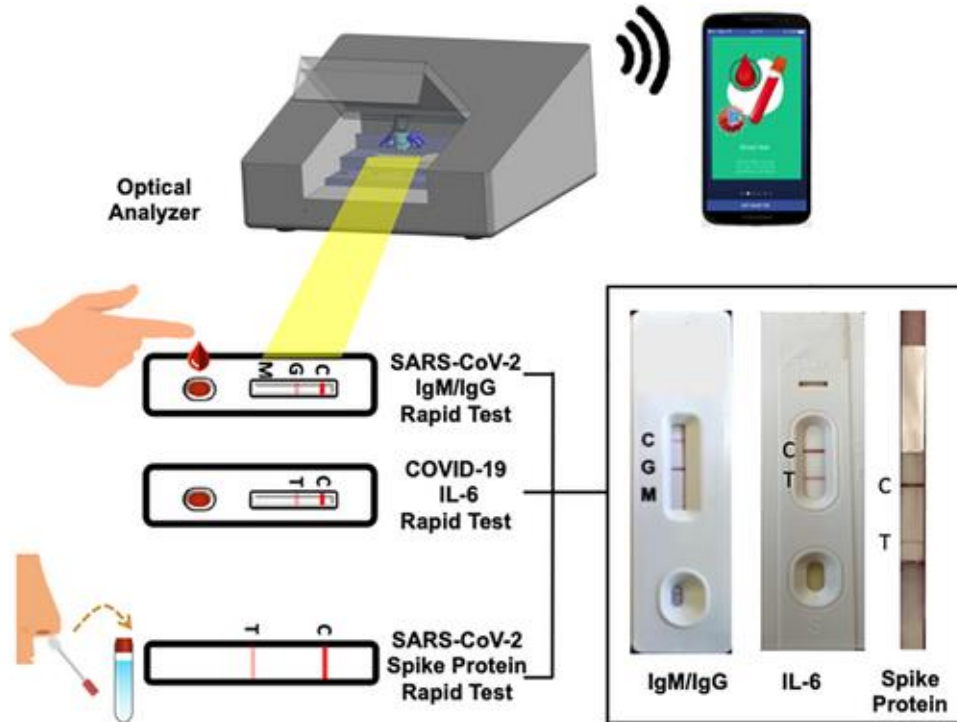
2.20.8. Nötralize Edici Antikor Tespiti

Nötralize edici antikorlar, SARS-CoV-2'nin konak hücreye girmek için kullandığı Spike proteininin, ACE-2 reseptörüne erişimini engellemektedir.(165) Nötralize edici antikor tespit yöntemi, SARS-CoV-2 virüsünün tipine bağlı olarak oldukça yüksek seviyede biyogüvenlik laboratuvarları gerektirir. Bu testler, serum veya plazmanın canlı virüsle inkübe edilir.Virüs nötralizasyon testleri (VNT), canlı virüse karşı aktif nötralize edici antikorları tespit etmek için kullanılan ve altın standart olan bir yöntemdir. Test pozitif olduğunda,tipik olarak, nötralize edici antikorların virüs replikasyonunu bloke ederler ve hücrelerin

mikroskopik incelenmesinde viral sitopatik etkinin ortaya çıkmadığı gözlenir. Benzer şekilde plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT-plaque reduction neutralization test) ve odak redüksiyon nötralizasyon testi (FRNT-Focus Reduction Neutralisation Test) geliştirilmiştir. VNT zaman alıcıdır, deneyim ve özel laboratuvar olanakları gerektirir(166) Virüs nötralizasyon testinde , canlı bir virüs kullanıldığı için biyogüvenlik düzeyi 3 laboratuvarlarda çalışma yapılmalıdır.(167)

2.20.9. Hasta Başı Testler (POC-point-of-care tests)

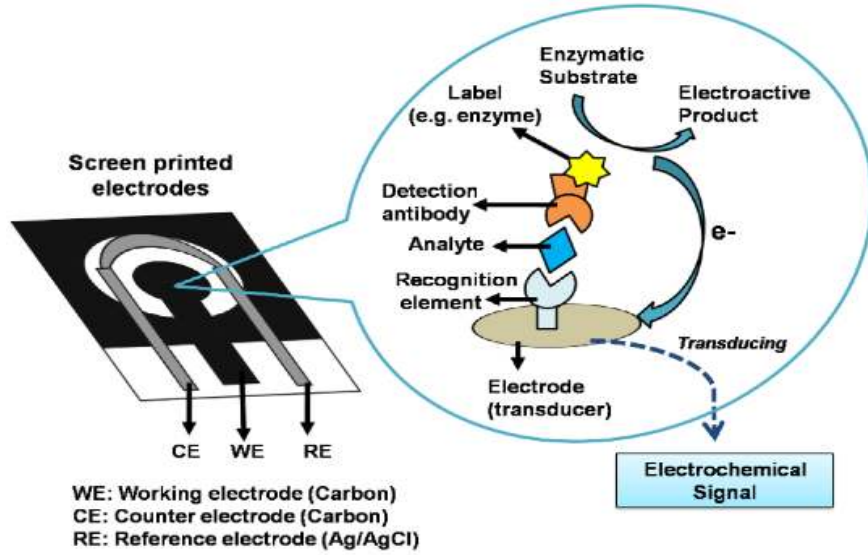
POC teşhis serolojik antijen veya moleküler tespit yöntemleri olmak üzere ikiye ayrılır. Hız, düşük maliyet ve kullanım kolaylığı gibi çeşitli avantajlar sağlar. Moleküler POC analizlerinin tümü PCR kullanılarak geliştirilmiştir(168). Bu test, SARS-CoV-2 viral RNA'sının yaklaşık 30 dakikada kalitatif olarak ölçer, görsel tespiti için PCR ve LFIA teknolojilerini kullanır. Serolojik POC teşhisleri serumdaki antikorları tespit etmek için tasarlanmıştır. Bu yöntemler ucuz ve kullanımı kolaydır ve yaklaşık 20 dakika içinde sonuç verebilir. Moleküler POC teşhisi, boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü, NP sürüntü veya tükürük örneklerinde SARS-CoV-2 ile ilişkili ORF1ab, spike, zarf veya nükleokapsid gen dizilerinin varlığını tanımlamak için kullanılan PCR'ye dayanır. Pozitif test sonucu, numunelerde virüs varlığını ve numunenin alındığı kişinin bulaşıcılık durumunu gösterir.(168)



Şekil 2.21. LFIA tekniklerine dayalı COVID-19 tanısı için serolojik ve moleküler tanı tespit cihazı(168)

2.20.10. Biyosensörler

Biyosensörler ekonomik, hassas, spesifik, hızlı, ekipman gerektirmez.(169) Biyokimyasal reaksiyonlar (enzim bazlı) veya örneğe spesifik bağlanma yoluyla patojenleri tespit eder. COVID-19'un teşhisi için çeşitli biyosensör platformları mevcuttur. SPR (Surface plasmon resonance), LSPR (localized surface plasmon resonance- lokalize yüzey plazmon rezonansı), SERS (surface enhanced raman scattering- Yüzeyle geliştirilmiş raman saçılımı), elektrokimyasal biyosensörler, SARS-CoV-2 partiküllerini tespit etmek için diğer platformlar bunlar arasındadır(136) SPR, seyreltilmemiş insan serumunda SARS-CoV-2'ye özgü olan nükleokapsid antikorlarının tespitini gerçekleştiren 15 dakika içinde sonuç veren yeni bir biyosensör cihazıdır.(170) . LSPR ve SPR yüzeylerinde plazmon rezonansın meydana geldiği ve moleküler etkileşimlerin tespiti için kullanılmaktadır. LSPR, SPR 'ye daha yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllük sağlamaktadır. Ayrıca daha küçük ölçekte tespitler için daha uygundur. SPR cihazları genellikle büyük ve karmaşıktır. LSPR, taşınabilir ve kompakt cihazlarda kullanılabilir, saha çalışmalarında veya hızlı tespit uygulamaları için daha uygundur. SARS-CoV-2 tespitinde SERS, virüsün yüzeyindeki belirli proteinleri veya nükleik asitleri algılamak için kullanılır. Özgül antikorlar veya RNA hedeflerinin altın veya gümüş nanoparçacıklarının yüzeyine bağlanmasıyla virüs parçacıkları tespit edilir. Elektrokimyasal biyosensörler, taşınabilir ve hızlı sonuçlar sağlamaktadır. Elektrokimyasal reaksiyonların izlendiği bir yöntemdir. Elektrotlar kullanılarak kimyasal reaksiyonlar incelenir. SARS-CoV-2 'nin tespitinde , virüsün yüzeyindeki antijenleri veya nükleik asitleri özgül bağlama ve elektrokimyasal işaretler kullanılarak tespit edilir. Elektrokimyasal teknikler arasında ekran baskılı elektrot (SPE- Screen-printed-electrode based electrochemical biosensor) teknolojisi, düşük üretim maliyeti , taşınabilir sensörlerin geliştirilmesine önemli ölçüde yardımcı olmuştur. SPE'nin çalışma elektrotu yüzeyi, analiti hedef alacak bir antikor gibi spesifik biyotanıma elemanlarını hareketsiz hale getirecek şekilde kolayca değiştirilebilir. Elektrot yüzeyindeki antikor-antijen etkileşimi ölçülebilir bir elektriksel miktara dönüştürülür. (171)



Şekil 2.22. Ekran baskılı elektrot bazlı elektrokimyasal biyosensör (Screen-printed-electrode based electrochemical biosensor.)(171)

2.20.11. Radyolojik Tanı

COVID-19 hastalığını radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak klinik olarak doğru bir şekilde teşhis edilmektedir. (136)Göğüs röntgeni, BT taramaları yaygın olarak kullanılmaktadır. (166) Enfeksiyonun başlangıcından sonraki ilk dört gün de , buzlu cam görüntüsü COVID-19’da en sık saptanan BT bulgusudur(172)

2.20.12. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 enfeksiyonu tanısında kullanılan laboratuvar testleri rutin biyokimyasal, hematolojik ve immünokimyasal laboratuvar testleri, hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, uygun tedavi seçeneklerinin seçilmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde önemlidir. COVID-19 hastaları için istenen testler arasında fibrinoliz kaskadlarını (PT, aPTT ve D-dimer) araştıran testler, tam kan sayımı (TKS), ve inflamasyonla ilişkili parametreler (ESR, CRP, ferritin ve prokalsitonin)'dir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda lenfopeni yaygın bir bulgudur. Hayatını kaybeden hastaların %35-75'inde lenfopeni geliştiği görülmüştür. Lökositöz hastaların az bir kısmında görülmüştür.Trombositopeni şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %57,7'sinde, daha hafif COVID-19 semptomları olan hastaların %31,6'sında tanımlandı.(173) Sitokinlerin (IL-1, IL-6), inflamatuvar belirteçlerin (Prokalsitonin, CRP) ve akut faz reaktanlarının (Ferritin, fibrinojen, Prokalsitonin) düzeylerinde bir artış olmuştur.(174)

2.20.13. Hücre Kültürü

SARS-CoV-2'nin tanısı için hücre kültürü ve biyogüvenlik düzeyi 3 olması sebebiyle bu yöntemin rutin laboratuvarlarda uygulanabilmesi zordur. (14) Hücre kültürü; virüsün izolasyonu, virüsün özelliklerini incelemek, virüse karşı aşı geliştirmek için kullanılabilir. (175)

2.21. COVID-19 Aşıları

Aşılar, koronavirüs bulaşması ve enfeksiyonunun kontrolünde birincil müdahale stratejisidir. İnaktif virüs aşıları, zayıflatılmış canlı virüs aşıları, virüs benzeri parçacıklar (VLP'ler), viral vektörler aşıları ,protein bazlı ve nükleik asit aşıları (DNA bazlı ve mRNA bazlı) aşıların kullanımı dahil olmak üzere SARS-CoV-2'ye karşı aşının geliştirilmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bununla birlikte, bir aşının geliştirilmesi tipik olarak 10-15 yılı kapsar. Fakat, SARS-CoV-2 gen dizisinin hızlı tanımlanması ve yayınlanmasıyla, ilk aşı adayının klinik test için hazır hale gelmesi birkaç ay aldı. (176) COVID-19 aşılarının büyük çoğunluğunun antijenik hedefi, S (spike) glikoproteini ve bu proteinin RBD bölgesidir. Ancak yapısal olmayan proteinler (nsp) ,N proteini, M proteini, ve diğer proteinleri kullanan antijen olarak aşılar da bulunmaktadır. (147) Farklı klinik değerlendirme aşamalarında 101, klinik öncesi değerlendirme aşamalarında 183 aşı adayı bulunmaktadır. (67) Çok sayıda kurumlar tarafından kullanım onayı almış aşılar: Pfizer/BioNTech mRNA aşısı, Moderna mRNA aşısı, Sinovac inaktif virüs aşısı ,Oxford/ AstraZeneca ChAdOx1 vektör aracılı aşı ,Gamelaya (Sputnik V) ,adenovirüs 26 (ad26) ve adenovirüs 5 (ad5) vektör aracılı aşı, Cansinoadenovirüs 5 (ad5) vektör aracılı aşı, Johnson & Johnson'ın Janssen Ad26 vektör aracılı aşısı, Novavax protein alt ünite aşısı (177)

İnaktif Virüs Aşıları

SARS-CoV-2 virüslerinin betapropionilakton ile inaktif edilmesi temeline dayanmaktadır. (178) İnaktive aşıların geliştirilmesi, hedef virüsün kimyasal veya ışınlama yoluyla inaktive edilmesi gerekir. Viral antijenleri sağlam tutarken virüsün nükleik asidini yok edilmesini sağlar. (176) Bu aşılar zayıflatılmış canlı aşılarla kıyaslandığında daha kararlı ve güvenli aşılar olup, inaktif grip aşılarında benzer bir teknoloji ile üretilmesi sebebiyle üretilmeleri mümkün olmuştur. Ölü olması nedeniyle tam virüs içerdiği için çok sayıda antijen içerir. İmmünitinin devamı için hatırlatma dozların uygulanması gerekmektedir. Dezavantajı ise üretilmeleri için çok sayıda canlı virüs üretilmeli ve immünojenik özelliklerinin bozulmadan inaktive edilmesi gerekmektedir. Çin'de üretilen iki farklı inaktive aşı Sinovac ve Sinopharm aşılarıdır (147) Sinovac(CoronaVac) aşısının faz 3 çalışmaları

Brezilya, Türkiye ve Endonezya’da yapılmıştır. Türkiye’de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre aşının etkinliği % 91,25’tür.(177) Bu aşının immünojenisitesi, CoV’ün S proteinine karşı yüksek antikor titreleri ve gelişmiş nötralize edici antikorları gösteren, ve SARS-CoV-2 aşısının geliştirilmesi için platform olarak, uygulama potansiyelini destekleyen, bir fare modeli kullanılarak doğrulandı(176) İnaktif aşılar için rutin uygulamalarda 2- 8 °C’deki buzdolaplarında saklanması bir avantajdır. (177)

Zayıflatılmış (Atenüe) Canlı Aşı

Laboratuvar koşullarında virölansı azaltılmış canlı koronavirüslerden, canlı zayıflatılmış aşılar geliştirilmektedir. Zayıflatılmış canlı aşılar, lisanslı insan aşılarının geliştirilmesinde kullanılan temel teknolojilerden biridir.(176) Bu aşıların bağışıklık sistemini toll benzeri reseptörlerle (toll-like receptors: TLRs) kuvvetli bir şekilde uyarabilme potansiyeli vardır. B lenfositler ,CD4 ve CD8 T lenfositlerin yüzeyinde TLR3, TLR7, TLR 8 ve TLR9 üzerinden humoral ve hücrel cevap oluşmasını sağlayabilirler.(147)

Canlı aşılar, doğal enfeksiyonu taklit ederek CD4 + T yardımcısı ve CD8 + T hücresi aracılı bağışıklık ile birlikte güçlü ve uzun süreli nötralize edici bir antikor tepkisini uyarmak için patojenin zayıflatılmış formlarından yapılır. Bununla birlikte, kapsamlı güvenlik çalışmaları gereklidir ve bağışıklığı baskılanmış bireylere verilemez.(179) Bu aşılar nazal sprey olarak uygulandığında mukozal yanıt oluşturabilirler. Ters genetik yoldan, soğuğa adapte virüslerden veya karışım (reassortment) yoluyla elde edilebilir. (147) İki aşı adayı bulunmakta olup henüz çalışmalar faz 1 aşamasındadır.(178)

Nükleik Asit Aşıları

mRNA ve DNA aşıları gibi nükleik asit bazlı aşılar, konak hücre translasyonu kullanarak protein antijeni sentezlemek için genetik talimatı kodlar. Kodlanmış antijeni manipüle etmede büyük esneklik sunmaktadır ve bu da hızlı üretim için büyük potansiyel gösterir. Nükleik asit aşıları mRNA ve DNA bazlı aşılar olarak sınıflandırılabilir.(180)

mRNA Aşıları

mRNA aşıları ,mRNA teknolojisi kullanılarak elde edilen nükleik asit bazlı aşılardır.(177) Spike glikoprotein (S proteini), aşı geliştirme, terapötik antikor üretimi ve COVID-19'un klinik teşhisi için kilit bir hedeftir

mRNA bazlı aşılar, B hücresi tepkilerinin ve T hücresi sitotoksitesinin aktivasyonunu aktif olarak indükler.(179) mRNA aşıları, Pfizer ile ortaklık yapan BioNTech

firması tarafından geliştirilen nano partikül teknolojili, modifiye nükleozid içeren BNT162b1 ve BNT162b2 aşılardır. Araştırmacılar FazI ve FazII çalışmalarda BNT162b2'nin, BNT162b1 kadar benzer seviyede nötralizan antikor oluşturduğunu ve SARS-CoV-2'nin S proteini ve RBD bölgesine karşı daha kuvvetli CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı oluşturduğundan, daha düşük yan etki sahip olduğunu gösterdiklerinden FazIII çalışmayı BNT162b2 ile yapma kararı alınmıştır.(181) Bu aşının FazIII çalışması tamamlanmış olup çalışmanın sonuçları şirket yöneticileri tarafından çok başarılı oldukları yönünde bilgilerle medyada paylaşılmıştır

FazIII çalışması tamamlanmak üzere olan diğer bir mRNA aşısı, mRNA-1273 aşısı Moderna firması ile ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün işbirliği ile geliştirilen aşı olup bu aşı da lipid nanopartiküller içine konulmuş S proteinin kodlandığı mRNA içermektedir. Faz I çalışma sonucunda hastalığı atlatan kişilerdekine benzer seviyede antikor oluşumunu sağlamaktadır. Aşının bölgesel yan etkileri haricinde önemli yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir. CD4+ T lenfositler üzerinden hücresel bağışıklık sağlarken, CD8+ T hücreler immünite oluşumuna katılmamaktadır. (147, 182) mRNA aşısı -20°C'de saklanabilmektedir (147)

DNA Bazlı Aşı

Alerjik hastalıklar ,kanser, otoimmün hastalıkların tedavisinde ve enfeksiyonların engellenmesinde çok çalışılan aşılardır(147)SARS-CoV-2'nin spike proteini kodlayan genlerinin Plazmid DNA'sına yerleştirilmesi temeline dayanmaktadır. DNA'nın konak hücrelerine girişinden sonra mRNA oluşumu olur sonrasında spike proteinleri üretilip salınımı gerçekleşir. Salınan spike proteinleri antijen sunan hücreler ile tanınıp antikor üretimi gerçekleşir (178) humoral ve hücresel bağışıklık sistemini etkin yapar. Dış ortam koşullarına çok dayanıklı olması,fazla miktarda ve hızlı üretilmesi, soğuk zincire ihtiyaç duymaması en önemli avantajlarıdır. Ancak oluşan bağışıklık yanıtının düşük olması, insan hücre genomuna yabancı DNA'nın yerleştirilmesinin getirebileceği riskler ve kendi kendine antikor üretebilmesi DNA aşılarının sorunlu olduğu noktalarıdır(147) DNA bazlı aşılar CD4⁺ Th1 hücre yanıtı ile birlikte yeterli bir nötralize edici antikor yanıtı sağlar. Bununla birlikte, CD8+ T hücre yanıtı daha az güçlüdür.(183) Bu aşı grubunda faz 1 ve 2 çalışmaları devam eden 10 aşı adayı bulunmaktadır (178)

Viral Vektör Aşıları

Son yıllarda rekombinant viroloji alanındaki gelişmeler konusunda pek çok virüsün replikasyonu patogenezi ayrıntılı bir şekilde ortaya çıkarılmıştır. Bunun sayesinde protein

ekspresyonu ve aşılama için olanaklar sağlamıştır .(147) Viral vektörler, gen terapisi ve aşılar da kullanılan vücuttaki belirli proteinin sentezi için gerekli olan genetik kodu taşıyan zararsız virüslerdir. (177) SARS-CoV-2'nin spike proteinini kodlayan genlerin bir vektör (genellikle adenovirüs) aracılığıyla verilmesi olayıdır.(178)Viral vektör aşılarının önemli avantajları taşıyıcı virüs sayesinde gerçek bir viral enfeksiyonuymuş gibi doğal bağışıklık sisteminin bütün parçalarının aktivasyonunu sağlamalarıdır .(147) Bu aşılar da antijenik virüsün taşıdığı genetik materyalin belli bir bölgesi, gen teknolojileri sayesinde taşıyıcı bir virüse yerleştirilip, taşıyıcı virüs vücuda uygulanır. SARS-CoV-2'nin genetik materyali taşıyıcı başka bir virüs aracılığıyla verildiğinde vücuttaki hücreler tarafından SARS-CoV-2'nin proteinlerini sentezleyebilecek şekilde tasarlanmıştır. Aşı uygulanan kişide immün cevap uyarılır ve böylece antikor cevap sağlanmış olur. Viral vektör aşılar bağışıklık sistemde yüksek seviyede ve uzun süreli bir immün cevap oluşumuna neden olmaktadır. Virüslerin zayıflatılmasıyla hazırlanan bu atenüe aşılar tamamen güvenlidir. Kolay geliştirilebilmeleri ve düşük maliyetli olmasıyla diğer aşılar a göre üstünlük sağlamaktadır.(177) Viral vektör (taşıyıcı) aşıların diğer bir avantajı, yan etkiler ile üretim teknolojisini belirleyen faktörün yeni ortaya çıkan ve yeterince bilinmeyen patojen değil, taşıyıcı virüsün özellikleri olmasıdır. Böylelikle yeni ortaya çıkan bir patojenin daha tüm özellikleri bilinmeden ona yönelik aşı geliştirme aşamalarına güvenle başlanabilmektedir. Taşıyıcı olarak replike olabilen (zayıflatılmış) ve replike olmayan (inaktive) farklı virüsler kullanılabilir. Zayıflatılmış viral taşıyıcılar içinde en çok kullanılanı Veziküler Stomatit Virüsü (VSV- vesicular stomatitis virus)'dir. İnsanlarda patojenitesinin olmayışı ve güçlü hücre sel ve humoral immünite sağlamasının yanında diğer virüslere ait glikoproteinlerin rekombinasyon ile kolaylıkla dahil edilebilmesi nedeniyle çok fazla tercih edilmektedir .(184) Replike olmayan taşıyıcı virüslerin başında Adenovirüsler gelmektedir. Fakat Adenovirüsler insanlarda sık enfeksiyona sebep olan virüsler olduğu için, adenovirüs aşıları düşük düzeyde antikor oluştururlar. Fakat bu problem, Maymun Adenovirüslerin adapte edilerek viral taşıyıcı olarak kullanılmasıyla aşılmıştır(147, 185). Replike olmayan bir başka taşıyıcı virüs, modifiye vaksinya Ankara-MVA virüsüdür. MVA, büyük gen parçalarını taşıyabilmesi, ısıya dirençli olması sebebiyle lojistiği ve üretimi kolay olduğu için çok tercih edilmektedir. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü , Zikavirüs ,Ebola, Chikungunya aşıları için MVA öne çıkmaktadır .(147, 184)

SARS-CoV-2'ye karşı üretim aşamasında olan çok sayıda aşı S genini taşıyan taşıyıcı virüs kullanmaktadır. Faz I ve II çalışmalar sonucunda bu aşıların yan etkilerinin düşük, nötralize edici antikor oluşturma yeteneklerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Etkileri

konusunda en güvenilir bilgiyi verecek olan Faz III çalışmalar devam etmektedir.(147) Bu şekilde geliştirilen 16 aşı adayı vardır bunlardan üç tanesi kullanım onayı almıştır.(178) Viral vektör aşılar 2-8 °C’de saklanabilmektedir.(147)

Protein Alt Birimi Aşıları

SARS-CoV-2’e ait tüm proteinlerin konağa verilip bağışıklık sistemin uyarılması temeline dayanır. (178) Bu aşılar da antijenik protein çok miktarda bulunduğu dan kuvvetli bağışıklık sağlanır ve virüsün genetik materyali taşımadığından dolayı daha güvenlidir (177)Protein alt birim aşıları, güçlü bir nötralize edici antikor tepkisi ortaya çıkarmaktadır.(183) Aşı 2-8 °C arasında saklanabilmektedir(178) Bu aşı grubunda 27 aşı adayı olmasına rağmen yalnızca Novavax aşısı faz 3 aşamasına gelebilmiştir ve diğerleri faz 1 ve 2 aşamasındadır(178)

Virüs Benzeri Partikül Aşıları (VLP)

SARS-CoV-2’nin genetik materyalini içermeyen proteinlerini içeren virüs benzeri partiküller kullanılır. Üretimleri zordur. Ancak güçlü bir immun yanıtı neden olurlar. (178) Bu moleküller virüsleri taklit eder ancak herhangi bir viral genetik materyal içermez ve bulaşıcı değildir. (183) Bu aşı grubunda faz 1 ve 2 aşamalarında yürüten üç adet COVID-19 aşı adayı bulunmaktadır(178)

2.21.1. Protein Alt Birim Aşıları

Novavax(NVX-CoV2373)

Novavax, EMA(Avrupa İlaç Ajansı) tarafından lisanslanmıştır ve WHO tarafından incelenmektedir.(183)NVX-CoV2373 (Novavax), tam uzunluktaki SARS-CoV-2 spike glikoproteininden oluşturulmuş bir SARS-CoV-2(134) spike protein alt birimi kullanılarak (183)nanopartikül aşı teknolojisiyle (177)geliştirilen protein alt birimi bazlı bir aşıdır. Aşı, 2°C-8°C’de stabil bir şekilde saklanabilir ve (183) her biri 5-µg’lık iki intramüsküler doz şeklinde 21 gün arayla uygulanmaktadır.(186) Yerleşik Baculovirus- Sf9 (Spodoptera frugiperda) böcek hücresi ekspresyon sisteminde üretilir. Bu aşı, (134) bağışıklık tepkisini arttırmak için Novavax’ın patentli (183)saponin (bitki bazlı bir glikozit) bazlı Matrix M1 adjuvanu kullanılmıştır.(177)Matrix-M ile trimerik tam uzunlukta SARS-CoV-2 S glikoprotein adjuvanı içeren nanopartiküllerin kullanımı yoluyla formüle edilmiştir(134, 187)

NVX-CoV2373’ün güvenliği ve immünojenitesi, başlangıçta insan olmayan bir primat (babunlar ve sinomolgus makak) ve fare modellerinde test edildi. Ön raporlar, aşının T

ve B hücresi tepkisi ortaya çıkardığını, yüksek titrede anti-S IgG ve SARS-CoV-2 nötralize edici antikorlar indüklediğini, üst ve alt solunum yolunu virüs enfeksiyonu ve akciğer hastalığından koruduğunu göstermiştir.(188, 189)

Aşılanmış katılımcılarda tespit edilen nötralize edici antikorlar ve anti-S IgG seviyelerinin, semptomatik COVID-19 enfeksiyonlu ayakta tedavi olan kişilerin serumlarında gözlenenenden, 4 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur.(190) 5 farklı ülkede İngiltere, Kuzey İrlanda, Meksika, Porto Riko ve Amerika Birleşik Devletleri faz 3 denemeleri devam etmektedir.(134, 191)

İngiltere'den gelen ön veriler, NVX-CoV2373'ün etkinliğinin, aşıli bireylerde hastaneye yatış veya ölüm bildirilmeyen komorbiditeleri olan katılımcılar da dahil olmak üzere farklı alt gruplar arasında aşının etkinliği %89.7 olarak tahmin edildiğini göstermektedir. Aynı çalışma NVX-CoV2373'ün İngilterede alfa varyantına (B.1.1.7) karşı güçlü bir etkinliğe (%86.3) sahip olduğunu göstermektedir.(134, 192) Novavax, miyokardit ve tromboz nadir ancak potansiyel olarak ciddi yan etkilerle de ilişkilendirilmiştir.(177)

EpiVac Corona

Rusya VECTOR Viroloji Merkezi tarafından geliştirilen, COVID-19'a karşı peptit bazlı bir aşıdır.

EpiVac corona, Rus NRA'dan onay aldı ve DSÖ tarafından onay alma sürecindedir. EpiVac korona aşısı, adjuvan olarak alüminyum hidroksit ile birlikte kimyasal olarak sentezlenmiş SARS-CoV-2 peptit antijenlerini kullanır. Aşı 21-28 gün arayla iki kez kas içine uygulanır. deneme kayıtlarına göre, faz I ve II çalışmaları, 18-60 yaşları arasındaki 100 kişide potansiyel aşının güvenliğini, yan etkilerini ve immünojenitesini test edildi. EpiVac korona aşısının immünolojik etkinliği %100 olarak bulundu (183)

2.21.2.Viral vektör(Adenovirüs) Bazlı Aşılar

Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1, eski adı AZD-1222) rekombinant COVID-19 Aşısı

ChAdOx1 aşısı, AstraZeneca şirketinin ve Oxford Üniversitesiyle iş birliği içinde üretilmiştir. Bu aşı replike olmayan viral vektör aşı teknolojisiyle üretilmiştir.(177)

AZD1222 (Oxford-AstraZeneca), tam uzunluktaki SARS-COV-2 spike glikoproteinini eksprese eden(134) nonreplikatif şempanze adenovirüs (186) vektöründen (ChAdOx2) oluşturulmuş rekombinant adenovirüs bazlı bir SARS-CoV-2 aşısıdır .

Aşının tek bir dozu ile bile güçlü bir CD8+ T hücresi ve antikor tepkilerini indüklemeye etkinlikleri rapor edilmiştir.(134) Aşı, 2°C ila 8°C sıcaklıklarda saklanabilir. Hindistan'da bu aşıya COVISHIELD adı verilir ve L-histidin, L-histidin hidroklorür monohidrat, polisorbitat 80, etanol, sukroz, sodyum klorür, disodyum EDTA dihidrat ve enfeksiyon için su içerir(183)

AZD1222 aşısı WHO tarafından onaylanmıştır ve şu anda 102 ülkede kullanılmaktadır. İngiltere, Brezilya, Güney Afrika, Kenya, ABD, Hindistan ve Japonya'da 60.000'den fazla yetişkin katılımcı (18-55 yaş arası) üzerinde test edilen klinik deneyler, aşının iyi tolere edilen bir güvenlik profiline sahip olduğunu ve herhangi bir ciddi yan etki olmadığını göstermektedir.(183) Üretici firma tarafından aşının uygulanma süresi 4 ila 12 hafta ara ile iki doz şeklinde önermektedir. DSÖ'nün ise 8 ila 12 hafta ara ile 2 doz şeklinde uygulanmasını önermektedir(186). İki doz uygulama sonrası SARS-CoV-2'ye karşı %63,1 etkinlik tespit edilmiştir.(177) Son zamanlarda, birkaç Avrupa ülkesi, aşılama sonrası günler ila haftalar içinde meydana gelen trombositopeni, kanama ve arteriyel ve venöz tromboz epizodları ile bağlantılı raporlar nedeniyle AZD1222 aşısının kullanımını askıya almıştır. Avrupa İlaç Ajansı'na (EMA) göre, aşılanmış kişilerde tromboembolik olayların sayısı, genel popülasyonda görülen sayılardan daha yüksek değildir. Bununla birlikte, Danimarka'da aşılama sonrası 28 gün sonra gözlenen venöz tromboembolizm olaylarının oranları, genel popülasyonda beklenen insidans oranlarından daha yüksekti. AZD1222 aşısının güvenlik, immünojenite ve etkinlik sonuçları güven vericidir, ancak bu yan etkilerin, faydasını daha iyi anlamak için farklı popülasyonlarda geniş ölçekli bir çalışma ile araştırılması gerekmektedir.(183)

Sputnik V (Gamalia, Gam-COVID-Vac) COVID-19 Aşısı

Gam-Covid-Vac olarak da bilinen bu aşı, Rusya Sağlık Bakanlığı, Gamaleya Araştırma Enstitüsü tarafından geliştirildi. Bileşenler arasında tris-(hidroksimetil)-aminometan, sodyum klorür, sukroz, magnezyum klorür heksahidrat, disodyum EDTA dihidrat, polisorbitat 80, etanol ve su bulunur. (183)

Aşı ilk olarak adenovirüs 26 vektörü içeren aşı uygulanır, ardından 21 gün ila 3 ay sonra bir adenovirüs 5 vektör takviye dozu ile iki doz şeklinde uygulanmaktadır. (186) İki farklı vektör kullanılmasının amacı, ilk dozda uygulanan adenovirüse karşı gelişecek bağışıklığın tepkisinin etkisinden kurtulmak ve böylece aşının daha etkili olmasını sağlamaktır. Aşının her iki dozu da deltoid kasa uygulanmaktadır. Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarında katılımcılar SARS-CoV-2'ye karşı antikor yanıt oluşmuştur. Aşının etkinliği klinik denemeler sonucunda %91,6 oranında etkili olduğu gözlemlenmiştir.(177, 193, 194)

Aşının etkinliği 60 yaşın üzerindeki kişilerde %91.8 oranındadır.(67) Ayrıca, rekombinant adenovirüs vektörleri, bir veya iki doz aşından sonra adjuvana ihtiyaç duymadan güçlü, uzun süreli bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmaktadır.(183) Aşı uygulandıktan sonraki gelişen yan etkiler ağrı, halsizlik, vücut ağrısı, baş ağrısı, ateş, eklem ağrısı, üşüme ve titreme aşının yan etkileridir.(177) Aşıyla ilgili hiçbir ciddi yan etki görülmemiştir.(67) B.1.1.7 (alfa varyantı) ve B.1.351(beta varyantı) suşlarından gelen spike proteinini verimli bir şekilde nötralize ettiğini göstermiştir. Bu veriler, bu aşının farklı SARS-CoV-2 varyantlarına karşı koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir.

CanSino (Convidecia)

CanSino aşısı, Çin'deki NMPA(Ulusal Tıbbi Ürün İdaresi) tarafından onaylanmıştır ve WHO'dan onay alma (147)sürecindedir. CanSino tarafından geliştirilen aşı Ad5-nCoV, koronavirüsün tam uzunlukta bir spike glikoproteinini eksprese eden, (183) rekombinant viral vektör aşısıdır.(177) . Aşı tek doz şeklinde yapılmaktadır (186)Aşılamayla ilgili hafif ve geçici yan etkiler gözlemlenmiştir. Aşının faz 3 klinik çalışmaları Arjantin, Şili, Meksika, Pakistan ve Rusya'da yürütüldü.(67) Başlangıçta farelerde ve yaban gelinciğinde test edildi ve Mart 2020'de insan denemelerine giren ilk aşı oldu Meksika, CanSino aşısına acil kullanım onayı veren ilk ülke olmuştur .Bu aşı, Arjantin, Şili, Meksika, Pakistan, Rusya ve Suudi Arabistan'da 40.000 katılımcıyla faz III denemelerini gerçekleştirdi. Şirket, CanSino'nun faz III klinik çalışmasının ara analiz verilerinin, aşı adayının tek doz aşılamadan 28 gün sonra tüm semptomatik COVID-19 hastalıklarını önlemede genel etkinliğin %65,28 olduğunu ve ilk dozda %90,07 etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.(183)

Johnson'ın Janssen COVID-19 Aşısı

Johnson & Johnson tarafından geliştirilen viral vektör bazlı aşıdır(67) 27 Şubat 2021'de FDA(Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından 18 yaş ve üstü bireyler için Amerika Birleşik Devletleri'nde acil kullanım izni onayı alan aşı adenovirüs tip 26 vektörü(Ad26.CoV2-S) kullanılarak geliştirilmiştir. Janssen aşısı tek doz şeklinde kas içine yapılmaktadır. En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik, ateş, öksürük ve genel halsizlik halidir. Kan pıhtılaşmasının oluşması sonucunda aşının kullanımı 12-23 Nisan tarihleri arasında durdurulmuştur. 23 Nisan 2021'de Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesinin (ACIP) risk ve yarar dengelerinin yeniden gözden geçirilmesiyle aşı tekrar kullanıma başlamıştır(177) Aşı, genetiği değiştirilmiş organizmalar ve mısır veya sebzelerden elde

edilen etanol içerir 20°C'de iki yıl ve 2°C-8°C sıcaklıklarda maksimum 3 ay stabil kalabilir. Faz III denemesi sekiz farklı ülkede gerçekleştirildi. Aşının etkinliği %66.9'dur.(183)

2.21.3. Nükleik Asit Aşılar (BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273)

Pfizer-BioNTech ve Moderna tarafından geliştirilen mRNA aşılarıdır.(67)

Pfizer-BioNTech (BNT162b2)

Avrupa'da uygulanan ilk COVID-19 aşısı Pfizer/BioNTech AB Komisyonu ve EMA tarafından onaylanmıştır. BioNTech aşısı 2 Aralık 2020'de İngiltere'de MHRA, 11 Aralık'ta FDA, 21 Aralık'ta EMA, 31 Aralık 2020'de DSÖ tarafından 16 yaş üzeri kişilerde acil kullanım onayı almıştır (67)mRNA bazlıdır. On yıldan fazla bir süredir kanser ve benzer şekilde bulaşıcı hastalıklarda büyük ilgi göstermiştir. Özellikle mRNA aşıları yoluyla bağışıklamanın çeşitli viral enfeksiyonlara karşı etkili olduğu bulunmuştur. mRNA aşılarının, hayvan modellerinde ve insanlarda Kuduz, Zika ve İnfluenza A enfeksiyonlarına karşı güçlü doğal ve adaptif immün reaksiyonları indükleyebildiği bildirilmiştir (134, 195, 196)

mRNA'nın konak hücrelere kolayca iletilebilen ve insan vücudunda koruyucu bir antijene özgü bağışıklık tepkisini tetikleyecek ilgili antijene çevrilebilen bir ara haberci olduğu ilkesine dayanmaktadır. COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren bir yıl içinde, iki mRNA aşısı, yani BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273 (Moderna biotechnologies Inc.(134) BNT162b2 , Almanya tarafından üretilen, lipid nanoparçacıkları (LNP) içinde kapsüllenmiş bir nükleosid modifiyeli haberci RNA(mRNA)'dır.Aşı kısaca BNT olarak adlandırılmaktadır.(197) Pfizer-BioNTech(BNT162b2), SARS-CoV-2 karşı önlem olarak FDA tarafından acil kullanım onayı alan ilk COVID-19 aşısıdır. Pfizer-BioNTech(BNT162b2) firmalarının ürettiği aşı modifiye nükleozid içeren ve nanopartiküler teknolojiyle üretilmiştir.(177) BioNTech aşısının faz 3 klinik çalışmaları ABD, Arjantin, Almanya, Türkiye, Güney Afrika ve Brezilya'da yapıldı. (67) Aşı 21 gün arayla her biri 0,3 ml'lik iki intramüsküler doz şeklinde uygulanmaktadır.(186) Aşı ,COVID-19 hastalığına karşı korunmaya katkıda bulunabilecek nötralize edici antikor ve S antijenine hücresel bağışıklık tepkilerini ortaya çıkarır. Aşının mRNA'sı, SARS-CoV-2'nin S proteinini kodlayan, DNA şablonlarından hücresiz bir in vitro transkripsiyon kullanılarak üretilen, yüksek oranda saflaştırılmış tek sarmallı, 5' başlıklı bir mRNA'dır. (197) Aşının, iki doz yapılmasından sonra kuvvetli bir antijene özgü T hücre cevabı ve etkili düzeyde SARS-CoV-2 nötralize edici antikor titresi gibi immün tepkisini uyardığı gözlenmiştir. Pfizer-BioNTech(BNT162b2)

aşısının iki dozunun yapılmasının ardından ortalama 2 aylık süreçte %95 etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısının yapılması sonrası alerjik öyküsü bulunan kişiler 30 dakika takip edilmelidir. Muhafaza edilen aşı, açıldıktan sonra 6 saat içinde mutlaka aşı uygulanmalıdır. Aşı yapıldıktan sonra sıklıkla gözlenen yan etkiler uygulama bölgesinde ağrı, halsizlik, kas ağrısı, titreme ve ateştir. Nadir görülen yan etkiler aşı yapılan yerinde şişme, diyare ,eritem, ve ikinci dozdan sonra eklem ağrısı ile bulantı-kusma oluşabilmektedir. (177) Pfizer-BioNTech aşısı, mRNA'nın (30 µg) yanı sıra lipidler ve kolesterol, potasyum klorür, monobazik potasyum fosfat, sodyum klorür, dibazik sodyum fosfat dihidrat ve sukroz içerir. Depolama -70°C ila -80°C; daha sonra alternatif olarak 2 hafta süreyle -25°C ila -15°C saklanabilir.

Moderna COVID-19 (mRNA1273) aşısı, Moderna tarafından geliştirilen COVID-19 aşısının faz 3 çalışmaları ABD'de yürütüldü. Aşı 18 Aralık 2020'de ABD'de FDA tarafından 18 yaş ve üstü kişilerde acil kullanım onayı verilmiştir. (67) Kas içi enjeksiyon için steril, koruyucu içermeyen, dondurulmuş bir süspansiyondur: mRNA, lipidler (SM-102, 1,2-dimiristoyl-rac-glisero trometamin, trometamin hidroklorür, asetik asit, sodyum asetat ve sakaroz), PEG2000-DMG, kolesterol ve 1,2-distearoyl-snglycero-3-fosfokolin (DSPC) bileşenlerini içermektedir. (183) Moderna aşısı 4 hafta arayla iki kez uygulanan ve COVID-19 hastalığını önlemede %94.1 etkinlik gösterdi. (67) Buzdolabında 30 gün, -20°C'de 6 ay saklanabilir. (183)

Her iki aşı, Pfizer-BioNTech(BNT162b2) ve mRNA-1273, füzyon öncesi konformasyonda stabilize edilmiş ve lipid nanopartiküller (LNP'ler) içinde formüle edilmiş tam uzunluktaki SARS-CoV-2 spike proteinini (S) kodlayan nükleozid ile modifiye edilmiş bir haberci RNA taşır. Bu LNP'ler, mRNA'yı kapsülleyen ve stabilize eden ve hücre içi alımını destekleyen katı bir lipid kompleksi oluşturur. (134, 198, 199) Aşılama sonrasında lokal reaksiyonların hafif olduğu, Fakat ikinci dozdan sonra aşı uygulanan katılımcılarda yorgunluk, kas ağrısı, artralji ve baş ağrısı gibi orta ila şiddetli yan etkiler görülmüştür. Bu oluşan yan etkilerin ikinci günde düzeldiği belirlenmiştir.(67)

Son araştırmalar Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısının İngilterede alfa varyantı (B.1.1.7) ve Güney Afrika'da beta varyantı(B.1.351) tespit edilen COVID-19 varyantlarına karşı güçlü koruma ($\geq$ %95) sağladığını bildirmiştir.Bir rapora göre, Hindistan'da son zamanlarda ortaya çıkan delta varyantı (B.1.617.2) COVID-19 varyantı ile Pfizer-BioNTech(BNT162b2)'in etkinliğinin %87.9'a düştüğünü ortaya koymuştur.(134)

2.21.4. İnaktif Virüs Aşıları (Vero hücresi)

Zayıflatılmış canlı virüs aşıları gibi diğer bütün patojen içeren aşılarla karşılaştırıldığında, inaktif virüs aşılarının kullanımı, patojen orijinal durumuna geri dönemediği ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde hastalıklara neden olamadığı için daha az güvenlik endişesi doğurur.(134, 200) Kolayca depolanıp sevk edilebilirler. DSÖ'nün SARS-CoV-2 aday aşı taslaklarına göre, 12 inaktif virüs aşısı (%14) şu anda klinik faz testindedir. Örneğin, her ikisi de Çin kökenli olan Sinovac ve Sinopharm gibi ilaç şirketleri, şu anda klinik deneylerin sırasıyla 3. ve 4. fazlarında olan inaktif viral aşılar ürettirler.(134, 201)

Sinopharm ; WIBP COVID-19 vaccine

Sinopharm WIBP COVID-19 aşısı , Sinopharm tarafından geliştirilen iki inaktif virüs COVID-19 aşısından biridir .Aşı semptomatik vakalara karşı %72,8 ve ciddi vakalara karşı %100 etkili olduğunu göstermektedir. Aşı kas içi enjeksiyon yoluyla verilir . Uygulama 28 gün arayla 2 dozdur. Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü (WIBP) tarafından geliştirilen WIBP COVID-19 aşısı için klinik deneyleri onayladı. (202)

Sinovac (CoronaVac)

Sinovac Life Sciences (Pekin, Çin) şirketi tarafından geliştirilen CoronaVac , bir inaktif koronavirüs aşısıdır(67) Kısaca CV olarak da adlandırılan aşı, kolun üst deltoid bölgesine 3 µg/0,5 mL dozunda intramüsküler olarak uygulanmaktadır. Aşı iki doz şeklinde 28 gün arayla uygulanmaktadır.(197) Alüminyum hidroksit adjuvanı içerir.(186) Sinovac(CoronaVac) aşısı 18-59 yaşları arasında sağlıklı yetişkinlerde SARS-CoV-2'ye karşı humoral yanıtlar oluşturmaktadır. Sinovac(CoronaVac) aşısı 60 yaş üzeri kişilerde aşının güvenli olduğu ve yaşlılarda iyi tolere edilmesi humoral tepkilere neden olduğu belirtilmiştir. Çalışmada çoğu yan etkilerin hafif yada orta şiddette olup geçici olduğu, en çok bildirilen semptomlar enjeksiyon yerinde ağrı ve ateştir.Sinovac aşısı ile ilgili hiçbir ciddi yan etki olay kaydedilmediği bildirilmiştir. (67)Sinovac tarafından geliştirilen aşının temel avantajlarından biri, 2°C-8°C'de saklanabilmesidir. Çin, Ulusal Tıbbi Ürün İdaresi (NMPA) aracılığıyla Temmuz 2020'den bu yana acil kullanım için Sinovac(CoronaVac) aşısını onayladı ve daha sonra DSÖ tarafından onaylandı. Endonezya, Türkiye, Brezilya ve Şili gibi diğer ülkeler de bu aşının acil kullanımına izin vermiştir(183). İki aşı programıyla (0 ve 14. günlerde veya 0 ve 28. günlerde) iki dozun (6 µg ve 3 µg) kullanıldığı klinik öncesi sonuçlar, COVID-19 enfeksiyonuna karşı tam koruma ile güvenlik ve etkinlik için kapsamlı kanıtlar göstermiştir.(134)

Klinik denemeler, Brezilya, Endonezya, Türkiye, Çin dahil yedi ülkede başlatıldı. Brezilya da sağlık çalışanlarına 2 doz Sinovac aşısı sonrası uygulanan bir çalışmada, COVID-19'un önlenmesi için COVID-19 Aşısının (Vero Cell- inaktive edilmiş) etkinlik oranının Brezilya'da %53 olduğu belirlendi. Türkiye'de Sinovac aşısının etkinliği %83 olarak saptanmıştır. (134, 203, 204) Ek olarak, bu çalışmalar ayrıca COVID-19 Aşısı (Vero Hücresi) İnaktive edilmiş aşılamanın aşılamadan 28 gün sonra hümmoral bir yanıt indüklediğini, yani SARS-CoV-2'ye karşı %97 ve RBD-IgG'ye karşı %99 nötrale edici antikorlar oluşturmuştur.

Covaxin (Bharat Biotech, India) Aşısı

Covaxin'i, Hindistan'ın Genel ilaç Denetçisi Müdürlüğü'nden NRA olarak sertifika aldı ve onay için DSÖ tarafından değerlendiriliyor. Bu aşı, Hindistan'daki Ulusal Viroloji Enstitüsü tarafından asemptomatik bir hastadan (suş: NIV-2020-770) izole edilen bir koronavirüs numunesi kullanılarak Hindistan'da Bharat Biotech tarafından geliştirilmiştir.(183) İki doz şeklinde 29 gün arayla yapılmaktadır. (186)Uzun süreli bağışıklık için bağışıklık tepkisini artırmada adjuvan olarak Alüminyum hidroksit-II kullanan inaktive edilmiş aşıdır. 6 µg tam virion inaktive edilmiş SARS-CoV-2 antijeni ve 250 µg alüminyum hidroksit jel, 15 µg TLR 7/8 agonist (imidazokinolinon), 2,5 mg TM 2-fenoksietanol ve 0,5 ml'ye kadar fosfat tamponlu salin içermektedir. 800 denek üzerinde faz I ve II klinik denemeleri yapıldı ve sonuçlar aşının güvenli olduğunu ve güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturduğunu gösterdi. Covaxin'in 127 semptomatik vaka üzerinde yapılan faz III analizine göre, aşı, hafif ve orta dereceli COVID-19 hastalığına karşı %81'lik bir aşı etkinliği tahmini gösterdi. Asemptomatik COVID-19 enfeksiyonuna karşı etkinlik %70 olup, Covaxin alıcılarında bulaşmanın azaldığını düşündürmektedir. (183)

Covilo; BBIBP-CorV aşısı

covilo; BBIBP-CorV (Sinopharm BBIBP COVID-19 aşısı), Sinopharm tarafından geliştirilen inaktive virüs COVID-19 aşısından biridir.(134) Sinopharm'ın Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü tarafından geliştirildi.(205) Çin, DSÖ onaylı inaktive virüs aşısı olan Sinopharm multivaryant aşısını (Sinopharm'ın BBIBP-CorV) onayladı. Çin'deki hastalardan elde edilen üç koronavirüs varyantından maymun böbrek hücrelerinde en hızlı çoğalan varyant seçildi ve kimyasal betapropiolakton kullanılarak inaktive edilmiştir. Daha sonra immünojenitesini arttırmak için alüminyum bazlı bir adjuvan ile muamele edildi.(183)Yan etkilerde hafif ağrı ve ateş gözlenmiştir, tüm gruplarda ciddi yan etkiler

oluşmamıştır.(67) Aşı 2–8°C'de saklanabilir.Çok değişkenli olduğundan, BBIBP-CorV aşısının neden olduğu bağışıklık tepkisi, virüsteki bir mutasyondan etkilenemez(183) BBIBP-CorV'nin immünojenisitesini ve etkinliğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. BBIBP-CorV aşısı üzerine yapılan ilk çalışma, aşının fareler, kobaylar, tavşanlar ve insan olmayan primatlar (sinomolgus maymunları ve al yanaklı makaklar) dahil olmak üzere altı memeli türünde yüksek düzeyde nötralize edici antikorlar indüklediğini göstermiştir. Bu çalışma, 2 mg/dozda iki doz BBIBP-CorV bağışıklamasının, saptanabilir antikora bağlı enfeksiyon artışı olmaksızın SARS-CoV-2'ye karşı yüksek koruma sağlayabildiğini bildirdi.(134, 206) Bu aşı AZD1222 aşısı ile karşılaştırıldığında, her iki aşının da aşılanmış tüm makaklarda viral interstisyel pnömoni gelişimini önleyerek etkili koruma sağladığı bulunmuştur(207)

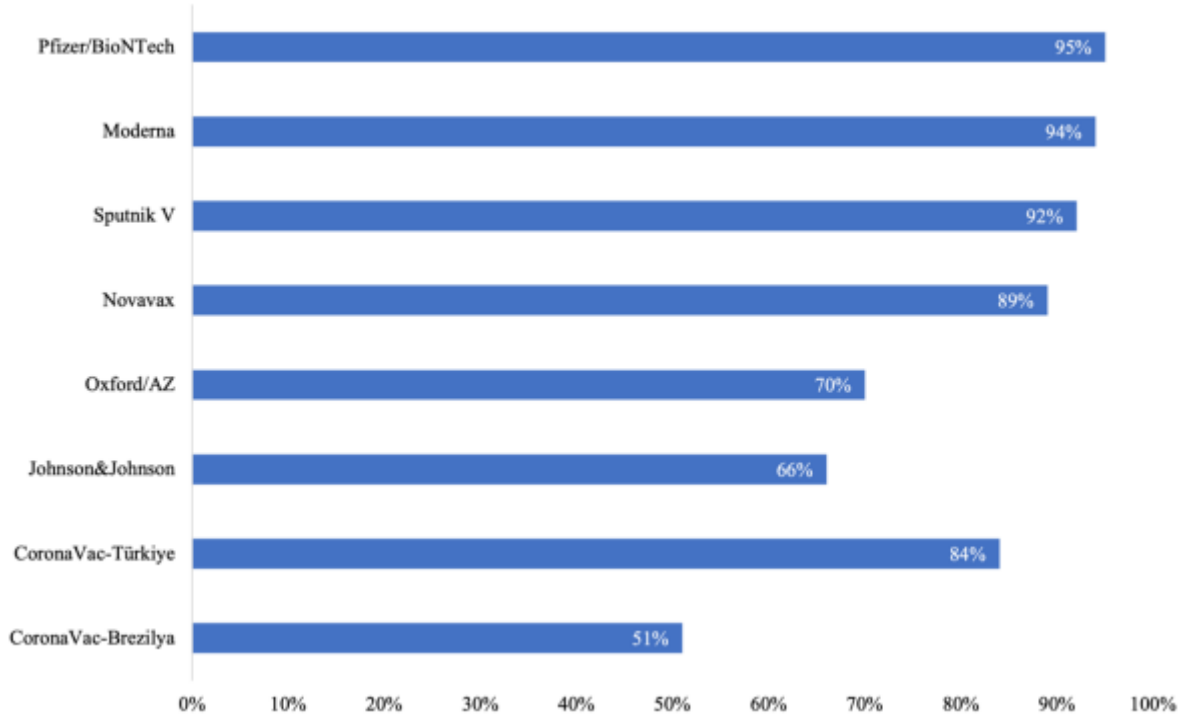
Birleşik Arap Emirlikleri (BAE) ve Bahreyn'de elde edilen ilk hakemli veriler, BBIBP-CorV'nin semptomatik vakalara karşı %78.1 ve ciddi vakalara karşı %100 etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca BAE daha önce aşının %86 etkinlik sağladığını gösteren ara sonuçları açıklamıştır. Ek olarak, Sinopharm Afrika , Asya ve Avrupa'da çeşitli ülkelerde bir faz III denemesi başlatmıştır. Arjantin'de randomize, çift kör, plasebo paralel kontrollü bir faz III klinik denemesinden alınan raporlar, aşının diğer onaylanmış COVID-19 mRNA aşılarna kıyasla daha düşük bir etkinlik (%79) olduğunu gösterdi. (134)

Turkovac Aşısı

Turkovac (geçici adı ERUCOV-VAC), Türkiye Sağlık Bakanlığı ve Erciyes Üniversitesi tarafından geliştirilmiş inaktif tipte COVID-19 aşısıdır. Aşı intramüsküler olarak uygulanmaktadır. Nisan 2021 , Faz-2 çalışmalarının ikinci doz uygulaması tamamlandı. Ağustos 2021'de , aşının Alfa varyantına karşı yüzde yüz etkilidir. Aşı 22 Aralık 2021'de Türkiye'de acil kullanım onayı almıştır.(208)

Üretici firma	Aşı adı	Aşı türü	Doz sayısı	Doz zamanı	Uygulama yolu
Sinovac Araştırma ve Geliştirme Ltd(Coronavac)	Sinovac	İnaktif SARS-CoV-2 aşısı	2	0+14.günler 0+28. günler	IM
Sinopharm+ Çin Ulusal Biotec Group Co.+Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü	WIBP –CorV (Sinopharm)	İnaktif SARS-CoV-2 aşısı	2	0+28. günler	IM
Sinopharm+ Çin Ulusal Biotec Group Co.+Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü	BBIBP-CorV	İnaktif SARS-CoV-2 aşısı	2	0+28. günler	IM
AstraZeneca şirketi +Oxford Üniversitesi	AZD1222/ Covishield	Viral vektör/ChAdOx1-S-(AZD1222)	12	0+28.günler	IM
CanSino Biological Inc./Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü	CanSino	Viral vektör (Ad5-nCoV)	1	0.gün(tek doz)	IM
Gamaleya Araştırma Enstitüsü; Rusya Federasyonu Sağlık Bakanlığı (Sputnik V)	Sputnik V	Viral vektör/(rAd26-S+rAd5-S)	2	0+21.günler	IM
Janssen İlaç Firmaları	Janssen	Viral vektör(Ad26.COV2.S)	12	0.gün 0+56. günler	IM
Moderna+Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü (NIAID)	mRNA-1273	RNA tabanlı(LNP-mRNA)	2	0+28.günler	IM
Pfizer/BioNTech+Fosun Pharma (Comirnaty)	BNT162b2	RNA tabanlı aşı/BNT162b2(3 LNP-mRNA)	2	0+21.günler	IM
Novavax	NVX-CoV2373/ Covovax	Protein subunit/SARS-CoV-2 rS/Matrix M1-Adjuvant	2	0+21.günler	IM
Bharat Biotech şirketi	COVAXIN	İnaktif virüs SARS-CoV-2 aşısı	2	0+29. günler	IM

Tablo 2.5. Faz 3 ve Faz 4 aşamasında olan COVID-19 aşılarının bazı özellikleri (67)



Şekil 2.23. COVID-19 aşılarının Faz 3 sonuçlarının etkinlik oranları (67)

Ülke	Aşı
ABD	Pfizer-BioNTech, Moderna, Johnson & Johnson
Çin	CanSino, Sinopharm/Beijing, Sinopharm/Wuhan, Sinovac
Hindistan	Covishield, Covaxin
İngiltere	Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, Moderna
Brezilya	Oxford-AstraZeneca, Sinovac
Almanya	Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson
Türkiye	Sinovac, Pfizer-BioNTech
Fransa	Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson
Endonezya	Sinovac, Oxford-AstraZeneca
İtalya	Comirnaty, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson
Meksika	Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, Sinovac, Sputnik V, CanSino
Şili	Pfizer-BioNTech, Sinovac, CanSino, Oxford-AstraZeneca
İspanya	Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson
Rusya	Sputnik V, EpiVacCorona, CoviVac
İsrail	Pfizer-BioNTech
Kanada	Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, Covishield
BAE	Oxford/AstraZeneca, Pfizer/BioNTech, Sinopharm/Beijing, Sinopharm/Wuhan, Sputnik V
Polonya	Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, Moderna
Fas	Oxford-AstraZeneca, Sinopharm
Suudi Arabistan	Oxford/AstraZeneca, Pfizer/BioNTech

Tablo 2.6 Ülkeler ve yaptıkları aşılar (69)

2.22.Tedavi

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tedavi etmek için klinik olarak kanıtlanmış ve spesifik bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. Bu yeni koronavirüs için potansiyel olarak yeniden

kullanılabilecek veya etkili müdahalelere dönüştürülebilecek birkaç mevcut antiviral ajan var. (166)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisi için hidroksiklorokin, favipravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir gibi antiviral ilaçlar kullanılmıştır. Antivirallerin bir kısmı kullanılmaya devam edilirken, etkinlikleri ile ilgili çalışmalar da sürdürülmektedir. Yapılan çalışmaların sonucunda hidroksiklorokin hastalığın profilaksisi ve tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiş ilacın kullanım oranları giderek düşmektedir (209)

Kritik hastalığı olan veya solunum yetmezliği olan COVID-19 hastaları için düşük dozlu sistemik steroid kullanımı önerilmektedir. Fakat oksijen ihtiyacı olmayan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), septik şok veya ARDS gibi başka bir nedenle endike olmadıkça, özellikle hafif semptomları olan hastalarda yada hastalığın erken evrelerinde rutin kortikosteroid kullanımını önerilmemektedir. (210)

Molnupiravir RdRp enzimi üzerinde etkili olan doğrudan etkili geniş spektrumlu bir oral antiviral ajandır, başlangıçta influenza, Doğu, Batı ve Venezüella at ensefalitik virüsleri dahil alfavirüsler için olası bir antiviral tedavi olarak geliştirilmiştir. Mevcut faz 1-3 çalışmalarının meta analizine dayanarak, molnupiravirin hafif COVID-19 hastalığında hastaneye yatış ve ölüme önemli bir azalma gösterdiği kaydedildi. Molnupiravir hafif ila orta şiddetli COVID-19'lu hastalarda hastaneye yatış veya ölüm riskini azaltmaktadır. (115)

Sitokin fırtınasında önemli rol oynayan IL-1 inhibitörleri arasında anakinra, canakinumab, rilonacept bulunur. Ağır COVID-19 hastalarında diğer proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra serumda yüksek IL-6 seviyeleri gözlenmektedir. (211) Belirgin bir şekilde yükselmiş inflamatuvar belirteçler (örn., D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler (interlökin [IL] -6 dahil), kritik ve ölümcül COVID-19 ile ilişkili olabilmektedir. Enflamasyonu bloke etmek ve hastalığın ilerlemesini önlemek için kullanılan IL-6 reseptör blokerleri tosilizumab, sarilumab ve siltuximab monoklonal ajanlardır (209)

Janus Kinaz inhibitörleri (JAKi) proinflamatuvar sitokinlerin bloke ederek sitokin fırtınasını engellediklerinden SARS-CoV-2 virüsüne karşı savunmada önemli rol alan IFN- α 'yı inhibe etmektedirler. JAK inhibitörleri ruxolitinib, baricitinib, fedratinib, upadacitinib, tofacitinib ve filgotinib bulunur. Bunlar esas olarak ülseratif kolit ve psöriazis ,miyelofibroz veya romatoid artrit dahil diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (211)

Besin Takviyeleri

C vitamini

C vitamini, IFN üretimini uyararak, lenfosit proliferasyonunu uyararak ve nötrofil fagositik kapasitesini artırarak bağışıklığı artırır. C vitamini SARS-CoV-2 ile enfekte olan kritik hastalarda mortaliteyi azaltmak için klinik denemeler altındadır (166)

D vitamini

D vitamini, adaptif bağışıklığın yanı sıra bağışıklık hücresi farklılaşması, çoğalması ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynar. Bu özelliklerinden dolayı D vitamini, SARS-CoV-2 tedavisi için bir bağışıklık modülatörü olarak klinik deneylerdedir . (166)

Folik asit

B vitamini ailesinin (B9) bir üyesi olan folik asit, RNA, DNA ve protein sentezi için pürin, pirimidin ve metiyonin sentezi için gerekli bir moleküldür. Folik asit şu anda yüksek riskli yeni SARS-CoV-2 hastalarının tedavisi için C vitamini, azitromisin ve hidroksiklorokin sülfat ile kombinasyon halinde Faz 2 ve Faz 3 klinik denemelerindedir. (166)

Plazma Tedavisi (İyileşmiş COVID-19 hastalarından alınan plazma)

SARS-CoV-2'yi tedavi etmek için etkili bir antiviral ilaç olmadığına, hastaların tedavisinde plazma tedavisi önemli bir rol oynamıştır. Nekahat plazma tedavisi, çok sayıda bulaşıcı hastalığın tedavisinde kullanılabilen bir adaptif immünoterapidir. İyileşen hastalardan alınan antiviral antikolar, belirli bir bulaşıcı hastalığı olan diğer hastaları tedavi etmek için kullanılabilir ve bu nedenle pasif bağışıklık elde edilebilir. Nekahat dönemi plazma tedavisi, SARS, MERS, grip ve Ebola virüsü pandemileri sırasında iyi sonuçlar göstermiştir.(166, 212, 213) SARS-CoV-2 için pozitif hastalar, yakın zamanda iyileşen SARS-CoV-2 hastalarından toplanan plazma ile tedavi edilir .SARS-CoV-2 genellikle enfeksiyonun ilk haftasında zirveye ulaşırken, semptom başlangıcı ikinci haftada ortaya çıkar. Çoğu hasta, sitokin fırtınası nedeniyle ölüme de yol açabilen bir bağışıklık tepkisi geliştirir. Nekahat plazma tedavisi daha sonra serum sitokin yanıtını azaltabilir. Çoğu durumda, enfeksiyonun erken evrelerinde plazma tedavisi kullanılır. Son zamanlarda, nekahat plazması, COVID-19 tedavisi için yaygın olarak önerilmiştir .(166)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri

Çalışma;Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez laboratuvar'ında yapıldı

3.2.Araştırmanın Tipi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışmakta olan, çalışma hakkında bilgilendirilip çalışmaya katılmayı kabul eden hastane çalışanlarından oluşan bir antikor çalışmasıdır.

3.3.Örneklemin Belirlenmesi

Çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvar Kan Alma Biriminde kan veren 307 hastane çalışanı dahil edilmiştir.

3.4.Araştırmanın Uygulama Şekli

Çalışma için gerekli izinlerin alınmasının ardından, ilk örnek (2 Aralık 2021) alımı için, hastane birimlerine/bölümlerine haber verilerek, çalışanlar Merkez Laboratuvarı Kan Alma Birimine davet edilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerden, gönüllü olduklarına dair yazılı rıza formu (EK-1) alınmıştır. Çalışmaya katılan kişilerden kan örneği alınmış ve her katılımcı ile COVID-19 enfeksiyonu ve aşılama durumu ile ilgili 34 soruluk bir anket yapılmıştır. İkinci (20 Nisan 2022) ve üçüncü (28 Eylül 2022) kan örneği alımında da, her bir katılımcıdan rıza formu alınmış ve anket yapılmıştır. 307 kişiden toplam 516 kan örneğinde antikor düzeyi çalışılmıştır. Kanda SARS-CoV-2 S-RBD IgG antikor tayini için, görevli hemşireler tarafından kan örnekleri alınıp, bekletilmeden uygun koşullarda taşınarak çalışılmak üzere laboratuvara teslim edilmiştir. Her kan örneği alımı sonrasında, katılımcılarla yüzyüze görüşerek, COVID-19 enfeksiyonu geçirip geçirilmediği , aşı durumu ve COVID-19 aşı sonrası gözlenen semptomları sorgulayan anket formu (EK-2 - Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı Çalışanlarında SARS-CoV-2 Enfeksiyonu, Aşılama Ve Antikor Düzeylerinin İzlenmesi) doldurulmuştur. Anket soruları, katılımcılara araştırmacı tarafından yüz yüze soruldu ve verdikleri cevaplar araştırmacı tarafından işaretlendi. Doldurulan anketler verilerin gizliliği korunacak şekilde saklanmıştır. Çalışma sonrasında, katılımcılara, sonuçları telefonla mesaj olarak gönderilerek

bilgilendirme yapılmıştır. Katılımcıların anket sorularına verdikleri yanıtlar ve SARS-CoV-2 S-RBD IgG kan antikor düzeyleri değerlendirilerek istatistiki analizler gerçekleştirilmiştir.

3.5.Kan Örneklerinin Analizi

Her bir katılımcıdan yaklaşık 5-10 ml serum kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrılmıştır. Alınan bu kanlar laboratuvarında SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) antikor parametreleri çalışıldı. Antikorlar MAGLUMI 2000 analyzer (Snibe Diagnostic, Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co. Ltd., Shenzhen, China) cihazında çalışıldı. SNIBE Diagnostic MAGLUMI SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) kiti antikor testi çalışmasında kullanıldı. Test insan serum ve plazmasında SARS-CoV-2 spike (S) proteininin reseptör bağlama alanına (RBD-Reseptor Binding Domain) karşı antikorların (IgG) in vitro kantitatif tayini için immünolojik bir testtir. Testin amacı; SARS-CoV-2 S proteinine karşı adaptif humoral bağışıklık reaksiyonunun değerlendirilmesidir.

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmamızdan elde edilen veriler ,kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

3.7. Metot- İstatistiksel

Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının aşı tarihleri veri tabanında bulunmaktadır. Öncelikle sağlık çalışanlarının son aşı olduğu tarih belirlenmiştir. Daha sonra her bir sağlık çalışanının son aşı olduğu tarihten sonra ölçülen antikor zamanı arasındaki fark “aşı sonrası geçen süre” olarak kabul edilmiş ve ≤ 12 hafta, 13-24 hafta, 25-48 hafta ve 49+ hafta olmak üzere 4 kategoriye ayrılmıştır. Sağlık çalışanları SSS(3 doz Sionavac aşısı alanlar), BBB(3 doz BioNTech aşısı alanlar), SSB(2 doz Sinovac 1 doz BioNTech aşısı alanlar), SSBB(2 doz

Sinovac 2 doz BioNTech aşısı alanlar) ve SSBBB(2 doz Sinovac 3 doz BioNTech aşısı alanlar) olarak aşılanmışlardır.

3.8.İzinler

Çalışmanın yapılması için öncelikle T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğumuz başvuru onaylandıktan sonra (EK-3), Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 01.10.2021 tarihinde onay alındı. (EK-4) Her bir sağlık çalışanından, her kan örneği alımı ve anket için, çalışmaya kendi gönül rızasıyla katıldıklarına dair , yazılı onam alındı.

3.9.Araştırma Bütçesi

Bu araştırma, **TYL-2021-14283 nolu proje ile**, Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.10. MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) Test Kiti

“SNIBE Diagnostic'in (Shenzhen, Çin) MAGLUMI® SARS-CoV-2 S-RBD IgG” , tam otomatik MAGLUMI 2000 serisi serum veya plazma numunelerinde IgG anti-S-RBD seviyelerinin kantitatif tespiti için tasarlanmış, dolaylı bir kemilüminesan immünolojik testtir. COVID-19 hastalarının ve virüse karşı aşılanmış bireylerin bağışıklık cevabını ölçmek/değerlendirmek için kullanılır ve COVID-19 aşılarının etkinliğinin değerlendirilmesi için önemli bir araçtır. Antikor titreleri yayılan ışık, bağıl ışık birimleri (RLU- Relative Light Unit) olarak ölçülür ve RLU'lar, numunelerdeki karşılık gelen IgG anti-RBD konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.(214) "Reaktif" ve "Reaktif Olmayan" olarak bildirilir. Sonuçlar 1,00 AU/mL'den (<1,00 AU/mL) den az ise "Reaktif Olmayan" olarak bildirilir ve 1,00 AU/mL (≥1,00 AU/mL)'den fazla yada eşit ise "Reaktif", olarak sonuç verilir.(215)

Kullanım Amacı

Kit, MAGLUMI serisi tam otomatik kemilüminesans immünolojik test analizörü kullanılarak insan serumu ve plazmasındaki SARS-CoV-2'ye karşı S-RBD IgG antikorlarının kantitatif tespiti için in vitro kemilüminesans immünolojik testidir.

Testin Özeti Ve Açıklaması

SARS-CoV-2,2019-nCoV olarak adlandırılan betakoronavirüsdür ve akut solunum yolu hastalığına (koronavirüs hastalığı-2019,COVID-19) neden olur.Koronavirüs dört yapısal

proteine sahip zarflı bir virüstür:spike (S) protein,membran (M) protein,zarf (E) proteini ve nükleokapsid (N) proteini. Dört koronavirussyapısal proteini arasında spike (S) ve nükleokapsid (N) proteinleri ana immünojenlerdir. Özellikle S proteini, güçlü nötrleştirici antikoları (nAb'ler) ortaya çıkaran önemli bir koruyucu antijendir ve viral bağlanma, füzyon, giriş ve iletimde önemli bir rol oynar. S proteini, virüs-reseptör bağlanmasından sorumlu bir N-terminal S1 alt birimi ve virüs-hücre zarı füzyonundan sorumlu bir C terminal S2 alt biriminden oluşur. S1 ayrıca N terminaline (NTD) ve reseptör bağlanma alanına (RBD) bölünür; S1 içindeki RBD bölgesi , konakçı reseptör ile doğrudan etkileşime girer. Human anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV-2'nin konakçı hücelere girmek için bağlandığı reseptördür.

nAb'ler, bulaşıcı bir ajanın (örneğin virüs) biyolojik etkisini nötralize ederek veya inhibe ederek hücreye bulaşmasını engelleyebilen antikolardır. S1 alt birimindeki RBD, SARS-CoV-2 virüsü için nAb'ler için en kritik hedeftir. Bu tür nAb'ler, RBD ile ACE2 reseptörünün etkileşimini kesebilir. Bu nedenle, insan serumu veya plazmasındaki SARS-CoV-2 S-RBD IgG antikor seviyesi, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iyileşen bireylerde koruyucu bağışıklık tepkileri ile ilişkilidir ve ayrıca geçmiş veya devam eden COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların klinik yönetimini bilgilendirerek popülasyon düzeyinde sürü bağışıklığını yansıtır.

Testin Prensipli

SARS-CoV-2 S-RBD IgG (CLIA) , bir indirek kemilüminesans immünoassay testidir. S-RBD rekombinant antijeni ile kaplanmış numune tampon ve manyetik mikrobuncuklar iyice karıştırılır ve inkübe edilerek bağışıklık kompleksleri oluşturulur. Manyetik alanda çöktildikten sonra süpernatantı boşaltın ve bir yıkama döngüsü yapılır.Daha sonra anti-insan IgG antikorlu ile etiketlenmiş ABEI'i eklenir ve kompleksler oluşturmak için inkübe edilir.Manyetik alanda çöktildikten sonra süpernatant boşaltılır ve başka bir yıkama döngüsü gerçekleştirilir. Daha sonra bir kemilüminesans reaksiyonu başlatmak için Starter 1+2 eklenir.Işık sinyali, örnekte sunulan SARS-CoV-2 S-RBD IgG konsantrasyonuyla orantılı olan göreceli ışık birimleri (RLU- Relative Light Unit) fotomultiplier tarafından ölçülür.

Sonuçlar

Sonuçların Hesaplanması

Analizör, 2 noktalı kalibrasyon ana eğrisi prosedürüyle oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi aracılığıyla her numunedeki konsantrasyonu otomatik olarak hesaplar. Sonuçlar AU/mL cinsinden ifade edilir.

Sonuçların Yorumlanması

SARS-CoV-2 S-RBD IgG testi kullanılarak yapılan referans aralığı çalışmasının sonuçları;

- **Reaktif olmayan:** 1,00AU/mL'den (< 1,00AU/mL) düşük ise reaktif olmayan olarak kabul edilir.
- **Reaktif :** 1,00AU/mL'ye (≥1,00AU/mL) eşit veya daha büyük ise reaktif olarak kabul edilir.

Semptomların başlangıcından sonraki günler	Örnek sayısı	Reaktif	Duyarlılık	%95 CI
0-7	55	41	%74.5	%63.0-%86.1
8-14	94	92	%97.9	%95.0-%100.0
≥15	202	202	%100.0	%99.9-%100.0

Örnek sayısı	Non-reaktive (reaktif olmayan)	Özgüllük	%95 CI
229	228	%99.6	%98.7-%100.0

4. BULGULAR

Çalışmaya 307 sağlık çalışanı dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 39.0 ± 11.6 (min: 18.0, maks: 66.0)'dır. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik özellikler

n=307	
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	72(23,5)
Kadın	235(76,5)
Yaş grubu, n(%)	
18-29	81(26,4)
30-49	167(54,4)
50+	59(19,2)
Meslek, n(%)	
Doktor	46(15,0)
Hemşire	55(17,9)
Laborant	61(19,9)
Sekreter	19(6,2)
Stajyer	43(14,0)
Tıbbi teknisyen	63(20,5)
Diğer	20(6,5)
Kronik hastalık	
Yok	224(73,0)
Var	83(27,0)

Cinsiyete ve yaş gruplarına göre anti-S-RBD-IgG dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir. Her ne kadar kadınların anti-S-RBD-IgG medyanı daha yüksek olsa da cinsiyete göre anti-S-RBD-IgG dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0,096$). Yaş gruplarına göre anti-S-RBD-IgG dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,740$).

Tablo 4.2 Cinsiyete ve yaş gruplarına göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

	Ortalama± standart sapma	P
	Medyan(min-maks)	
Cinsiyet		
Erkek	102,9±48,2 106,7(6,1-209,1)	0,096
Kadın	115,3±42,7 109,1(1,7-243,8)	
Yaş grubu		
18-29	111,0±51,6 109,1(1,7-209,1)	0,740
30-49	111,9±41,5 107,6(1,8-225,1)	
50+	115,7±41,8 115,1(1,7-243,8)	

Sağlık çalışanlarının %12,7'si SSS (SS=21,SSS=18 kişi), %21,8'i BBB (BB=53,BBB=14 kişi) %19,5'i SSB, %29,3'ü SSBB ve %16,6'sı SSBBB aşısı olmuştur. Aşı durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir. Aşı durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır($p<0,001$). Burada, SSS aşısı durumunda anti-S-RBD-IgG medyanının diğer aşı durumlarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. BBB, SSB, SSBB ve SSBBB aşısı durumlarının ise anti-S-RBD-IgG medyanları benzerdir (Şekil 4.1).

Tablo 4.3. Aşı durumuna göre Anti-S-RBD-IgG dağılımı

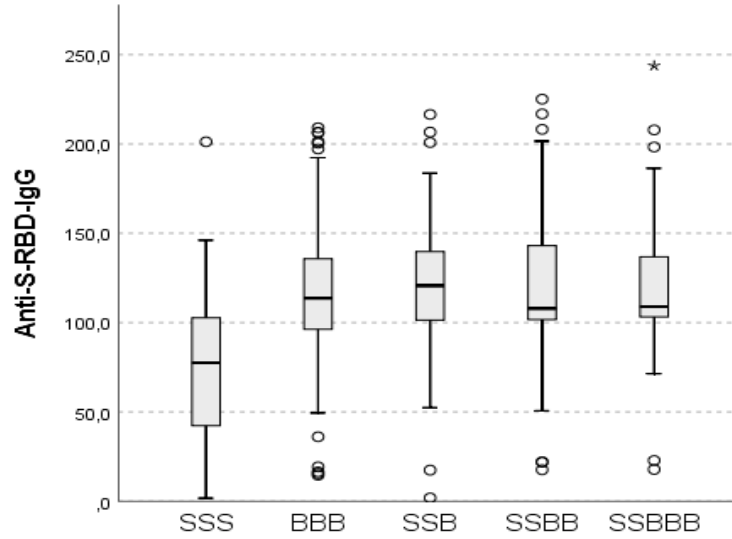
	n(%)	Ortalama± standart sapma Medyan(min-maks)	P
SSS	39(12,7)	75,0±45,3 ^{o, a, ϕ, †} 77,5(1,7-201,2)	
BBB	67(21,8)	115,0±46,2 113,7(14,5-209,1)	
SSB	60(19,5)	119,2±39,3 120,8(1,8-216,5)	<0,001
SSBB	90(29,3)	117,5±41,3 107,9(17,6+225,1)	
SSBBB	51(16,6)	120,4±38,9 108,9(17,8-243,8)	

^o BBB ile karşılaştırıldığında p<0.05

^a SSB ile karşılaştırıldığında p<0.05

^ϕ SSBB ile karşılaştırıldığında p<0.05

[†] SSBBB ile karşılaştırıldığında p<0.05

**Şekil 4.1. Aşı durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı**

Sağlık çalışanlarının %34,2'si homolog %65,8'si heterelog aşılama olmuştur. Homolog ve heterelog aşılama olanların anti-S-RBD-IgG dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir. Heterolog aşılama olanların anti-S-RBD-IgG medyanının homolog aşılama olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (p<0,001). Homolog aşılama olanlar kendi arasında

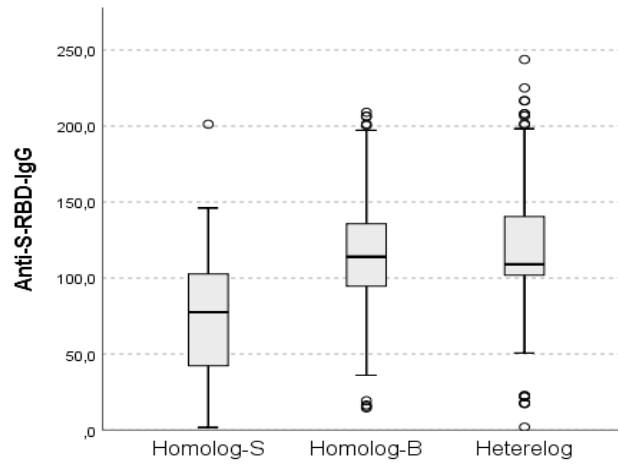
homolog-S ve homolog-B olarak sınıflandırılmıştır. Homolog-S, Homolog-B ve heterelog aşılama durumunun anti-S-RBD-IgG medyan değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür($p<0,001$). Burada farklılığı yaratan grubun homolog-S olduğu, bu grubun anti-S-RBD-IgG medyanının diğer gruplardan daha düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 4.2).

Tablo 4.4. Aşılamaya göre Anti-S-RBD-IgG dağılımı

	n(%)	Ortalama± standart sapma Medyan(min-maks)	P
Aşılama			
Homolog	105(34,2)	100,2±49,8 103,9(1,7-209,1)	<0,001
Heterelog	202(65,8)	118,7±39,8 109,1(1,8-243,8)	
Homolog-S	39(12,7)	75,0±45,3 ^{a, ϕ} 77,5(1,7-201,2)	<0,001
Homolog-B	66(21,5)	115,2±46,5 113,9(14,5-209,1)	
Heterelog	202(65,8)	118,7±39,8 109,1(1,8-243,8)	

^a Homolog-B ile karşılaştırıldığında $p<0.05$

^ϕ Heterelog ile karşılaştırıldığında $p<0.05$



Şekil 4.2. Aşılamaya göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

COVID-19 geçirme durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir. COVID-19 geçirme durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,359$).

Tablo 4.5. COVID-19 geçirme durumuna göre Anti-S-RBD-IgG dağılımı

	n(%)	Ortalama± standart sapma Medyan(min-maks)	P
COVID-19			
Hayır	165(53,7)	112,8±49,1 108,9(2,5-243,8)	0,359
Bir kez	126(41,0)	113,2±39,1 108,3(1,7-207,9)	
İki kez	16 (5,2)	101,4±28,6 102,5(49,4-145,0)	

Aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir. Aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır($p<0,001$). Aşı sonrası geçen süre ≤ 12 hafta ve 13-24 hafta olanların anti-S-RBD-IgG medyanının 25-48 hafta ve 49+ hafta olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (şekil 4.3).

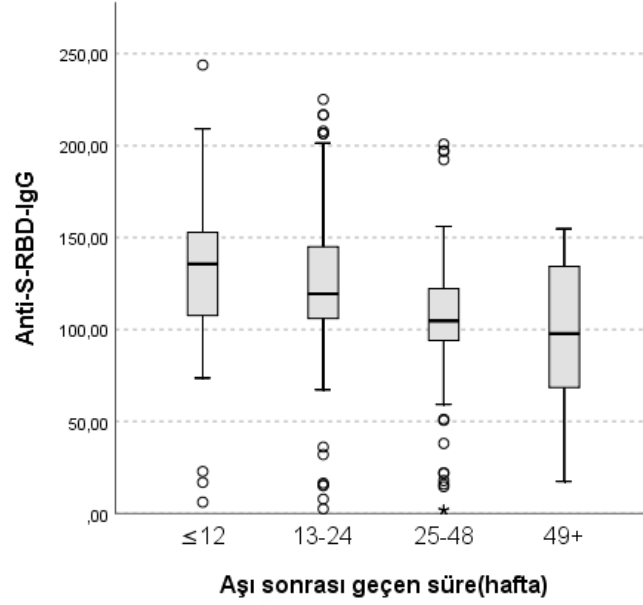
Tablo 4.6. Aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

	n(%)	Ortalama± standart sapma Medyan(min-maks)	P
Aşı sonrası geçen süre			
≤ 12 hafta	52(16,9)	133,7±45,9 ^{φ, †} 135,7(6,1-243,8)	<0,001
13-24 hafta	81(26,4)	124,4±48,2 ^{φ, †} 119,4(2,5-225,1)	
25-48 hafta	98(31,9)	104,1±38,6 104,7(1,7-200,8)	
49+ hafta	76(24,8)	95,6±36,3 97,8(17,4-154,7)	

^α 13-24 hafta ile karşılaştırıldığında $p<0.05$

^φ 25-48 hafta ile karşılaştırıldığında $p<0.05$

[†] 49+ hafta ile karşılaştırıldığında $p<0.05$



Şekil 4.3 Aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

Aşı durumlarında aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı Tablo 4.7 ve Şekil 4.4'te sunulmuştur.

Aşı durumu SSS olanların aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG medyanı farklılık göstermemiştir ($p=0,987$).

Aşı durumu BBB olanların aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG medyanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,002$); aşı sonrası geçen süre ≤ 12 hafta olanların anti-S-RBD-IgG medyanının diğer gruplara göre, 13-24 hafta olanların da 49+ hafta olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.

Aşı durumu SSB olanların aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG medyanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,004$); aşı sonrası geçen süre ≤ 12 hafta ve 13-24 hafta olanların anti-S-RBD-IgG medyanının 25-48 hafta ve 49+ hafta olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.

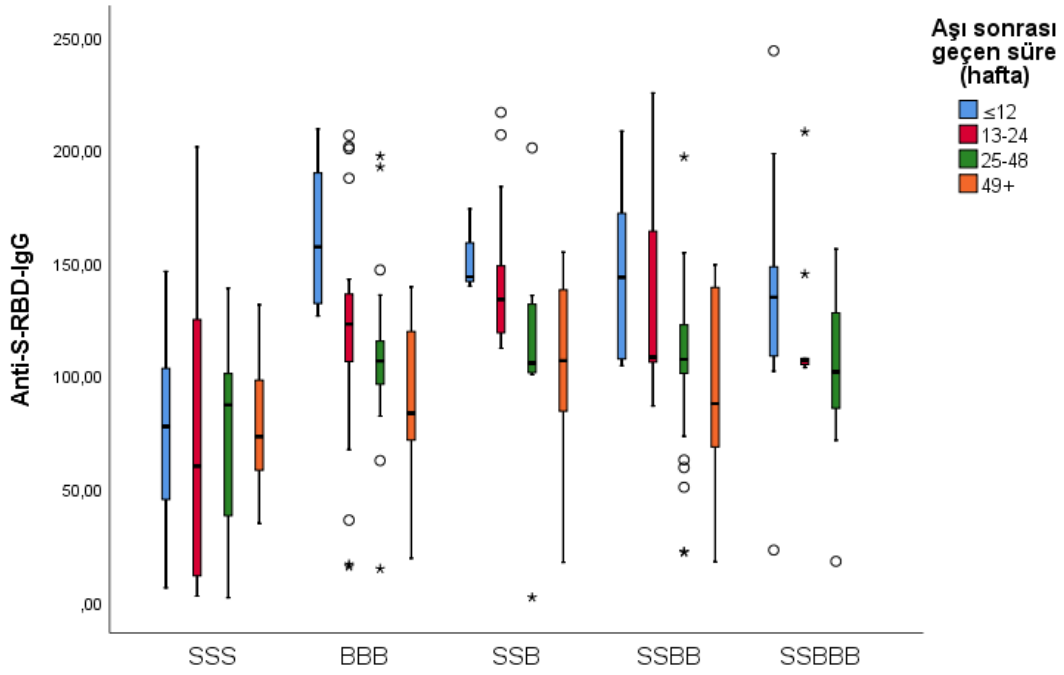
Aşı durumu SSBB olanların aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG medyanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,002$); aşı sonrası geçen süre ≤ 12 hafta ve 13-24 hafta olanların anti-S-RBD-IgG medyanının 25-48 hafta ve 49+ hafta olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.

Aşı durumu SSBBB olanların aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG medyanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,013$); aşı sonrası geçen süre ≤ 12 hafta olanların anti-S-RBD-IgG medyanının 25-48 hafta olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.

Tablo 4.7. Aşı durumlarında aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

	n(%)	Ortalama± standart sapma Medyan(min-maks)	p
SSS			
≤12 hafta	7(17,9)	75,2±49,7 77,5(6,1-146,1)	0,987
13-24 hafta	8(20,5)	74,5±72,0 59,9(2,5-201,2)	
25-48 hafta	10(25,6)	72,3±43,7 87,1(1,7-138,7)	
49+ hafta	14(35,9)	77,2±26,9 73,0(34,6-131,4)	
BBB			
≤12 hafta	7(10,4)	162,3±35,2 ^{α,φ,†} 157,0(126,4-209,1)	0,002
13-24 hafta	26(38,8)	120,8±48,8 [†] 122,8(15,5-206,4)	
25-48 hafta	20(29,9)	109,4±39,5 106,5(14,5-206,4)	
49+ hafta	14(20,9)	88,8±36,5 83,4(19,2-139,3)	
SSB			
≤12 hafta	3(5,0)	152,4±18,6 ^{φ,†} 143,8(139,7-173,8)	0,004
13-24 hafta	16(26,7)	142,5±32,5 ^{φ,†} 133,8(112,1-216,5)	
25-48 hafta	12(20,0)	110,6±44,6 105,6(1,8-200,8)	
49+ hafta	29(48,3)	106,4±35,4 106,6(17,4-154,7)	
SSBB			
≤12 hafta	13(14,4)	145,3±36,1 ^{φ,†} 143,5(104,4-208,2)	0,002
13-24 hafta	21(23,3)	136,2±42,2 ^{φ,†} 108,2(86,6-225,1)	
25-48 hafta	37(41,1)	107,4±34,9 107,2(21,8-196,8)	
49+ hafta	19(21,1)	97,7±36,4 87,6(17,6-149,1)	
SSBBB			
≤12 hafta	22(43,1)	133,9±41,9 ^φ 134,8(22,8-243,8)	0,013
13-24 hafta	10(19,6)	120,0±33,3 106,9(103,5-207,9)	
25-48 hafta	19(37,3)	104,9±33,5 101,7(17,8-156,1)	
49+ hafta	-	-	

^α 13-24 hafta ile karşılaştırıldığında p<0.05^φ 25-48 hafta ile karşılaştırıldığında p<0.05[†] 49+ hafta ile karşılaştırıldığında p<0.05

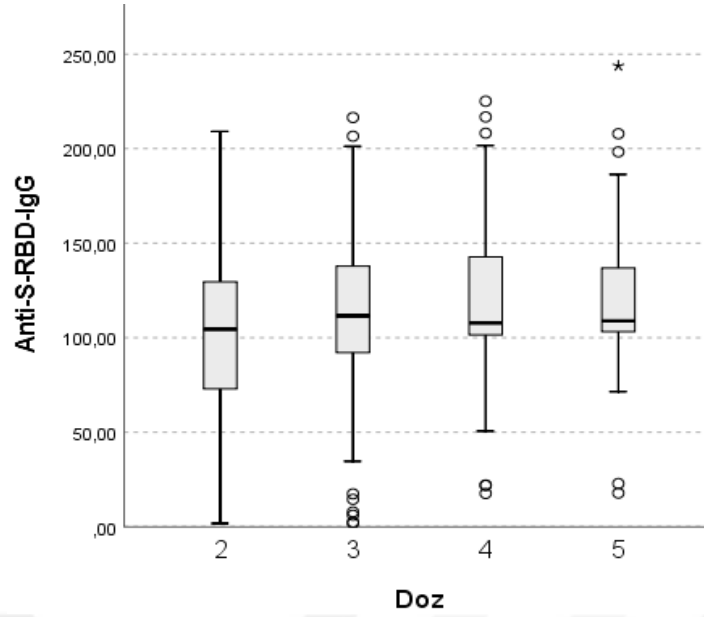


Şekil 4.4 Aşı durumlarında aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

Aşı dozuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı Tablo 4.8 ve Şekil 4.5'te sunulmuştur. Doza göre anti-S-RBD-IgG medyanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,103$).

Tablo 4.8Aşı dozuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

Doz	n(%)	Ortalama± standart sapma	p
		Medyan(min-maks)	
2	75(24,4)	103,2±50,6 104,5(1,7-209,1)	0,103
3	90(29,3)	110,9±43,5 111,6(1,8-216,5)	
4	91(29,6)	116,9±41,6 107,8(17,6-225,1)	
5	51(16,6)	120,4±38,9 108,9(1,7-243,8)	



Şekil 4.5. Doza göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

Kronik hastalık durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı Tablo 4.9’da verilmiştir. Kronik hastalık durumuna göre anti-S-RBD-IgG medyanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,598$).

Tablo 4.9 Kronik hastalık durumuna göre anti-S-RBD-IgG dağılımı

	Ortalama± standart sapma	P
	Medyan(min-maks)	
Kronik Hastalık		
Yok	111,8±44,0 107,5(1,7-243,8)	0,598
Var	114,0±45,2 109,8(2,5-209,1)	

307 sağlık çalışanına toplam 493 doz Sinovac, 542 doz BioNTech aşısı 2 doz AstraZeneca yapılmıştır. Sinovac ,BioNTech ve AstraZeneca aşısında görülen yan etkiler Tablo 4.10’da verilmiştir. BioNTech aşısının daha fazla yan etkisi olduğu görülmüştür. Sinovac aşısında en çok görülen yan etkiler sırasıyla aşı kolu-ağrı(%12,98), halsizlik(% 4,86) ve baş ağrısıdır(% 4,05), yorgunluk(%2,63),sırt ağrısı(%2,02). BioNTech aşısında en çok görülen yan etkiler aşı kolu-ağrı(%45,2), aşı yeri ağrısı(%10,7), yorgunluk(%8,67), halsizlik (%15,12), ateş/titremedir(%11,07), baş ağrısı(%8,67), kas ağrısı(%4,24), eklem ağrısı(%7,74)’tür.

Tablo 4.10 Sinovac aşısı, BioNTech aşısı ve AstraZeneca aşılarını yaptıranlarda görülen yan etkiler

Yan Etki	Toplam Doz Sayısı		Toplam Doz Sayısı		Toplam Doz Sayısı	
	493		542		2	
	Sinovac	(%)	BioNTech	(%)	AstraZeneca	(%)
Görülmedi	389 doz	78,09	224 doz	41,32	0 doz	0
Görüldü	104 doz	21,09	318 doz	58,67	2 doz	100
Aşı Yeri-Kızarıklık	3	0,6	19	3,5	0	0
Aşı Yeri-Ağrı	15	3,04	58	10,7	1	50
Aşı Yeri-Şişlik	3	0,6	19	3,5	0	0
Aşı Yeri-Kaşıntı	0	0	4	0,73	0	0
Aşı Yeri-Hipoestezi	0	0	0	0	0	0
Aşı Yeri- Sertlik	0	0	4	0,73	0	0
Aşı Kolu-Uyuşma	1	0,2	2	0,36	0	0
Aşı Kolu-Ağrı	64	12,98	245	45,2	2	100
Halsizlik	27	4,86	82	15,12	1	50
Yorgunluk	13	2,63	47	8,67	0	0
Ateş / Titreme	8	1,62	60	11,07	1	50
Göğüs Ağrısı	1	0,2	0	0	0	0
İshal	0	0	1	0,18	0	0
Bulantı	7	1,41	14	2,58	0	0
Kusma	0	0	6	1,1	0	0
Baş Ağrısı	20	4,05	47	8,67	0	0
Sersemlik	0	0	3	0,55	0	0
Baş Dönmesi	2	0,4	6	1,1	0	0
Kas Ağrısı	5	1,01	23	4,24	0	0
Sırt Ağrısı	10	2,02	9	1,66	0	0
Eklem Ağrısı	9	1,82	42	7,74	0	0
Öksürük	1	0,2	8	1,47	0	0
Boğaz Ağrısı	0	0	3	0,55	0	0
Nefes Darlığı	1	0,2	3	0,55	0	0
Papül-Aşı Yeri/Vücut	0	0	0	0	0	0
Abdominal Ağrı	0	0	0	0	0	0
İştahsızlık	2	0,4	2	0,36	0	0
Çarpıntı	4	0,81	2	0,36	0	0
Koku Kaybı	0	0	0	0	0	0

Tablo 4.10 Sinovac aşısı, BioNTech aşısı ve AstraZeneca aşılarını yaptıranlarda görülen yan etkiler
(Devamı)

Yan Etki	Toplam Doz sayısı		Toplam Doz sayısı		Toplam Doz sayısı	
	493		542		2	
	Sinovac	(%)	BioNTech	(%)	AstraZeneca	(%)
Tat Kaybı	0	0	1	0,18	0	0
Ciltte Döküntü	0	0	1	0,18	0	0
Dilde Uyuşma	1	0,2	0	0	0	0
Bayılma Belirtisi	0	0	0	0	0	0
Tansiyon Yükselmesi	3	0,6	0	0	0	0
Tansiyon Düşmesi	0	0	0	0	0	0
Allerji-Ürtiker	0	0	0	0	0	0
Anaflaksi	0	0	0	0	0	0
Anaflaktoid Reaksiyon	0	0	0	0	0	0
Nörolojik Komplikasyon	0	0	0	0	0	0
Yüzde Uyuşma	1	0,2	0	0	0	0
Uyku Hali	4	0,81	9	1,66	0	0
Kafada Basınç	2	0,4	0	0	0	0
Lenf Bezlerinde Şişlik	0	0	7	1,29	0	0
Bacakda Uyuşma	0	0	1	0,18	0	0
Huzursuzluk	0	0	2	0,36	0	0
Burun Akıntısı	0	0	1	0,18	0	0
Avuç İçinde Yanma	0	0	1	0,18	0	0
Ayak Bileğinde Şişme	0	0	1	0,18	0	0

Tablo 4.11 Aşı öncesi ve sonrası COVID-19 şikayetleri

Şikayetleri	Aşı Öncesi COVID-19 Şikayet Sayıları		Aşı Sonrası 1.Covid Şikayet Sayıları		Aşı Sonrası 2.Covid Şikayeti Sayıları	
	n=307	%	n=307	%	n=307	%
COVID-19 Geçirmedi	262 Kişi	84,5	202 kişi	66,77	299 kişi	97,15
COVID-19 Geçirdi (+)	45 kişi	14,65	105 kişi	34,20	8 kişi	2,60
Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık	13	28,88	41	39,04	4	50
Boğaz Ağrısı	3	6,66	36	34,28	2	25
Baş Ağrısı	8	17,77	17	16,19	1	12,5
Ateş	12	26,66	38	36,19	2	25
Titreme/Üşüme	2	4,44	3	2,85	0	0
Öksürük	10	22,22	23	21,90	5	62,5
Baş Dönmesi	2	4,44	1	0,95	0	0
Ses Kısıklığı	0	0	7	6,66	0	0
Geniz(Boğaz) Ve Burunda Yanma	0	0	3	2,85	0	0
Nefes Darlığı	11	24,44	11	10,47	1	12,5
Koku Kaybı	11	24,44	15	14,28	4	50
Tat Kaybı	10	22,22	13	12,38	4	50
Kas Ağrısı	4	8,88	19	18,09	2	25
Sırt Ağrısı	5	11,11	8	7,61	0	0
Eklem Ağrısı	12	26,66	35	33,33	2	25
Bel Ağrısı	3	6,66	2	1,90	0	0
Yüksek Ateş	1	2,22	0	0	0	0
İshal	1	2,22	4	3,80	1	12,5
Göz Yaşarması	1	2,22	1	0,95	0	0
Burun Akıntısı	0	0	7	6,66	0	0
Burun Tıkanıklığı	2	4,44	2	1,90	0	0
Kalp Çarpıntısı	2	,44	3	2,85	1	12,5
Göğüs Ağrısı	1	2,22	0	0	0	0
Kusma	1	2,22	3	2,85	1	12,5
Allerji	1	2,22	0	0	0	0
Şikayet Yok	5	11,11	4	3,80	0	0
Göz Kızarması	0	0	1	0,95	0	0
Hapşırma	0	0	4	3,80	0	0
Kulakta Uğultu/Denge Kaybı	0	0	1	0,95	0	0
Diz Ağrısı	0	0	2	1,90	0	0
Bulantı	0	0	2	1,90	0	0
Boğazda Kaşıntı/Kuruluk	0	0	1	0,95	0	0
Aritmi	0	0	1	0,95	0	0
Kulak Ağrısı	0	0	1	0,95	0	0

Tablo 4.11.'de Aşı öncesi COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde en çok görülen şikayet, Eklem ağrısı, ateş,öksürük,nefes darlığı,koku ve tat kaybı,halsizlik /yorgunluk/kırgınlık ve baş ağrısı'dır.Aşı sonrası 1 Kez COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde görülenlerde en sık şikayetler, halsizlik/yorgunluk/kırgınlık, boğaz ağrısı,ateş,öksürük ve eklem ağrısı'dır.Aşı sonrası 2 kez COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde görülen şikayetler,halsizlik/yorgunluk/kırgınlık,öksürük, boğaz ağrısı, ateş ,koku ve tat kaybı,kas ağrısı ve eklem ağrısı'dır.

Tablo 4.12 BioNTech aşısı sonrası'da yan etkilerin görülme zamanına göre dağılımı

BIONTECH
(Doz Sayısı=542)

Yan Etki Zamanı	10 dk sonra	1-2 saat sonra	3-4 saat sonra	5-6 saat sonra	12 saat sonra	Gün içinde	1-2 gün sonra	Toplam yan etki	%
Dk /Saat / Gün									
Aşı Yeri-Kızarıklık	0	6	0	3	1	0	9	19	3,50
Aşı Yeri-Ağrı	3	25	2	9	9	3	7	58	10,70
Aşı Yeri-Şişlik	0	5	3	2	2	1	6	19	3,50
Aşı Yeri-Kaşıntı	0	2	1	1	0	0	0	4	0,73
Aşı Yeri-Hipoestezi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aşı Yeri- Sertlik	0	0	3	0	0	1	0	4	0,73
Aşı Kolu-Uyuşma	0	1	0	0	0	0	1	2	0,36
Aşı Kolu-Ağrı	1	75	36	47	28	9	49	245	45,20
Halsizlik*	0	27	5	14	9	2	25	82	15,12
Yorgunluk*	0	17	3	6	9	1	11	47	8,67
Ateş / Titreme*	0	12	4	17	8	1	18	60	11,07
Göğüs Ağrısı	0	0	0	0	0	0	0	0	0
İshal	0	0	0	0	0	0	1	1	0,18
Bulantı	0	3	0	4	1	0	6	14	2,58
Kusma	0	1	0	1	3	0	1	6	1,10
Baş Ağrısı*	3	21	2	3	7	0	11	47	8,67
Sersemlik	0	1	0	0	1	0	1	3	0,55
Baş Dönmesi	0	2	1	1	1	0	1	6	1,10
Kas Ağrısı*	0	5	0	9	3	0	6	23	4,24
Sırt Ağrısı*	0	2	1	3	1	0	2	9	1,66
Eklem Ağrısı*	0	8	2	11	4	2	15	42	7,74
Öksürük	0	1	0	3	0	0	4	8	1,47
Boğaz Ağrısı	0	2	0	1	0	0	0	3	0,55
Nefes Darlığı	0	0	0	2	0	0	1	3	0,55
Papül-Aşı Yeri/Vücut	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal Ağrı	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo 4.12. BioNTech aşısı sonrası’da yan etkilerin görülme zamanına göre dağılımı (Devamı)

Yan Etki Zamanı	10 dk sonra	1-2 saat sonra	3-4 saat sonra	5-6 saat sonra	12 saat sonra	Gün içinde	1-2 gün sonra	Toplam yan etki	%
Dk/Saat/Gün									
İştahsızlık	0	0	0	0	0	0	2	2	0,36
Çarpıntı	0	2	0	0	0	0	0	2	0,36
Koku Kaybı	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tat Kaybı	0	0	0	0	0	0	1	1	0,18
Ciltte Döküntü	0	0	0	0	0	0	1	1	0,18
Dilde Uyuşma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bayılma Belirtisi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tansiyon Yükselmesi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tansiyon Düşmesi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Allerji-Ürtiker	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anaflaksi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anaflaktoid Reaksiyon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nörolojik Komplikasyon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Yüzde Uyuşma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uyku Hali	0	4	0	3	0	1	1	9	1,66
Kafada Basınç	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lenf Bezlerinde Şişlik	0	5	0	0	2	0	0	7	1,29
Bacakda Uyuşma	0	1	0	0	0	0	0	1	0,18
Huzursuzluk	0	0	0	2	0	0	0	2	0,36
Burun Akıntısı	0	0	0	0	0	0	1	1	0,18
Avuc İçi Yanma	0	0	0	0	0	0	1	1	0,18
Ayak Bileğinde Şişme	0	0	0	0	0	0	1	1	0,18

307 sağlık çalışanında BioNTech aşısı sonrası yan etkilerin çoğu aşılamadan sonraki 2 gün içinde özellikle ilk 1-2 saat, 12 saat ve 5-6 saat içinde görülmüştür. Tablo 4.12.’de verilmiştir. Çalışmaya katılan bir kişide 2 doz AstraZeneca aşısı yaptırmış olup aşı sonrası görülen yan etkiler; Aşı yeri ağrı, aşı kolu ağrı, halsizlik ve ateş/titreme’dir

Sinovac aşısı sonrası görülen yan etkilerin tümü aşılama sonrasında 2 gün içinde en sık 1-2 saat içerisinde görülmüştür.Tablo 4.13’de verilmiştir.

Tablo 4.13Sinovac aşısı sonrası'n'da yan etkilerin görülme zamanına göre dağılımı

SINOVAC(Dozsayısı=493)

Yan Etki Zamanı	10 dk sonra	1-2 saat sonra	3-4 saat sonra	5-6 saat sonra	12 saat sonra	Gün içinde	1-2 gün sonra	Toplam yan etki	%
Dk /Saat / Gün									
Aşı Yeri-Kızamıklık	0	0	0	0	0	0	3	3	0,60
Aşı Yeri-Ağrı	2	7	0	2	0	1	3	15	3,04
Aşı Yeri-Şişlik	0	0	0	0	0	0	3	3	0,60
Aşı Yeri-Kaşıntı	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aşı Yeri-Hipoestezi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aşı Yeri- Sertlik	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aşı Kolu-Uyuşma	1	0	0	0	0	0	0	1	0,20
Aşı Kolu-Ağrı	3	26	7	12	2	3	11	64	12,98
Halsizlik*	0	11	1	6	2	0	7	27	5,47
Yorgunluk*	0	5	0	0	1	0	7	13	2,63
Ateş / Titreme*	1	4	0	2	0	0	1	8	1,62
Göğüs Ağrısı	0	0	0	0	0	0	1	1	0,20
İshal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bulantı	0	3	0	1	0	0	3	7	1,41
Kusma	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baş Ağrısı*	0	7	1	3	2	3	4	20	4,05
Sersemlik	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baş Dönmesi	0	1	1	0	0	0	0	2	0,40
Kas Ağrısı*	0	0	0	3	1	0	1	5	1,01
Sırt Ağrısı*	0	3	1	2	0	0	4	10	2,02
Eklem Ağrısı*	0	4	0	0	0	2	3	9	1,82
Öksürük	1	0	0	0	0	0	0	1	0,20
Boğaz Ağrısı	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nefes Darlığı	1	0	0	0	0	0	0	1	0,20
Papül-Aşı Yeri/Vücut	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal Ağrı	0	0	0	0	0	0	0	0	0
İştahsızlık	0	0	0	0	0	0	2	2	0,40
Çarpıntı	1	3	0	0	0	0	0	4	0,81
Koku Kaybı	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tat Kaybı	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ciltte Döküntü	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dilde Uyuşma	1	0	0	0	0	0	0	1	0,20
Bayılma Belirtisi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tansiyon Yükselmesi	2	1	0	0	0	0	0	3	0,60
Tansiyon Düşmesi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Allerji-Ürtiker	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anaflaksi	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anaflaktoid Reaksiyon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nörolojik Komplikasyon	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Yüzde Uyuşma	1	0	0	0	0	0	0	1	0,20
Uyku Hali	0	2	0	0	0	0	2	4	0,81
Kafada Basınç	0	2	0	0	0	0	0	2	0,40

Tablo 4.14 I.ölçüm öncesi (3.12.2021) COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin cinsiyet,yaş ve kronik hastalık dağılımı

I.ölçüm öncesi COVID-19 (3.12.2021)	N=307	(%)
EVET (COVID-19)	74 kişi	24,10
HAYIR	233 kişi	75,89
	CİNSİYET	
EVET (COVID-19)	KADIN 61 (61/74) %82,43	19,86
HAYIR	174 (174/233) %74,67	56,67
EVET (COVID-19)	ERKEK 13 (13/74) %17,56	4,23
HAYIR	59 (59/233) %25,32	19,21
	YAŞ	
EVET (COVID-19) n=74	17-29 → 19	25,67
	30-39 → 13	17,56
	40-49 → 32	43,24
	50+ → 10	13,51
HAYIR n=233	17-29 → 62	26,60
	30-39 → 46	19,74
	40-49 → 76	32,61
	50+ → 49	21,03
	KRONİK HASTALIK	
EVET (COVID-19) n=74	Var 16	21,62
	Yok 58	78,37
HAYIR n=233	Var 68	29,18
	Yok 165	70,81

Tablo 4.14’de I.ölçüm öncesi çalışmaya katılan sağlık çalışanlarında , COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin çoğunluğu kadınlarda olmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirme yaş aralığı en fazla 40-49 yaş grubunda olmuştur.

Tablo 4.15 I-II. ölçüm arası (4.12-20.04.2022) COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin cinsiyet,yaş ve kronik hastalık dağılımı

I-II. ölçüm arası COVID-19 (4.12-20.04.2022)	N=307	(%)
EVET (COVID-19)	63 kişi	20,52
HAYIR	244 kişi	79,47
	CİNSİYET	
EVET (COVID-19)	KADIN 55 (55/63) %87,30	17,91
HAYIR	180 (180/244) %73,77	58,63
EVET (COVID-19)	ERKEK 8 (8/63) %12,69	2,60
HAYIR	64 (64/244) %26,22	20,84
	YAŞ	
EVET (COVID-19) n=63	17-29 → 7	11,11
	30-39 → 14	22,22
	40-49 → 28	44,44
	50+ → 14	22,22
HAYIR n=244	17-29 → 75	30,73
	30-39 → 44	18,03
	40-49 → 81	33,19
	50+ → 44	18,03
	KRONİK HASTALIK	
EVET (COVID-19) n=63	Var 17	26,98
	Yok 46	73,01
HAYIR n=244	Var 66	27,04
	Yok 178	72,95

Tablo 4.15.'de I-II. ölçüm arasında ,çalışmaya katılan sağlık çalışanlarında ,kadınlarda COVID-19 enfeksiyonu geçirme erkeklere oranla daha fazladır. 40-49 yaş aralığı COVID-19 enfeksiyonu geçirmede en fazla yaş grubu bulunmuştur.

Tablo 4.16 II-III. ölçüm arası (21.04-28.09.2022) COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin cinsiyet,yaş ve kronik hastalık dağılımı

II-III. ölçüm arası COVID-19 (21.04-28.09.2022)	N=307	(%)
EVET (COVID-19)	24 kişi	7,81
HAYIR	283 kişi	92,18
	CİNSİYET	
EVET (COVID-19)	KADIN 21 (21/24) %87,5	6,84
HAYIR	215 (215/283) %75,97	70,03
EVET (COVID-19)	ERKEK 3 (3/24) %12,5	0,97
HAYIR	68 (68/283) %24,02	22,14
EVET (COVID-19) n=24	YAŞ 17-29 → 3 30-39 → 4 40-49 → 13 50+ → 4	12,5 16,66 54,16 16,66
HAYIR n=283	17-29 → 78 30-39 → 55 40-49 → 96 50+ → 54	27,56 19,43 33,92 19,08
EVET (COVID-19) n=24	KRONİK HASTALIK Var 11 Yok 13	45,83 54,16
HAYIR n=283	Var 72 Yok 211	25,44 74,55

Tablo 4.16.'da II-III. Ölçüm arası çalışmaya katılan sağlık çalışanlarında COVID-19 enfeksiyonu geçirme kadınlarda daha fazladır.40-49 yaş aralığı COVID-19 enfeksiyonu geçirmede en fazla yaş grubu olmuştur.

Tablo 4.17 2020 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve şikayetlerinin mevsimlere göre dağılımı

2020'de 41 kişi COVID-19 enfeksiyonu geçirdi	İlkbahar (Mart-Mayıs)	Yaz (Haziran-Ağustos)	Sonbahar (Eylül-Kasım)	Kış (Aralık-Şubat)	Toplam Şikayet	%
Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık	2	2	4	5	13	31,70
Boğaz ağrısı			2	1	3	7,31
Baş ağrısı		1	5	3	9	21,95
Ateş	1		7	2	10	24,39
Titreme/Üşüme			2		2	4,87
Öksürük	1		6	1	8	19,51
Baş dönmesi			1	1	2	4,87
Ses kısıklığı						
Geniz(boğaz) ve burunda yanma						
Nefes darlığı		1	4	6	11	26,82
Koku kaybı		1	4	5	10	24,39
Tat kaybı		1	4	5	10	24,39
Kas ağrısı			3	1	4	9,75
Sırt ağrısı		1	2	2	5	12,19
Eklem ağrısı	1	2	5	4	12	29,26
Bel ağrısı			1	2	3	7,31
Yüksek ateş				1	1	2,13
İshal	1				1	2,13
Göz yaşarması			1		1	2,13
Burun akıntısı						
Burun tıkanıklığı			2		2	4,87
Kalp çarpıntısı			1	1	2	4,87
Göğüs ağrısı			1		1	2,13
Kusma				1	1	2,13
Allerji				1	1	2,13
Şikayet yok			1	3	4	9,75
Göz kızarması						
Hapşıırma						
Kulakta uğultu/Denge kaybı						
Diz ağrısı						
Bulantı						
Boğazda kaşıntı/Kuruluk						
Aritmi						
Kulak ağrısı						
Toplam şikayet	6	9	56	45	116	

Tablo 4.17 'de 2020 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirmede en çok görülen şikayet baş ağrısı, ateş,öksürük Halsizlik/yorgunluk/Kırgınlık ,nefes darlığı,koku ve tat kaybı,eklem ağrısıdır. En çok şikayet Sonbahar ve Kış mevsimlerinde görülmüştür.

Tablo 4.18. 2021 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve şikayetlerinin mevsimlere göre dağılımı

	İlkbahar (Mart- Mayıs)	Yaz (Haziran- Ağustos)	Sonbahar (Eylül- Kasım)	Kış (Aralık- Şubat)	Toplam	%
2021'de 43 kişi COVID-19 enfeksiyonu geçirdi						
Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık*	4	2	7	6	19	44,18
Boğaz ağrısı		1	4	4	9	20,93
Baş ağrısı*			4	3	7	16,27
Ateş*	8	3	8	6	25	58,13
Titreme/Üşüme						
Öksürük*	4	1	2	2	9	20,93
Baş dönmesi				1	1	2,32
Ses kısıklığı				1	1	2,32
Geniz(boğaz) ve burunda yanma				1	1	2,32
Nefes darlığı*			3	4	7	16,27
Koku kaybı*	2	2	4	3	11	25,58
Tat kaybı*	2	2	4	3	11	25,58
Kas ağrısı		1	2	2	5	11,62
Sırt ağrısı		1	5		6	13,95
Eklem ağrısı*		1	4	9	14	32,55
Bel ağrısı				1	1	2,32
Yüksek ateş						
İshal		2		1	3	6,97
Göz yaşarması			1		1	2,32
Burun akıntısı		1	2	1	4	9,30
Burun tıkanıklığı			1		1	2,32
Kalp çarpıntısı			1		1	2,32
Göğüs ağrısı						
Kusma				3	3	6,97
Allerji						
Şikayet yok		1		2	3	6,97
Göz kızarması			1		1	2,32
Hapşırma			1	1	2	4,65
Kulakta uğultu/Denge kaybı						
Diz ağrısı						
Bulantı		1			1	2,32
Boğazda kaşıntı/Kuruluk					1	2,32
Aritmi						
Kulak ağrısı						
Toplam Şikayet	20	19	54	54	148	

Tablo 4.18'de 2021 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirmede en çok görülen şikayet Halsizlik/yorgunluk/Kırgınlık ,boğaz ağrısı, baş ağrısı, ateş, öksürük ,nefes darlığı,koku ve tat kaybı,eklem ağrısıdır. En çok şikayet Sonbahar ve Kış mevsimlerinde görülmüştür

Tablo 4.19 2022 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirme ve şikayetlerinin mevsimlere göre dağılımı

	İlkbahar (Mart- Mayıs)	Yaz (Haziran- Ağustos)	Sonbahar (Eylül- Kasım)	Kış (Aralık- Şubat)	Toplam	%
2022'de 75 kişi COVID-19 enfeksiyonu geçirdi						
Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık*	6	7	1	17	30	40
Boğaz ağrısı*	6	6	3	13	29	38,66
Baş ağrısı*	4	3	2	4	13	17,33
Ateş*	5	8	1	10	24	32
Titreme/Üşüme				3	3	4
Öksürük*	4	6		13	23	30,66
Baş dönmesi						
Ses kısıklığı		1		5	6	8
Geniz(boğaz) ve burunda yanma		1		1	2	2,66
Nefes darlığı*	2	2		1	5	6,66
Koku kaybı*		3		5	8	10,66
Tat kaybı*	1	2		6	9	12
Kas ağrısı		5	2	10	17	22,66
Sırt ağrısı				2	2	2,66
Eklem ağrısı*	2	5	2	14	23	30,66
Bel ağrısı			1		1	1,33
Yüksek ateş						
İshal		1		1	2	2,66
Göz yaşarması						
Burun akıntısı	2	1		1	4	5,33
Burun tıkanıklığı		2			2	2,66
Kalp çarpıntısı		1	1	1	2	2,66
Göğüs ağrısı						
Kusma		1			1	1,33
Allerji						
Şikayet yok		1		2	3	4
Göz kızarması						
Hapşıрма				2	2	2,66
Kulakta uğultu/Denge kaybı				1	1	1,33
Diz ağrısı		1		1	2	2,66
Bulantı	1				1	1,33
Boğazda kaşıntı/Kuruluk		1			1	1,33
Aritmi				1	1	1,33
Kulak ağrısı		1			1	
Toplam Şikayet	33	59	13	114	218	1,33

Tablo 4.19'da 2022 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirmede en çok görülen şikayet Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık ,boğaz ağrısı, baş ağrısı, ateş, öksürük ,nefes darlığı, koku ve tat kaybı,kas ağrısı ve eklem ağrısıdır. En çok şikayet Yaz ve Kış mevsimlerinde görülmüştür.

2020,2021 ve 2022 yıllarında en fazla COVID-19 şikayeti 2022 yılında olmuştur.2020,2021 ve 2022 yıllarında ortak şikayet Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık , baş ağrısı, ateş, öksürük ,nefes darlığı, koku ve tat kaybı, eklem ağrısıdır.

Tablo 4.20 Aşı dozuna göre COVID-19 enfeksiyonu geçirme oranları

	Sayı	%
2 doz alanlar	75 kişi	42,66
COVID-19 (+)	32 kişi	
3 doz alanlar	90 kişi	48,88
COVID-19 (+)	44 kişi	
4 doz alanlar	91 kişi	43,95
COVID-19 (+)	40 kişi	
5 doz alanlar	51 kişi	45,09
COVID-19 (+)	23 kişi	

Tablo 4.20.'de 307 sağlık çalışanında 2 doz alanlarda COVID-19 enfeksiyon oranı %42,66, 3 doz alanlarda enfeksiyon oranı %48,88, 4 doz alanlarda enfeksiyon oranı %43,95, 5 doz alanlarda enfeksiyon oranı %45,09'dır. Aşı dozu arttıkça enfeksiyon oranı azalmamıştır.

Tablo 4.21 Homolog ve Heterolog aşılama göre cinsiyet, yan etki,dağılımı

Toplam katılan 307	Toplam kişi	%	Toplam Yan Etki kişi	%
Homolog aşılama	105	34,2	57	54,28
Kadın	78	74,28	41	71,92
Erkek	27	25,71	16	28,07
Heterolog aşılama	202	65,79	152	75,24
Kadın	157	77,72	124	81,57
Erkek	45	22,27	28	18,42

Tablo 4.21.'de Çalışmaya katılan 307 sağlık çalışanında heterolog aşılama yan etki oranı %75,24, homolog aşılama %54,28'dir. Heterolog aşılama, homolog aşılama göre yan etki oranı daha fazladır. Kadınların %74,28 ve erkeklerin %25,71 homolog aşılama, Kadınların %77,72, erkeklerin %22,27 heterolog aşılama'dır.

5.TARTIŞMA

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu küresel halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunu doğrulamak için revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile nazofaringeal sürüntü numunelerinde, balgam numunelerinde veya bronkoalveolar lavaj numunelerinde SARS-CoV-2 RNA'nın pozitif tespiti için kullanılmıştır. (216)

DSÖ, COVID-19 salgınına kontrol altına almak için, tüm popülasyonu tam programda aşılmasını önermiştir. Tam olarak aşılanmış kişilerde, enfeksiyon ve hastalığın ortaya çıkmasını engellenmektedir ya da enfeksiyon yaşamı tehdit eden bulgular olmadan, hafif seyretmektedir. Aşıya rağmen enfeksiyonun potansiyel birincil nedeni, bağışıklıktan kaçan ve aşının etkinliğini azaltan yeni varyantların ortaya çıkmasıdır. Diğer bir potansiyel enfeksiyon sebebi, zaman veya diğer faktörler nedeniyle aşının veya hastalığın kendisinin sağladığı bağışıklığın azalmasıdır (215, 217)

Tanır ve ark. (215) Çalışmaya katılan 942 sağlık çalışanı inaktif ve mRNA aşılarından 1 yıl sonra koruyuculuk ve aşılama programı arasındaki ilişkiyi değerlendirildi. Aşının başlamasından itibaren (15 Şubat 2021) 199 kişi daha önce veya 1 yıl içinde 104 kişi COVID-19 ile enfekte olmuştur. Aşı tipine bakılmaksızın enfeksiyon oranları aşı dozunun sayılarıyla ters orantılı bulundu: 2 doz alanlarda enfeksiyon oranı %32,6, 3 doz alanlarda enfeksiyon oranı %16,0 , 4 doz alanlar %8,8, ve 5 doz alanlarda enfeksiyon oranı %4,0'dır. COVID-19 enfeksiyonundan korunmada aşı tipine bakılmadan üç doz alan kişilerin herhangi iki dozdan yaklaşık 3,67 kat, dört doz alan kişilerin 8 kat ve beş doz alan kişilerin 27,77 kat COVID-19 ile enfekte olmaktan korunduğu bulundu. Aşı dozu sayısı arttıkça enfeksiyon oranı düşmektedir. Çalışmamızda 307 sağlık çalışanında 2 doz alanlarda enfeksiyon oranı %42,66, 3 doz alanlarda enfeksiyon oranı %48,88, 4 doz alanlarda enfeksiyon oranı %43,95, 5 doz alanlarda enfeksiyon oranı %45,09'dır. Aşı dozu arttıkça enfeksiyon oranı azalmamıştır.

Demirhindi ve ark. (197) Çalışmaya katılan 235 sağlık çalışanları 3 kohorta ayrıldı. Kohort-I (CV/CV); Kohort-II (CV/CV/CV); ve Kohort-III (CV/CV/BNT) katılımcıları 1. 3. ve 6. aylarda anti-S-RBD-IgG antikor konsantrasyonları incelendi. 6. ayın sonunda Kohort-I katılımcılarının %16,7'sinde antikor saptanmadı ve antikor seviyeleri 3. aya göre %60 azalma gösterdi. Kohort-II'de 6. aydaki antikor konsantrasyonları 3. aya göre ortalama 5,13 kat Kohort-III'de ise 20,4 kat artış göstermiştir. Heterolog aşılama (CV ve BNT) uygulamasının,

homolog aşılama daha güçlü bir bağışıklık tepkisi ürettiği bulunmuştur. Çalışmamızda 3 doz Sinovac alanlarda 24. hafta sonunda medyan antikör düzeyi 59,9'dur. Antikör seviyeleri 12. haftadan (medyan antikör düzeyi 77,5), 24. haftaya (medyan antikör düzeyi 59,9) kadar medyan antikör düzeyi azalmıştır. 2 Sinovac 1 BioNTech alanlarda 12. haftadan (medyan antikör düzeyi 143,8), 24. haftaya (medyan antikör düzeyi 133,8) kadar medyan antikör düzeyi azalmıştır. Heterolog aşılama olanların anti-S-RBD-IgG medyanının homolog aşılama olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Mete ve ark (218) Çukurova Üniversitesi'nde yaptıkları bir çalışmada 28 gün arayla 3 µg'lık iki doz uygulanan inaktive SARS-CoV-2 aşısı alan 282 sağlık çalışanı üzerinde gerçekleştirilen çalışmada. İkinci dozdan sonra 28. günde, anti-S-RBD IgG ve total anti-spike ve anti-nükleokapsid IgM ve SARS-CoV-2'ye karşı IgG antikörleri, in vitro kemilüminesans immünoassay yöntemi kullanılarak tespit edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 39.06 ± 10.65 (en az=21, en çok=65) olup, %43.6 erkek, %56.4 kadındır. 28. günde, ikinci dozdan sonra serokonversiyon oranları total anti-spike ve anti-nükleokapsid IgG için %92,9, IgM için %15,2 ve anti-S-RBD IgG antikörleri COVID-19 geçirenlerde %98,2 olarak bulundu. Aşılamadan önce, yaş ve komorbiditenin immünojenite için önemli faktörler olduğu bulundu.

Lo sasso ve ark (219) İtalyada bir üniversite hastanesinde sağlık çalışanlarına yapılan bir çalışmada Toplam 2607 kişiyi şu şekilde üç gruba ayırıldı: Daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayan aşılanmış 2248 kişi, COVID-19'dan iyileşen 91 aşıli kişi ve aşılanmamış COVID-19 geçiren 268 kişidi. Aşılanan tüm deneklere 21 gün arayla iki doz Pfizer-BioNTech aşısı verildi. Bu geniş çalışmada, doğal enfeksiyon geçirmiş (aşılanmamış), aşılama (COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş) ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu iyileştikten sonra aşılama sonrasında anti S-RBD IgG düzeylerini değerlendirildi. Çalışmanın ana bulguları anti S-RBD IgG seviyeleri, daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren kişilerin , antikör seviyeleri, aşılanmış kişilerden önemli ölçüde daha düşüktü. Spesifik olarak, kadınlar en yüksek antikör seviyelerini gösterirken, daha yaşlı denekler en düşük seviyede idi.

Yaşlı bireylerde (60 yaş ve üzeri) toplam anti-SARS-CoV-2 RBD antikör seviyesinde kademeli bir azalma gözlemlenmiştir. Başlangıçta seronegatif olan daha yaşlı deneklerde bulunan daha düşük toplam SARS-CoV-2 RBD antikör yanıtı, bu spesifik popülasyonun enfeksiyona karşı daha az etkin korumaya sahip olabileceğini ve/veya daha agresif COVID-19 formları geliştirme riskinin daha da yüksek olabileceğini düşündürür. Bu nedenle , ikinci aşı dozunun ertelenmesi, hatta iptal edilmesi son derece tavsiye edilmez görünmektedir (220)

ABD’de bir hastanede yapılan çalışmada Pfizer-BioNTech aşısının uygulanmasında, ≥ 65 yaşınının üzerindeki tamamen aşılanmış bireylerde hastaneye yatışa karşı %94, kısmen aşılanmış bireylerde ise %64 etkili olduğu bulunmuştur(67)

Akar ve ark (221) yapmış oldukları çalışmada CoronaVac®(Sinovac, Çin) aşısının etkinliği , 18-64 yaş arası sağlık çalışanlarının birinci aşıdan 28 gün sonra %25’inde, ikinci aşıdan 28 gün sonra %97’sinde yeterli antikor yanıtı sağlamıştır. Antikor yanıtı, daha genç yaşlarda, kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve daha önce SARS-CoV-2 ile karşılaşanlarda önemli ölçüde daha yüksekti

Kara ve ark (222) yaptıkları çalışmada 0 ve 28.günlerde Coronovac aşısı ile aşılanan 282 sağlık çalışanı katıldı. İkinci aşı dozunun uygulanmasından sonra katılımcıların birinci ayda %98,2 ve üçüncü ayda %97,8 seropozitiflik görülmüştür.

Salvagno ve ark (220)Sağlık çalışanlarına yapılan bir çalışmada BioNTech aşısı uygulanan seronegatif sağlık çalışanlarının birinci aşıdan sonra %98,7 ve ikinci aşı dozundan sonra seropozitif oranı %100’e yükseldi.

Dünya çapında 152 bölgede yürütülen bir çalışmada 2 doz Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısı sonrasında aşının etkinliği %94.8’dir(67)

Yapılan bir çalışmaya katılan tüm kişiler, Huazhong Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tongji Tıp Fakültesi, Wuhan Union Hastanesi’nden alınmıştır. 331 hastanın SARS-CoV-2 IgG antikorunu tespit edip analiz edildi ve kadın hastalar erkek hastalara oranla SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra yüksek düzeyde IgG antikorı ürettiği bulundu. SARS-CoV-2 enfeksiyonu şiddetli durumunda kadın hastalarda IgG üretimi, COVID-19’un erken evresinde erkek hastalardan daha güçlü olduğu bulunmuştur.(223)Çalışmamızda kadınların IgG antikor düzeyi daha yüksek olsa da cinsiyete göre IgG dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Ibarrondo ve ark (224) yaptıkları bir çalışmada; hastalığı hafif atlatan kişilerde SARS-CoV-2’ye karşı hümmoral bağışıklığın uzun süreli olmadığını ve antikorların kısa sürede kaybolmaktadır.

Zhou ve ark(225) Bu çalışmadaki dinamik analiz sonucu, çoğu hastada IgG düzeylerinin, hastalık başlangıcından sonraki ikinci ayda 1 ila 2 hafta içinde hızla yarıya düştüğünü gösterdi. IgG düzeyleri <100 AU/mL olan bazı hastalarda da yarı yarıya hızlı bir azalma olmuştur.

Adana’da yapılan bir çalışmada 2 doz Sinovac(CoronaVac) aşısı uygulanmasından sonra, katılımcıların birinci ve üçüncü aylarda ölçülen antikor seviyelerinde %56,7’lik azalma saptanmıştır.(222)

67 katılımcıdan oluşan bir çalışmada katılımcılara uygulanan 2. Doz Sinovac aşısından 1 ay sonra %88,5'e oranında , 8 ay sonra %48,5 oranında seropozitiflik bulundu. 3.doz aşı uygulamasından 1 ay sonra bu oran %95,5'e yükseldi(226)

Çağlayan ve ark (227) 4 Mart 2021 ile 10 Eylül 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinin yaptığı çalışmaya toplam 548 sağlık çalışanı katılmıştır. Çalışmaya katılanlar COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiştir .Çalışmada 2 doz Sinovac(CoronaVac) aşısının uygulanmasından sonra Sinovac veya BioNTech rapel doz uygulanmasının ardında antikor düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir. Dördüncü aydaki antikor düzeyi birinci aydaki antikor düzeyi ile kıyaslandığında antikor düzeyleri %61 oranında azalmıştır.2 doz inaktif aşısı sonrasında 324 katılımcı 3. dozunu yaptırdı.Kan örnekleri alındı. Aşılama tarihi ile kan alımı arasındaki ortalama süre $50,2 \pm 10,8$ gündür. (medyan 51, min: 7, maks: 67) dördüncü aya kıyasla 3. doz BioNTech aşısı olanlarda 104,8 kat Sinovac(CoronaVac) aşısı olanlarda 8,7 kat artış olmuştur. Sinovac aşısına kıyasla BioNTech alıcılarında 14,2 kat artış tespit edilmiştir. Architect analiz cihazında SARS-CoV-2 IgG II QUANT (Abbott Diagnostics) testiyle anti-RBD IgG antikoruna açısından test edildi. Çalışmamızda Sinovac veya BioNTech rapel olarak uygulanmasının ardında antikor düzeyleri 100'ün üzerinde kalmıştır. 13-24 hafta da Sinovac(CoronaVac) aşısı olanlarda antikor düzeyi 59,9, BioNTech aşısı olanlarda 133,8'dir. BioNTech alıcıları Sinovac alıcılarına göre antikor düzeyi daha yüksektir.

Ankara eğitim ve araştırma hastanesinde yapılan bir çalışmada 2 doz Sinovac(CoronaVac) aşısı uygulanan gönüllü 492 sağlık çalışanlarının 166'sı erkek (%33.73), 326'sı kadın (%66,27) idi. 2 doz Sinovac(CoronaVac) aşısı uygulanan katılımcılara 0. ve 28. günlerde birinci doz aşı sonrası yan etki görülme oranı %31.3 iken 2.doz aşı sonrası yan etki görülme oranı %31,8 olarak saptandı.(228)

Ankara Şehir hastanesinin aşı polikliniğinde yapılan bir çalışmada toplam 1607 aşı dozu uygulandı. Aşı sonrası gelişen yan etki oranı Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısında %64.1, inaktif SARS-CoV-2 aşısında %24.6 olarak tespit edildi. Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısı, Sinovac aşısına göre 5.8 kat yan etki gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur.(229) Çalışmamızda Sinovac aşısından sonra görülen yan etki görülme oranı %21,09, BioNTech'de %58,67'dir.

Zhang ve ark(230) yaptıkları Sinovac(CoronaVac) faz 1\2 deneme çalışmasına katılan 24 katılımcı 18-59 yaş arasındaki erişkinlerde 3 µg'lık aşı sonrası 0-14. günde 7 kişide aşıya bağlı yan etki görülme oranı 29%,0-28. günde aşıya bağlı yan etki görülme oranı 13%; 6

µg'lık aşı uygulanan grupta 0-14. günde aşıya bağlı yan etki görülme oranı 38%,0-28. günde aşıya bağlı yan etki görülme oranı 17%,her iki aşılama programı için iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi

Xia ve ark(231) Sinovac(CoronaVac) aşısını deneme çalışmalarında enjeksiyondan sonraki 7 gün içinde, denemelerde görülen yan etki oranı 320 katılımcıda 48 (%15) olarak bildirildi.

Demirhindi ve ark (197) sağlık çalışanlarına yaptıkları çalışmada heterolog aşılama yan etki %97,5, homolog aşı grubunda %2,5'inin olduğu görüldü. Çalışmamızda heterolog aşılama yan etki oranı %75,24, homolog aşılama %54,28'dir. Kadınların %74,28 ve erkeklerin %25,71 homolog aşılama, Kadınların %77,72, erkeklerin %22,27 heterolog aşılama'dır.

Türkiyede Yalçın ve ark(232) yaptıkları bir çalışmaya katılan 791 gönüllü sağlık çalışanı Sinovac(CoronaVac) aşısının birinci doz uygulaması sonrası katılımcıların yaş dağılım aralığı 19-65, yaş ortalaması 34.4' tür. Yan etki görülenlerin % 38.1' erkek % 61.9' u kadındır.Katılımcılara yapılan aşı uygulaması sonrasında % 27.3' ünde hafif bölgesel veya genel yan etki bildirildi. En sık görülen yan etki, aşı bölgesinde gelişen ağrıdır (%18.0) Çalışmamızda Sinovac(CoronaVac) aşısı sonrası en sık görülen yan etki aşı kolunda ağrı %12,98'dir

Ankara'da bir hastanede yapılan çalışmada 2 doz inaktif coronavirüs aşısı uygulamasından sonra en yaygın görülen yan etki aşı yapılan bölgede ağrı olup 1. doz aşı sonrası %24,4, 2. doz aşı sonrası %18,3 oranında görülmüştür.En az yan etki ise baş dönmesi hissi şeklinde bilinç bulanıklığı olup %1.4 oranında saptanmıştır. Tüm semptomlar hafif ve orta düzeydedir.(228) Çalışmamızda Sinovac aşısı sonrası görülen en az yan etkiler Aşı kolu uyuşma, göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı, dilde uyuşma, yüzde uyuşma, olup %0,2 oranında bulundu.

Zhang ve ark (230) yaptığı inaktif coronavirüs aşısı çalışmasında yan etkilerin çoğunlukla hafif derecede olduğu ve 48 saat içinde düzeldiği belirtilmiştir. Sadece bir vakada ilk dozdan 48 saat sonra şiddetli ürtiker gelişmiş ve tedavi edilmiştir. Aynı kişide 2. dozdan sonra benzer reaksiyon saptanmamıştır. 0. ve 28. günde aşı uygulananlarda, her ikisinde de (3 µg ve 6 µg'lık) %13 oranında aşı kolunda ağrı bildirilmiştir. 0. ve 14. günde aşı uygulananlarda aşı kolunda ağrı %17 ve %21 (sırasıyla 3 µg ve 6 µg'lık) şeklinde bildirilmiştir. Çalışmamızda Sinovac aşısı sonrası ürtiker gelişmemiştir.

Wu ve ark (233)inaktif coronavirüs aşısı çalışmasında, 421 katılımcıda, aşılama sonrası 28 gün içinde, aşı sonrası gelişen en sık görülen yan etki aşı kolunda ağrı (%9)

olmuştur.. İkinci sıklıkta ise %3 oranında ateş olduğu bildirildi. Katılımcılar 48 saat içinde iyileşmiştir.İshal,kaşıntı daha az sıklıkla rastlanmıştır.Çalışmamızda Sinovac aşısı sonrası görülen en sık yan etki aşı kolunda ağrı %12,68'dir. İkinci ise Halsizlik olup %4,86'dır.

Xia ve ark(231) yaptıkları inaktif coronavirüs aşı çalışmasında en yaygın advers reaksiyon, aşı kolunda ağrı ve ateş. Hiçbir ciddi advers reaksiyon saptanmamıştır.Oluşan tüm yan etkiler hafif ve orta düzeydedir.Çalışmamızda Sinovac aşısı sonrası en sık yan etki aşı kolu ağrı ve halsizliktir.Ciddi yan etki görülmemiştir

Sağlık çalışanlarıyla 427 kişiye yapılan anket çalışmasında Sinovac aşısı sonrası 1. Dozda %23.8 ve 2. Dozda %12.8 oranında aşı kolunda ağrı bildirilmiştir En yaygın görülen sistemik yan etki yorgunluk olup , birinci dozdan sonra %18.2 ve ikinci dozdan sonra %10.3'tür.(234)

Sinovac aşısı uygulanan 516 sağlık personeli ile yapılan çalışmada en sık görülen yan etki aşı kol ağrısı (%55.8) olduğu, sonrasında baş ağrısı (%24.8), yorgunluk (%18.6) ve eklem ağrısı (%7.8) olduğu belirlenmiştir.(235) Çalışmamızda Sinovac sonrası görülen en sık yan etkiler aşı kolu ağrı (%12,68), halsizlik (%4,86), baş ağrısı (%4,05), yorgunluk (%2,63), sırt ağrısı (%2,02), eklem ağrısı (%1,82)'dir.

Yapılan bir anket çalışmasında, 396 katılımcının Sinovac(CoronaVac) aşısı sonrası gelişen yan etkilerin büyük oranda ilk 24 saat içinde meydana gelmiştir. Katılımcılarda oluşan en sık görülen yan etkiler %30,0 ile aşı kolunda ağrı-uyuşma, %25,0 ile halsizlik, %19,6 ile yorgunluk ve %19,6 ile baş ağrısı olarak sonuçlandı. Sinovac(CoronaVac) aşısı sonrasında meydana gelen yan etkilerin hafif ve orta düzeydedir. Sinovac(CoronaVac) aşısının kişilere uygulanabileceği öngörülmüştür.(236) Çalışmamızda Sinovac aşısı sonrası yan etkilerin çoğu ilk 48 saat içinde meydana geldi.

Polack ve ark (237)yaptıkları çalışmada toplam 43.548 katılımcı'dan 43.448'ne aşı uygulandı. Bunlardan 21.720'si Pfizer-BioNTech(BNT162b2) ve 21,728 with placebo yapıldı. Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşının en yaygın yan etkisi enjeksiyon bölgesinde kısa süreli, hafif ila orta derecede aşı kolu ağrı, yorgunluk ve baş ağrısı görüldü. Çalışmamızda Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısı sonrası görülen en sık yan etkiler aşı kolu ağrı, halsizlik, ateş/titrete, aşı yeri ağrı, baş ağrısı, yorgunluk, eklem ve kas ağrısı'dır.

Yapılan bir çalışmada Pfizer-BioNTech(BNT162b2) iki doz aşidan sonra en sık görülen advers reaksiyonlar , yorgunluk ve baş ağrısıdır. İkinci doz aşidan sonra, gençlerde(16 yaşında olanlar) %59 yorgunluk ve %52 baş ağrısı olmuştur; ileri yaş katılımcılarda (16 yaşından büyük olanlar) %51 yorgunluk ve %39 baş ağrısı olmuştur. (237)

Çalışmamızda Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısı sonrası görülen en sık yan etkiler aşı kolu ağrı (%45,2), halsizlik (%15,12), ateş/titre (%11,07), aşı yeri ağrı (%10,7), baş ağrısı (%8,67), yorgunluk (%8,67), eklem ağrısı (%7,74), ve kas ağrısı (%4,24)'tür.

Amerika Birleşik Devletlerinde aşı yan etki bildirim sistemine bildirilen 1.893.360 Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısının uygulanmasından sonra 21 anafilaksi vakasının yanı sıra daha az şiddetli anafilaksi dışı vakalar tespit edildi. Anafilaksi vakasının %86 semptomları aşılamadan sonraki 30 dakika içinde başlamıştır ve anafilaksisi olan çoğu kişinin (%81) alerji yada alerjik reaksiyon öyküsü vardır(238) Çalışmamızda BioNTech aşısı sonrası anafilaksi vakası tespit edilmemiştir.

Wu ve ark(233) Sinovac(CoronaVac) aşısı sonrası tüm yan etkilerin şiddeti hafif yada orta şiddete olmuştur. Yan etkilerin çoğu aşılamadan sonraki 7 gün içinde özellikle ilk 48 saat içinde görülmüştür. Çalışmamızda Sinovac(CoronaVac) aşısı sonrası görülen yan etkilerin tümü aşılama sonrasında 2 gün içinde en sık 1-2 saat içerisinde görülmüştür

Ankarada bir hastanenin çalışmasında yapılan inaktif coronavirüs aşı çalışmasında yan etkilerin süresi 1-3 gün arasında olup, en sık yan etki özellikle ilk 24 saat içinde görülmüştür.(228)

Zhang ve ark(230) Sinovac(CoronaVac) aşısı çalışmasında görülen yan etkilerin çoğu hafif şiddetteydi.Kişilerin 48 saat içinde düzeldiği bildirildi.

Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısı sonrası genel olarak, yan etkiler hafif-orta şiddette olup 1-2 gün içerisinde iyileşme göstermektedir.(67) Çalışmamızda Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısı sonrası yan etkilerin çoğu aşılamadan sonraki 2 gün içinde özellikle ilk 1-2 saat ve 5-6 saat içinde görülmüştür

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinin yaptığı çalışmaya toplam 548 sağlık çalışanı katılmıştır. 1 Temmuz 2021'de Türkiye'de Sağlık Bakanlığı, sağlık çalışanları için Sinovac(CoronaVac) veya Pfizer-BioNTech(BNT162b2) ile üçüncü doz aşılamaı uygulamaya başladı.2 doz Sinovac aşısı sonrasında yaklaşık 5 ay sonra homolog/heterolog rapel dozlar uygulanmıştır. Çalışmaya toplam 548 sağlık çalışanı katıldı. İki doz Sinovac aşısı ile seropozitiflik oranı yüksek olmasına rağmen, kronik hastalık olanlarda daha düşük antikor yanıtına neden olmuştur ve 3 ay içerisinde antikor seviyelerinde belirgin düşüş olmuştur. 2 doz inaktif aşıdan sonra en erken 4,5 ay sonra uygulanan homolog ve heterolog rapel dozlarda antikor düzeylerinde artış saptanmıştır.Fakat Pfizer-BioNTech(BNT162b2) ile heterolog rapel doz, Sinovac(CoronaVac) ile homolog rapel doza kıyasla antikor yanıtında belirgin bir artış olmuştur. Katılımcıların %82,7'si Pfizer-BioNTech(BNT162b2)'i tercih ederken, %7,7'si Sinovac(CoronaVac)'ı tercih etmiş ve %9,6'sı rapel doz almadığı

saptanmıştır.(227) Çalışmamızda kronik hastalığı olanlarda düşük antikor yanıtına sebep olmamıştır. Katılımcıların 3 ay'dan sonra antikor seviyelerinde düşüş olmuştur. Heterolog aşılama olanların anti-S-RBD-IgG medyanının homolog aşılama olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Homolog-S tercih eden %12,7, Homolog-B %21,5 tercih etmiştir. Heterolog tercih eden %65,8'dir.

Yavuz ve ark(239) yaptığı bir çalışmada 136 sağlık çalışanından 103'ü (%75,73) Pfizer-BioNTech(BNT162b2) aşısını ve 33'ü (%24,26) üçüncü rapel doz olarak Sinovac(CoronaVac) 'ı tercih ettiği görülmüştür. Çalışmamızda Homolog-S tercih eden %12,7, Homolog-B %21,5'dir.

Duyarlılık ne kadar yüksek ise , yanlış negatif sonuçlar o kadar az olmaktadır. Özgüllük, ne kadar yüksek ise, yanlış pozitif sonuçlar o kadar az olmaktadır.(154)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvar Kan Alma Birimine ilk örnek (2 Aralık 2021) , İkinci (20 Nisan 2022) ve üçüncü (28 Eylül 2022) kan veren hastane çalışanlarında çalışmaya katılmayı kabul eden sağlık çalışanlarından oluşan bir antikor çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçları;

Kadınların anti-S-RBD-IgG medyanı daha yüksek olsa da cinsiyete göre anti-S-RBD-IgG dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0,096$).

Yaş gruplarına göre anti-S-RBD-IgG dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,740$).

Cinsiyet,yaş komorbiti’de antikor düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır

COVID-19 geçirme oranı 40 ile 49 yaş grubunda daha yüksektir.

Sağlık çalışanlarının %12,7’si SSS, %21,8’i BBB, %19,5’i SSB, %29,3’ü SSBB ve %16,6’sı SSBBB aşısı olmuştur.

SSS aşı durumunda anti-S-RBD-IgG medyanının diğer aşı durumlarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. BBB, SSB, SSBB ve SSBBB aşı durumlarının ise anti-S-RBD-IgG medyanları benzerdir

Sağlık çalışanlarının %34,2’si homolog %65,8’si heterolog aşılama olmuştur

Heterolog aşılama olanların anti-S-RBD-IgG medyanının homolog aşılama olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının aşı öncesi dönem ile birlikte, çalışma süresince %53,7’si kovid enfeksiyonu geçirmemiştir. %41,0’ı bir kez, %5,2’si iki kez kovid enfeksiyonu geçirmiştir.

Aşı sonrası geçen süreye göre ≤ 12 hafta ve 13-24 hafta olanların anti-S-RBD-IgG medyanının 25-48 hafta ve 49+ hafta olanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Ancak 48 haftadan sonraki antikor medyan ve ortalamasının da düşük olmayıp 95,6 ile 97,8 seviyesindedir.

Aşı durumu SSS olanların aşı sonrası geçen süreye göre anti-S-RBD-IgG medyanı farklılık göstermemiştir. Stabil kalmıştır.

Aşı durumu BBB olanların anti-S-RBD-IgG medyanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,002$).Süre ile orantılı olarak azalmıştır.

49+ haftada homolog aşılama iki grubunda antikor ortalamaları birbirine daha yakın seviyelere gelmiştir.SSS antikor medyanı73,0, BBB antikor medyanı 83,4’tür

Oysa ≤ 12 hafta, 13-24 hafta ve 25-48 hafta da homolog BBB aşılarda antikor seviyeleri 100'ün kalarak, homolog SSS aşılama göre daha çok antikor oluşumuna sebep olmuştur

Aşı sonrası geçen süreye göre heterolog aşılama ≤ 12 hafta ve 13-24 hafta da oluşan antikorlar SSB grubunda, SSBB ve SSBBB grubundan daha yüksek çıkmıştır.

Homolog aşılama SSB grubunda antikor medyanı takip edilme süreleri boyunca 100'ün üzerinde kalmıştır.

SSBB ve SSBBB ise 48 haftaya kadar 100'ün üzerinde kalmıştır.

Aşı dozuna göre antikor medyanı farklılık göstermemiştir. Antikor düzeyleri medyanı 100'ün üzerinde tespit edilmiştir.

Kronik hastalık durumuna göre anti-S-RBD-IgG medyanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,598$).

Sinovac aşısı yaptıranların %21,09'da, BioNTech aşısı olan % 58,67'de yan etki görülmüştür

Sinovac aşısında en sık görülen yan etkiler sırasıyla aşı kolu-ağrı(%12,98), halsizlik(%4,86) ve baş ağrısı(%4,05), sırt ağrısı(%2,02) ve eklem ağrısı(%1,82)

BioNTech aşısında en sık görülen yan etkiler aşı kolu-ağrı(%45,2), aşı yeri ağrısı(%10,7), yorgunluk(%8,67), halsizlik (%15,12), ateş/titremdir(%11,07), baş ağrısı(%8,67), kas ağrısı(%4,24), eklem ağrısı(%7,74)'tür.

Aşı dozu sayısı arttıkça kovid enfeksiyonu geçirme oranı azalmamıştır. Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının kovid enfeksiyonu geçirenlerden yatarak tedavi edilmesine gerek duyulmamıştır

Aşılar kişilerin yaşamını tehdit eden ağır kovid enfeksiyonu geçirmelerini önlemiştir.

Aşı öncesi 45 kişi COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde görülen en sık bulgular Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık (%28,88), Baş ağrısı(%17,77), Öksürük(%22,22), Nefes darlığı(%24,44), Koku kaybı(24,44), Tat kaybı(%22,22), Eklem ağrısı(26,66)'dır

Aşı sonrası 105 kişi bir kez COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde görülen en sık bulgular Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık (%39,04), Baş ağrısı(%16,19), Boğaz ağrısı(%34,28), Öksürük(%21,90), Nefes darlığı(%10,47), Koku kaybı(%14,28), Tat kaybı(%12,38), Eklem ağrısı(%33,33) ve Kas ağrısı(%18,09)'dur

Aşı sonrası 8 kişi iki kez COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde görülen en sık bulgular Halsizlik/Yorgunluk/Kırgınlık(%50), Boğaz ağrısı(%25), Öksürük(%62,5), Nefes

darlığı(%12,5), Koku kaybı(%50), Tat kaybı(%50), Eklem ağrısı(%25) ve Kas ağrısı(%25)'dir

Çalışmanın sonucuna dayanarak aşağıdaki öneriler şunlardır;

Çalışmaya dahil edilen Sinovac,BioNTech,AstraZeneca aşılarının yan etkileri ciddi olmayıp kişilere güvenle uygulanması

Aşıdan belli bir süre sonra kişilerde antikor düzeyleri azalma gösterdiğinde rapel doz aşının yaptırılması önerilir.

Kişilere heterolog aşılama önerilir

Heterolog aşılama yılda en az bir kez önerilir.



7. EKLER

EK 1: Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hasta Grubu)

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı Çalışanları

(Çalışmanın Adı)

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanları arasında Sars CoV2 enfeksiyonu, aşılama, antikor düzeylerinin araştırılması.

(Hekimin Açıklaması)

Dünyada 15 Ocak 2021 tarihi itibarıyla 364102 sağlık çalışanı şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olmuş ve 1253'ü ölümle sonuçlanmıştır. Pandemi ile mücadelenin ön saflarında hizmet veren sağlık çalışanları yüksek risk grubundadır. Ülkemizde sağlık çalışanları ile ilgili koronavirüs-2019 (COVID-19) verileri kısıtlıdır. Bu çalışmada, sağlık çalışanlarının anti-SARS-CoV-2 IgG seroprevalansının araştırılması, çalışırken karşılaştıkları risklerin değerlendirilmesi ve bunların antikor pozitifliği ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Katılımcı İle Görüşen Hekim (AD/SOYAD/ İMZA/TEL)

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH:

AD-SOYADI:

ADRES:

TEL:

İMZA:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

İmza:

Adres:

Tel:

EK 2: Anket Formu

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ BALCALI HASTANESİ MERKEZ LABORATUVARI
ÇALIŞANLARINDA**

SARS-COV-2 ENFEKSİYONU, AŞILAMA VE ANTİKOR DÜZEYLERİNİN İZLENMESİ

Ad/Soyad:

Anket Tarihi: Aralık 2021

TC kimlik no:

Tel:

1) YAŞ:

2) CİNSİYET: 1- Erkek 2- Kadın

3) GÖREV YERİ: 1- Doktor 2- Hemşire 3- Tıbbi teknisyen 4- Örnek kabul elemanı 5- Sterilizasyon ve hijyen 6-Sekreter 7-Diğer.....

4) ÇALIŞILAN BİRİM: 1-PCR 2-Mikrobiyoloji 3-Biyokimya 4-İmmunoloji-Seroloji 5- Kan alma 6-Örnek kabul 7- Sterilizasyon-Hijyen 8-Tbc 9-Kan Merkezi 9-Patoloji

5) KRONİK HASTALIK DURUMU : 1- Kronik hastalığım yok 2-Hipertansiyon 3-Diabet 4-Kalp 5-Kronik Akciğer 6-Kanser 7- İmmüsupressif tedavi 8- Kronik Karaciğer 9- Kronik böbrek 10- Diğer.....

6) Pandemi sırasında laboratuvarıda KORUYUCU EKİPMANLARA ULAŞMA sorunu oldu mu?

1-Evet 2-Hayır 3-Kısmen (.....)

7) Laboratuvarıda HANGİ KORUYUCU EKİPMANLAR sağlandı?

1-Maske 2-Bariyer 3- Eldiven 4- Gözlük 5-Hepsi

8) Laboratuvar çalışmalarında KORUYUCU EKİPMANLARI sürekli ve düzenli olarak kullandınız mı?

1-Evet 2-Hayır 3-Kısmen (.....)

9) MASKE KULLANIMI sırasında sorun yaşadınız mı? 1-Sorun yaşamadım

2 -Nefes Alma Zorluğu 3- Kulak Ağrısı 4- Allerji 5- Diğer.....

10) Pandemi sırasında laboratuvarıda ESNEK ÇALIŞMA yaptınız mı? 1-Evet 2-Hayır

11) COVID-19 enfeksiyonu geçirdiniz mi? 1- Hayır (CEVAP HAYIR İSE 26. SORUDAN

DEVAM EDİNİZ)

2- Evet (Tarih.....gün / ay / yıl)

12) COVID-19 enfeksiyonunuz PCR TESTİ ile doğrulanmış mıydı?

1-PCR (+) 2- PCR (-) 3- PCR yapılmadı

13) COVID-19 enfeksiyonu hangi şikayetlerle başladı?

1) Öksürük 2) Ateş 3) İshal 4) Nefes Almada Zorluk 5) Kalp Çarpıntısı 6) Bulantı 7) Kusma 8) Koku kaybı 9) Tat duyusu kaybı 10) Diğer.....

14) Geçirilen enfeksiyon sürecinde hastalığın seyri nasıldı?

1)Ayaktan/evde 2)Servis yatışı 3)Yoğunbakım ünitesinde yatış 4)Diğer.....

15) COVID-19 enfeksiyonunuzun BULAŞI İÇİN MUHTEMEL KAYNAK /ORTAM hangisi olabilir?

1) Laboratuvar ortamı 2) Hastane ortamı 3) Aile içi 4) Toplu taşıma 5) Kalabalık toplantılar (cenaze töreni, düğün) 6) Sosyalleşilen arkadaşlar 7) Diğer.....

16) COVID-19 enfeksiyonu geçirirken AŞI DURUMUNUZ nasıldı?

1) AŞISIZ 2) Tek doz Sinovac 3) İki doz Sinovac 4) Üç doz Sinovac 5) Tek doz Biontech 6) İki doz Biontech 7) Üç doz Biontech

17) Başka bir kişiye SİZDEN BULAŞ OLDU MU ? 1) Hayır 2) Evet

18) Sizden bulaş olan kişinin COVID)19 HASTALIK SEYRİ NASILDI?

1) Ayaktan/evde 2) Servis yatışı 3) Yoğunbakım ünitesinde yatış 4) Diğer.....

19) Sizden BULAŞ OLAN KİŞİNİN AŞI DURUMU nasıldı?

1) AŞISIZ 2) Tek doz SINOVAÇ 3) İki doz SINOVAÇ 4) Üç doz SINOVAÇ 5) Tek doz BIONTECH 6) İki doz BIONTECH 7) Üç doz BIONTECH

20) Pandemide COVID-19 enfeksiyonunu İKİNCİ KEZ GEÇİRDİNİZ Mİ?...

1- Hayır 2- Evet (Tarih.....gün / ay / yıl)

21) COVID-19 enfeksiyonu PCR TESTİ ile doğrulanmış mıydı?

1) PCR (+) 2) PCR (-) 3) PCR yapılmadı

22) COVID-19 enfeksiyonu hangi şikayetlerle başladı?

1) Öksürük 2) Ateş 3) İshal 4) Nefes Almada Zorluk 5) Kalp Çarpıntısı 6) Bulantı 7) Kusma 8) Koku kaybı 9) Tat duyusu kaybı 10) Diğer.....

23) Geçirilen enfeksiyon sürecinde HASTALIĞIN SEYRİ nasıldı?

1) Ayaktan/evde 2) Servis yatışı 3) Yoğunbakım ünitesinde yatış 4) Diğer.....

24) COVID-19 enfeksiyonunuzun BULAŞI İÇİN MUHTEMEL KAYNAK /ORTAM hangisi olabilir?

1- Laboratuvar ortamı 2- Hastane ortamı 3- Aile içi 4- Toplu taşıma 5- Kalabalık toplantılar (cenaze töreni, düğün) 6- Sosyalleşilen arkadaşlar 7- Diğer.....

25) İKİNCİ KEZ COVID-19 enfeksiyonu geçirirken AŞI DURUMUNUZ nasıldı?

1) AŞISIZ 2) Tek doz SINOVAÇ 3) İki doz SINOVAÇ 4) Üç doz SINOVAÇ 5) Tek doz BIONTECH 6) İki doz BIONTECH 7) Üç doz BIONTECH

26) PCR ile ispatlanmış ya da klinik olarak tanı konmuş COVID-19 enfeksiyonu geçirmediğiniz halde, COVID-19 ENFEKSİYONUNU DÜŞÜNDÜRECEK ŞİKAYETLERİNİZ oldu mu?

1) HAYIR 2) Öksürük 3) Boğaz Ağrısı 4) Halsizlik 5) Ateş 6) İshal 7) Bulantı 8) Kusma 9) Koku kaybı 10) Tat kaybı 11) Burun akıntısı 12) Diğer.....

27) COVID-19 aşısı, KAÇ DOZ yaptırdınız ?

1) Bir doz 2) İki doz 3) Üç doz 4) Dört doz 5) Beş doz 6) Altıncı doz 7) AŞISIZ 8) Diğer.....

28) SİNOVAC (inaktif) aşısını KAÇ DOZ yaptırdınız?

1) Bir doz 2) İki doz 3) Üç doz 4) Dört doz 5) YAPTIRMADIM

29) BİONTECH (mRNA) aşısını KAÇ DOZ yaptırdınız?

1)Bir doz 2)İki doz 3)Üç doz 4) Dört doz 5)YAPTIRMADIM

30) COVID-19 enfeksiyonunu NE ZAMAN (AŞI öncesi / AŞI sonrası) geçirdiniz?

1) Birinci aşı sonrası 2) İkinci aşı sonrası 3) Üçüncü aşı sonrası
4) Dördüncü aşı sonrası 5)Beşinci aşı sonrası 6)Altıncı aşı sonrası
6) AŞIDAN ÖNCE 7)COVID -19 enfeksiyonu geçirmedi

31) COVID-19 enfeksiyonu TEMASLISI oldunuz mu? 1)Evet 2)Hayır

32) TEMASLI olduğunuzda, bulaş için kaynak /ortam hangisiydi?

1) Laboratuvar ortamı 2) Hastane ortamı 3)Aile içi 4) Toplu taşıma 5) Kalabalık toplantılar
(cenaze töreni, düğün) 6) Sosyalleşilen arkadaşlar 7) Diğer.....

33) SİNOVAC AŞISI sonrası aşıya bağlı YAN ETKİ gelişti mi ? 1)SİNOVAC yaptırmadım.

2)HAYIR

*2)EVET 1. Dozda 2. Dozda 3. Dozda 4.Dozda 5. Dozda 6. Dozda

34) BİONTECH AŞISI sonrası aşıya bağlı YAN ETKİ gelişti mi ? 1)BİONTECH yaptırmadım.

2)HAYIR

*2)EVET 1. Dozda 2. Dozda 3. Dozda 4.Dozda 5. Dozda 6. Dozda

(AŞI SONRASI GELİŞEN YAN ETKİLERİ ARKA SAYFADAKİ ÇİZELGEDE İŞARETLEYİNİZ.)
KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ.

ANKET YAPANIN ADI/SOYADI:

AŞI YAN ETKİ TAKİP ÇİZELGESİ

SİNOVAC	-					
BİONTECH						
AŞI TARİHİ GÜN / AY / YIL						
AŞI DOZU	1.DOZ	2. DOZ	3. DOZ	4. DOZ	5. DOZ	6. DOZ
YAN ETKİ ZAMANI DK / SAAT / GÜN						
YAN ETKİ GÖRÜLMEDİ						
AŞI YERİ-KIZARIKLİK						
AŞI YERİ-AĞRI						
AŞI YERİ-ŞİŞLİK						
AŞI YERİ-KAŞINTI						
AŞI YERİ-HİPOESTEZİ						
AŞI YERİ- SERTLİK						
AŞI KOLU-UYUŞMA						
AŞI KOLU-AĞRI						
HALSİZLİK						
YORGUNLUK						
ATEŞ / TITREME						
GÖĞÜS AĞRISI						
İSHAL						
BULANTI						
KUSMA						

BAŞ AĞRISI						
SERSEMLİK						
BAŞ DÖNMESİ						
KAS AĞRISI						
SIRT AĞRISI						
EKLEM AĞRISI						
ÖKSÜRÜK						
BOĞAZ AĞRISI						
NEFES DARLIĞI						
PAPÜL-AŞI YERİ/VÜCUT						
ABDOMİNAL AĞRI						
İŞTAHSIZLIK						
ÇARPINTI						
KOKU KAYBI						
TAT KAYBI						
CİLTTE DÖKÜNTÜ						
DİLDE UYUŞMA						
BAYILMA BELİRTİSİ						
TANSİYON						
YÜKSELMESİ						
TANSİYON DÜŞMESİ						
ALLERJİ-ÜRTİKER						
ANAFLAKSİ						
ANAFLAKTOİD REAKSİYON						
NÖROLOJİK KOMPLİKASYON						

EK 3: T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu Onayı

Bilimsel Araştırma Başvurusu Gelen Kutusu x



Bilimsel Araştırma Başvurusu <portal@saglik.gov.tr>

22 Eki 2021 22:35



Alıcı: ben ▼

Sayın İlgili,

Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru incelenmiştir.

Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun olarak değerlendirilmiştir. Araştırmanızın gerektirdiği diğer tüm süreçlerin (etik kurul, etik komisyon, faz çalışması, diğer izinler vb.) tamamlanması konusunda araştırmacı/lar sorumludur.

Açıklama :

Form Adı : ÇİĞDEM DEMİREL-2021-10-19T09_31_09

Başvuru Formu için [tıklayınız](#).

Başvuru Formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz.

İlginiz ve katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Not: Bu ileti Bilimsel Araştırmanızın Değerlendirilmesinin tamamlanması nedeniyle sistem tarafından otomatik gönderilmiştir. Lütfen bu iletiyi cevaplamayınız.

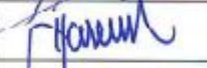
EK 4: Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
115		1 Ekim 2021

KARAR NO 18— Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Filiz Kibar yönetiminde,

Çiğdem Demirel tarafından yürütülmesi öngörülen "Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı Çalışanları Arasında Sars-CoV-2 Enfeksiyonu, Aşılama, Antikor Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı yüksek lisans tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Cürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Zehra Hatipoğlu Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doktor Öğretim Üyesi Yasemin Saygıdeğer Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av Simay Sönmezates Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.KAYNAKLAR

1. SEMEN Z, EKİCİ S, MALAS B. COVID-19 İÇİN MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİNE GENEL BAKIŞ. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni. 2020;11(2):72-9.
2. Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. Sci China Life Sci. 2022;65(2):280-94.
3. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi. 2020(1):62-79.
4. https://tr.wikipedia.org/wiki/Türkiye%27de_COVID-19_pandemisi [Internet].
5. Demirci M, Ünlü Ö, Yiğın A, Zeyrek FY. SARS-CoV-2 Patogenezi ve Covid-19'da İmmun Yanıt. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(4):183-91.
6. Polat C. Covid-19 pandemisi: genel bir bakış. ANKEM Dergisi. 2020;34(1):25-31.
7. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Infect Genet Evol. 2020;85:104502.
8. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Int J Mol Sci. 2022;23(3).
9. Marei HE, Althani A, Afifi N, Pozzoli G, Caceci T, Angelini F, et al. Pandemic COVID-19 caused by SARS-CoV-2: genetic structure, vaccination, and therapeutic approaches. Mol Biol Rep. 2021;48(9):6513-24.
10. Wu J, Deng W, Li S, Yang X. Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV. Cell Mol Life Sci. 2021;78(2):531-44.
11. Tekol SD. SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. Southern Clinics of Istanbul Eurasia. 2020.
12. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect. 2021;54(2):159-63.
13. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. Nat Rev Microbiol. 2021;19(11):685-700.
14. Erensoy S. COVID-19 pandemisinde SARS-CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. Mikrobiyol Bul. 2020;54(3):497-509.
15. Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. Genomics. 2021;113(1):1221-32.
16. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F, Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(5):601-21.
17. Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, Ngoepe M, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin (ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. Bioscience reports. 2021;41(8):BSR20210611.
18. Togay A, Yılmaz N. SARS-CoV-2'nin Laboratuvar Tanısı. Tepecik Egit Arast Hast Dergisi. 2020;30:70-5.
19. Bhat EA, Khan J, Sajjad N, Ali A, Aldakeel FM, Mateen A, et al. SARS-CoV-2: Insight in genome structure, pathogenesis and viral receptor binding analysis - An updated review. Int Immunopharmacol. 2021;95:107493.

20. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells*. 2021;10(4).
21. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert review of anti-infective therapy*. 2020;18(12):1201-11.
22. <https://www.drozdogan.com/yeni-koronavirus-sars-cov-2-nasil-bulasir-ve-hastalik-yapar-son-bilimsel-gelismeler/> [Internet]. 2020.
23. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-86.
24. Kruse H, Kirkemo AM, Handeland K. Wildlife as source of zoonotic infections. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2067-72.
25. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-22.
26. Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, Feldmann H, Morens DM. The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:387-418.
27. Wong MC, Cregeen SJJ, Ajami NJ, Petrosino JF. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *BioRxiv*. 2020.
28. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42.
29. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 2021;18(3):754-71.
30. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
31. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.
32. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2431-41.
33. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):729-34.
34. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
35. Krueger A, Gunn JKL, Watson J, Smith AE, Lincoln R, Huston SL, et al. Characteristics and Outcomes of Contacts of COVID-19 Patients Monitored Using an Automated Symptom Monitoring Tool - Maine, May-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(31):1026-30.
36. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65.
37. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29.
38. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(1):38-47.
39. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

40. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020;80(4):401-6.
41. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-64.
42. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama.* 2020;323(16):1574-81.
43. Gargaglioni LH, Marques DA. Let's talk about sex in the context of COVID-19. *J Appl Physiol* (1985). 2020;128(6):1533-8.
44. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e20.
45. Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, Shaltout HA, Diz DI. Update on the Angiotensin converting enzyme 2-Angiotensin (1-7)-MAS receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;4:201.
46. Dalpiaz PL, Lamas AZ, Caliman IF, Ribeiro RF, Jr., Abreu GR, Moyses MR, et al. Sex Hormones Promote Opposite Effects on ACE and ACE2 Activity, Hypertrophy and Cardiac Contractility in Spontaneously Hypertensive Rats. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127515.
47. Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, et al. Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17 β -oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biol Sex Differ.* 2010;1(1):6.
48. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, Cleland JGF, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810-7.
49. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens.* 2012;30(2):375-83.
50. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8.
51. Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, Giordani L, Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):198-204.
52. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):737-44.
53. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(1):9-15.
54. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-38.
55. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1557-9.
56. Walter LA, McGregor AJ. Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020;21(3):507-9.
57. Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography Soc Biol.* 2015;61(1):1-17.

58. Bielicki JA, Duval X, Gobat N, Goossens H, Koopmans M, Tacconelli E, et al. Monitoring approaches for health-care workers during the COVID-19 pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):e261-e7.
59. Chigwedere OC, Sadath A, Kabir Z, Arensman E. The Impact of Epidemics and Pandemics on the Mental Health of Healthcare Workers: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13).
60. Luo H, Tang Q-l, Shang Y-x, Liang S-b, Yang M, Robinson N, et al. Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chinese journal of integrative medicine.* 2020;26(4):243-50.
61. YILDIRIM M, ÇETİN M. Bir Salgın Örneği Olarak Covid-19 Salgını ve Bunun Riskli Popülasyonda Yer Alan Sağlık Çalışanları Üzerine Etkileri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020;9(2):121-6.
62. De Ceukelaire W, Bodini C. We need strong public health care to contain the global corona pandemic. *International Journal of Health Services.* 2020;50(3):276-7.
63. Güner R, Hasanoğlu I, Aktaş F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Türk J Med Sci.* 2020;50(Si-1):571-7.
64. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/alinankaralar.htm>. 2020. [Internet].
65. Şirin H, Özkan S. Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 Epidemiyolojisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi.* 2020;28:6-13.
66. YILDIRIM BAŞ F. PANDEMİDE AŞILAMANIN ÖNEMİ VE COVID-19 AŞILAMA ÇALIŞMALARI. *Medical Journal of Suleyman Demirel University.* 2021;28.
67. GÜRBÜZ S, AYDIN S, ÇÖL M. COVID-19 Aşı Çalışmaları ve Uygulamaları. YENİ KORONAVİRÜS PANDEMİSİ SÜRECİNDE TÜRKİYE’DE COVID-19 AŞILAMASI VE BAĞIŞIKLAMA HİZMETLERİNİN DURUMU. 2021:45.
68. https://tr.wikipedia.org/wiki/Türkiye%27de_COVID-19_aşılması [Internet].
69. <https://tr.euronews.com/2021/06/22/hangi-ulkede-kac-kisiye-covid-19-as-s-yap-ld> [Internet].
70. <https://covid19.saglik.gov.tr/> [Internet]. 13.02.2024.
71. Yen M-Y, Lin Y-E, Lee C-H, Ho M-S, Huang F-Y, Chang S-C, et al. Taiwan's traffic control bundle and the elimination of nosocomial severe acute respiratory syndrome among healthcare workers. *Journal of Hospital Infection.* 2011;77(4):332-7.
72. Yen M-Y, Schwartz J, Wu J-SJ, Hsueh P-R. Controlling Middle East respiratory syndrome: lessons learned from severe acute respiratory syndrome. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;61(11):1761-2.
73. PALA SÇ, METİNTAS S. COVID-19 PANDEMİSİNDE SAĞLIK ÇALIŞANLARI. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.* 2020;5:156-68.
74. Atkinson P, French J, Lang E, McColl T, Mazurik L. Just the facts: protecting frontline clinicians during the COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Emergency Medicine.* 2020;22(4):435-9.
75. Organization WH. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: rights, roles and responsibilities of health workers, including key considerations for occupational safety and health. 2020.
76. Ali S, Noreen S, Farooq I, Bugshan A, Vohra F. Risk Assessment of Healthcare Workers at the Frontline against COVID-19. *Pak J Med Sci.* 2020;36(Covid19-s4):S99-s103.
77. Imai T, Takahashi K, Todoroki M, Kunishima H, Hoshuyama T, Ide R, et al. Perception in relation to a potential influenza pandemic among healthcare workers in Japan: implications for preparedness. *J Occup Health.* 2008;50(1):13-23.
78. Selgelid MJ. Pandethics. *Public Health.* 2009;123(3):255-9.

79. Erdoğan A, Hocaoglu Ç. Enfeksiyon hastalıklarının ve pandeminin psikiyatrik yönü: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2020;23(1):72-80.
80. Huber SJ, Wynia MK. When pestilence prevails...physician responsibilities in epidemics. *Am J Bioeth*. 2004;4(1):W5-11.
81. Abuhanoğlu H, Teke A, Demir C, Çelen Ö, Karadağ M, Cankul İH. Tabiplerin tıbbi işlemler sırasında maliyet-etkililik ile ilgili tutum ve davranışlarına ilişkin bir değerlendirme. *Gulhane Medical Journal*. 2013;55(4).
82. Ahmed F, Zviedrite N, Uzicanin A. Effectiveness of workplace social distancing measures in reducing influenza transmission: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):518.
83. Iyengar K, Mabrouk A, Jain VK, Venkatesan A, Vaishya R. Learning opportunities from COVID-19 and future effects on health care system. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):943-6.
84. Hick JL, Hanfling D, Wynia MK, Pavia AT. Duty to plan: health care, crisis standards of care, and novel coronavirus SARS-CoV-2. *Nam Perspectives*. 2020;2020.
85. Muenz R. Diagnostic Preparedness for Pandemics. *Clinical Lab Management. Insight*. 2020;4.
86. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66260/saglik-personeline-yonelik.html> [Internet].
87. Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e15-e6.
88. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976.
89. Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. *bmj*. 2020;368.
90. Nesanır N, Bahadır A, Karcıoğlu Ö, Fincancı ŞK. PANDEMİ SÜRECİNDE TÜRKİYE'DE SAĞLIK ÇALIŞANI ÖLÜMLERİNİN ANLATTIĞI.
91. Modenese A, Gobba F, editors. Increased risk of COVID-19-related deaths among general practitioners in Italy. *Healthcare*; 2020: MDPI.
92. Spencer J, Jewett C. Twelve months of trauma: More than 3 600 US health workers died in COVID's first year. *The Guardian*. 2021.
93. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. Alta expressão do receptor ACE2 de 2019-nCoV nas células epiteliais da mucosa oral. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8.
94. Yang S, Lee GW, Chen CM, Wu CC, Yu KP. The size and concentration of droplets generated by coughing in human subjects. *J Aerosol Med*. 2007;20(4):484-94.
95. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-7.
96. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750-2.
97. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, 3rd, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020;182(2):429-46.e14.
98. Madissoon E, Wilbrey-Clark A, Miragaia RJ, Saeb-Parsy K, Mahbubani KT, Georgakopoulos N, et al. scRNA-seq assessment of the human lung, spleen, and esophagus tissue stability after cold preservation. *Genome Biol*. 2019;21(1):1.
99. Xu J, Xu X, Jiang L, Dua K, Hansbro PM, Liu G. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respiratory research*. 2020;21(1):1-12.

100. MW ML. Neurological manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan. China: a retrospective case series study. 2020.
101. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci.* 2020;412:116824.
102. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021;96(4):e575-e86.
103. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061-9.
104. Turan A, Nacar H. Pandemiye Sağlık Çalışanlarının Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımına Bağlı Olumsuz Cilt Reaksiyonlarının Belirlenmesi. *Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi.* 2020;3(3):162-9.
105. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy.* 2019;64(5-6):215-23.
106. DÜLGER D, EKİCİ S. Günümüz pandemisi COVID-19'un laboratuvar tanı yöntemleri. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020;3(COVID-19):111-5.
107. Bozdayı G, Çağlar K, Fidan I. COVID-19 Pandemisi: Tıbbi Viroloji Laboratuvarının Rolü. *Gazi Medical Journal.* 2020;31.
108. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753-66.
109. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491-4.
110. Moore BB, Kunkel SL. Attracting Attention: Discovery of IL-8/CXCL8 and the Birth of the Chemokine Field. *J Immunol.* 2019;202(1):3-4.
111. Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4899-920.
112. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62-75.
113. Marshall JM. Chemoreceptors and cardiovascular control in acute and chronic systemic hypoxia. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(7):863-88.
114. Jafarzadeh A, Nemati M, Saha B, Bansode YD, Jafarzadeh S. Protective potentials of type III interferons in COVID-19 patients: lessons from differential properties of type I-and III interferons. *Viral Immunology.* 2021;34(5):307-20.
115. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet].* 2022.
116. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(10):626-36.
117. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022;94(5):1825-32.
118. DEMİR M. COVID-19 SALGIN SEYRİNDE SARS-CoV-2 VARYANTLARI. PANDEMİNİN İKİNCİ YILI DEĞERLENDİRME RAPORU.12.

119. Cosar B, Karagulleoglu ZY, Unal S, Ince AT, Uncuoglu DB, Tuncer G, et al. SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;63:10-22.
120. Fırat M, Yücesan B, Özkan Ö. SARS-CoV-2 Variants of Concern Detected In Turkey–Overview of Pandemia In Çankırı. *Eurasian Journal of Health Sciences.* 2021.
121. Sayan M, Arikan A, Isbilen M. Circulating Dynamics of SARS-CoV-2 Variants between April 2021 and February 2022 in Turkey. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2022;2022.
122. Duong D. Alpha, Beta, Delta, Gamma: What’s important to know about SARS-CoV-2 variants of concern? : *Can Med Assoc;* 2021.
123. AKSOY E, AZKUR AK. COVID-19 aşılıları: güncel veriler ve gelecek perspektifi. *Journal of Medical Topics and Updates.* 2022;1(2):66-80.
124. Shiehzadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the delta variant B. 1.617. 2 COVID-19. *Clinics and Practice.* 2021;11(4):778-84.
125. ERDAL D, ŞAŞMAZ CT. EN AZ İKİ DOZ COVID-19 AŞI KAPSAYICILIK HIZI İLE VAKA İNSİDANSI ARASINDAKİ KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ: EKOLOJİK TİPTE BİR ÇALIŞMA. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.* 2023;8(2):142-50.
126. Pınarbaşı AGDŞ, Koçak ÖÜC. Triplememic: COVID-19, İnfluenza ve RSV.
127. <https://www.memorial.com.tr/saglik-rehberi/eris-varyanti> [Internet]. 13.02.2024.
128. <https://www.memorial.com.tr/saglik-rehberi/pirola-varyanti-nedir> [Internet]. 13.02.2024
129. <https://www.memorial.com.tr/saglik-rehberi/jn1-varyanti-nedir> [Internet]. 13.02.2024.
130. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol.* 2022;94(7):2969-76.
131. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model.* 2022;62(2):412-22.
132. İşsever H, İşsever T, Öztan G. COVID-19 epidemiyolojisi. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi.* 2020;3(S1):1-13.
133. Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2020;26(1).
134. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med.* 2022;54(1):524-40.
135. AYDOĞAN S, Bedia D. TIBBİ MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI AÇISINDAN SARS-CoV-2. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2020;14(COVID-19):18-25.
136. Sharma A, Balda S, Apreja M, Kataria K, Capalash N, Sharma P. COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *Int J Biol Macromol.* 2021;193(Pt B):1835-44.
137. Bozdayi G, Çağlar K, FİDAN I. The COVID-19 Pandemic: Role of the Medical Virology Laboratory. *GAZI MEDICAL JOURNAL.* 2020;31.
138. Cardiology TffmoC-otESo, Baigent C, Windecker S, Andreini D, Arbelo E, Barbato E, et al. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1—epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Cardiovascular Research.* 2022;118(6):1385-412.
139. Yoo HM, Kim IH, Kim S. Nucleic Acid Testing of SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11).
140. Tokgün PE, Dedeoğlu S, TOMATIR AG. YENİ KORONAVİRÜS (COVID-19) SALGINIYLA MÜCADELEDE MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ÇALIŞMALARI. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi.* 2022;5(1):41-9.

141. John G, Sahajpal NS, Mondal AK, Ananth S, Williams C, Chaubey A, et al. Next-Generation Sequencing (NGS) in COVID-19: A Tool for SARS-CoV-2 Diagnosis, Monitoring New Strains and Phylodynamic Modeling in Molecular Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(2):845-67.
142. Habibzadeh P, Mofatteh M, Silawi M, Ghavami S, Faghihi MA. Molecular diagnostic assays for COVID-19: an overview. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2021;58(6):385-98.
143. Kim J, Cheon S, Ahn I. NGS data vectorization, clustering, and finding key codons in SARS-CoV-2 variations. *BMC Bioinformatics*. 2022;23(1):187.
144. Ebrahimi S, Khanbabaie H, Abbasi S, Fani M, Soltani S, Zandi M, et al. CRISPR-Cas System: A Promising Diagnostic Tool for Covid-19. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2022;14(1):3-9.
145. Bhatia M, Siingh S, Bansal A. Study of Various Diagnostic Tests for COVID-19: A Review. *The Open COVID Journal*. 2021;1(1).
146. Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, Chemaly RF, Moschopoulos CD, Skevaki C. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(7):981-6.
147. Alpay A. COVID-19 Aşılıarı: Tünelin Ucundaki Işık. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2020;29(Özel Sayı):94-100.
148. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020;396(10262):1595-606.
149. Ong DSY, de Man SJ, Lindeboom FA, Koeleman JGM. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(8):1094.e7-.e10.
150. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845-8.
151. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1724-34.
152. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(52).
153. L'Huillier AG, Meyer B, Andrey DO, Arm-Vernez I, Baggio S, Didierlaurent A, et al. Antibody persistence in the first 6 months following SARS-CoV-2 infection among hospital workers: a prospective longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(5):784.e1-8.
154. Gong F, Wei HX, Li Q, Liu L, Li B. Evaluation and Comparison of Serological Methods for COVID-19 Diagnosis. *Front Mol Biosci*. 2021;8:682405.
155. AKIŞIN ÖÜNYA. COVID-19 TANI YÖNTEMLERİ. *Uzamış COVID*. 2023:35.
156. Durmaz B. COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;1:p12-7.
157. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis—A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*. 2021;172:112752.
158. Ahirwar R, Gandhi S, Komal K, Dhaniya G, Tripathi PP, Shingatgeri VM, et al. Biochemical composition, transmission and diagnosis of SARS-CoV-2. *Biosci Rep*. 2021;41(8).
159. AYDEMİR Ö. COVID 19'UN LABORATUVAR TANISI. *COVID-19.38*.
160. <https://tkbd.org/files/ayca-tuzcu.pdf> [Internet]. 30.10.2023.
161. Padoan A, Bonfante F, Cosma C, Di Chiara C, Sciacovelli L, Pagliari M, et al. Analytical and clinical performances of a SARS-CoV-2 S-RBD IgG assay: comparison with neutralization titers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2021;59(8):1444-52.

162. Dehgani-Mobaraki P, Zaidi AK, Yadav N, Floridi A, Floridi E. Longitudinal observation of antibody responses for 14 months after SARS-CoV-2 infection. *Clinical Immunology*. 2021;230:108814.
163. Kim Y, Lee JH, Ko GY, Ryu JH, Jang JH, Bae H, et al. Quantitative SARS-CoV-2 spike antibody response in COVID-19 patients using three fully automated immunoassays and a surrogate virus neutralization test. *Diagnostics*. 2021;11(8):1496.
164. Göncü B. COVID-19 tanısında protein temelli yaklaşımlar. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*. 2020;3(S1):31-9.
165. <https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/G%C3%BCnzel%20Veriler-Roche.pdf>. 31.10.2023.
166. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021;10(2).
167. Buğdaycı M, Gültekin EO, Coşkun A. COVID 19 Epidemiyoloji ve Tanısı. *Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research*. 473.
168. Wang YC, Lee YT, Yang T, Sun JR, Shen CF, Cheng CM. Current diagnostic tools for coronaviruses—From laboratory diagnosis to POC diagnosis for COVID-19. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2020;5(3):e10177.
169. Lim WY, Lan BL, Ramakrishnan N. Emerging Biosensors to Detect Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Review. *Biosensors (Basel)*. 2021;11(11).
170. Karakaş TB, Demirdiş İ. SARS-CoV-2'nin Hızlı Tespiti İçin Tasarlanan Biyosensörler. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*. 2021;4(3):491-506.
171. Lim WY, Lan BL, Ramakrishnan N. Emerging biosensors to detect severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a review. *Biosensors*. 2021;11(11):434.
172. Şenyiğit A. COVID-19 pandemisi. Klinik, tanı, tedavi ve korunma. *Dicle Tıp Dergisi*. 2021;48:176-86.
173. KELEŞ GT, BOZKURT İ. COVID-19 hastalığı tanı ve tedavisinde kullanılan laboratuvar testleri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021;8(2):380-7.
174. Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res*. 2021;202:191-8.
175. Durmaz B. COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. *YIU Sağlık Bil Derg*. 2020;1:12-7.
176. Yadav T, Srivastava N, Mishra G, Dhama K, Kumar S, Puri B, et al. Recombinant vaccines for COVID-19. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(12):2905-12.
177. Ufuk İ, SAYIN F. COVID-19 AŞISINDA GÜNCEL UYGULAMALAR. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 31(2):258-62.
178. KAYA O. COVID-19 AŞILARI. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*. 2021;28.
179. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924700.
180. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*. 2021;11(7).
181. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):237.
182. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-31.
183. Khan WH, Hashmi Z, Goel A, Ahmad R, Gupta K, Khan N, et al. COVID-19 Pandemic and Vaccines Update on Challenges and Resolutions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:690621.

184. Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(2):157-66.
185. Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*. 2012;7(7):e40385.
186. Dayan S. COVID-19 ve Aşı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2021;48:98-113.
187. Reimer JM, Karlsson KH, Lövgren-Bengtsson K, Magnusson SE, Fuentes A, Stertman L. Matrix-M™ adjuvant induces local recruitment, activation and maturation of central immune cells in absence of antigen. *PLoS One*. 2012;7(7):e41451.
188. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun*. 2021;12(1):372.
189. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian JH, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine*. 2020;38(50):7892-6.
190. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2320-32.
191. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/25/>. [Internet].
192. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1172-83.
193. Baraniuk C. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *Bmj*. 2021;372:n743.
194. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642-3.
195. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. 2017;543(7644):248-51.
196. Petsch B, Schnee M, Vogel AB, Lange E, Hoffmann B, Voss D, et al. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. *Nat Biotechnol*. 2012;30(12):1210-6.
197. Demirhindi H, Mete B, Tanir F, Kara E, Kibar F, Cetiner S, et al. Effect of Heterologous Vaccination Strategy on Humoral Response against COVID-19 with CoronaVac plus BNT162b2: A Prospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5).
198. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-79.
199. Tan L, Sun X. Recent advances in mRNA vaccine delivery. *Nano Research*. 2018;11(10):5338-54.
200. Revenko H. Strength of anti-diphtheria and anti-tetanus immunity in HIV-infected adults. *Вісник проблем біології і медицини= Bulletin of problems biology and medicine*. 2020(158):178-82.
201. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. [Internet].
202. [https://en.wikipedia.org/wiki/Sinopharm WIBP COVID-19 vaccine](https://en.wikipedia.org/wiki/Sinopharm_WIBP_COVID-19_vaccine) [Internet]. 21.10.2023.
203. Hitchings MDT, Ranzani OT, Torres MSS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. *Lancet Reg Health Am*. 2021;1:100025.
204. <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-announcement-of-results-of-phase-iii-of-sinovac-vaccine-in-china>. [Internet].

205. https://en.wikipedia.org/wiki/Sinopharm_BIBP_COVID-19_vaccine [Internet]. 21.10.2023.
206. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-8.
207. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):578-82.
208. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Turkovac> [Internet]. 21.10.2023.
209. Kuşcu F, Taşova Y. COVID-19 Kliniği ve Yönetimi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 29(Özel Sayı):24-30.
210. Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2021;21(2):167-79.
211. SALMANOĞLU DS, ÇALIŞKAN EE, Meliz S, UYANIKGİL Y, UYANIKGİL EÖÇ. COVID-19 Tanı Testleri, Tedavisindeki Aşılar ve İlaçlar; Güncel Durum. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;47(2):295-308.
212. Rubin R. Testing an Old Therapy Against a New Disease: Convalescent Plasma for COVID-19. *Jama*. 2020;323(21):2114-7.
213. Xi Y. Convalescent plasma therapy for COVID-19: a tried-and-true old strategy? *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):203.
214. Cristiano A, Pieri M, Sarubbi S, Pelagalli M, Calugi G, Tomassetti F, et al. Evaluation of serological anti-SARS-CoV-2 chemiluminescent immunoassays correlated to live virus neutralization test, for the detection of anti-RBD antibodies as a relevant alternative in COVID-19 large-scale neutralizing activity monitoring. *Clinical Immunology*. 2022;234:108918.
215. Tanir F, Mete B, Demirhindi H, Kara E, Nazlican E, Dağlıoğlu G, et al. Protectivity of COVID-19 Vaccines and Its Relationship with Humoral Immune Response and Vaccination Strategy: A One-Year Cohort Study. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(8).
216. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1269-74.
217. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(24):e85.
218. Mete B, Tanır F, Demirhindi H, Kara E, Kibar F, Çetiner S, et al. SARS-COV-2 vaccine: first-month results of a six-month follow-up study. *Turk J Med Sci*. 2022;52(1):21-31.
219. Lo Sasso B, Giglio RV, Vidali M, Scazzone C, Bivona G, Gambino CM, et al. Evaluation of Anti-SARS-Cov-2 S-RBD IgG Antibodies after COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccine. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7).
220. Salvagno GL, Henry BM, di Piazza G, Pighi L, De Nitto S, Bragantini D, et al. Anti-SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Total Antibodies Response in Seropositive and Seronegative Healthcare Workers Undergoing COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccination. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5).
221. Şenol Akar Ş, Akçalı S, Özkaya Y, Gezgin FM, Cengiz Özyurt B, Deniz G, et al. [Factors Affecting Side Effects, Seroconversion Rates and Antibody Response After Inactivated SARS-CoV-2 Vaccination in Healthcare Workers]. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(4):519-38.
222. Kara E, Tanır F, Demirhindi H, Mete B, Kibar F, Çetiner S, et al. [Humoral Immune Response in Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine: When Should a Booster Dose be Administered?]. *Mikrobiyol Bul*. 2022;56(3):566-73.
223. Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol*. 2020;92(10):2050-4.

224. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1085-7.
225. Zhou W, Xu X, Chang Z, Wang H, Zhong X, Tong X, et al. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(2):924-33.
226. Yue L, Xie T, Yang T, Zhou J, Chen H, Zhu H, et al. A third booster dose may be necessary to mitigate neutralizing antibody fading after inoculation with two doses of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *J Med Virol*. 2022;94(1):35-8.
227. Çağlayan D, Süner AF, Şiyve N, Güzel I, Irmak Ç, Işık E, et al. An analysis of antibody response following the second dose of CoronaVac and humoral response after booster dose with BNT162b2 or CoronaVac among healthcare workers in Turkey. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(5):2212-21.
228. ÖZTÜRK R. İnaktif Coronavirüs Aşısı Uygulanan Sağlık Çalışanlarında Aşı Sonrası Gelişen Yan Etkilerin Değerlendirilmesi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 54(3):442-6.
229. Sarı ÜS, Dülger D, Yolcu A, Hekimoğlu CH. COVID-19 Geçirenlerde BNT162b2 mRNA ve İnaktif SARS-CoV-2 Aşısı Sonrası Akut İstenmeyen Etkilerin İncelenmesi. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*. 2022;35(4).
230. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-92.
231. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *Jama*. 2020;324(10):951-60.
232. Yalçın BNB, Şaşmaz CT. Sinovac-Coronavac Etkinlik ve Advers Etkiler. **YENİ KORONAVİRÜS PANDEMİSİ SÜRECİNDE TÜRKİYE'DE COVID-19 AŞILAMASI VE BAĞIŞIKLAMA HİZMETLERİNİN DURUMU**.67.
233. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):803-12.
234. TAT TS, BOŞNAK V, BAYÇELEBİ G. Rare Side Effects After Inactivated Sars-Cov-2 Vaccine (Coronavac). *Konuralp Medical Journal*. 2022;14(1):142-5.
235. Barış Ç, KABAK M. The Early-Term Adverse Effects in Healthcare Personnel after CoronaVac Vaccination. *Journal of Contemporary Medicine*. 2022;12(2):384-7.
236. Can A. Hastane personelinde COVID-19 aşı uygulamasının ardından gözlenen aşı sonrası istenmeyen etkilerin ve antikor düzeylerinin değerlendirilmesi. 2022.
237. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
238. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(2):46-51.
239. Yavuz E, Günel Ö, Başbulut E, Şen A. SARS-CoV-2 specific antibody responses in healthcare workers after a third booster dose of CoronaVac or BNT162b2 vaccine. *Journal of Medical Virology*. 2022.

ÖZGEÇMİŞ

Çiğdem DEMİREL, ilköğretim ve ortaöğretimini Baklalı Emin Veyisoğulları ilkokulunda tamamladı. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen – Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünden 2020 yılında mezun oldu. 2016-2018 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda kısmi zamanlı stajyer olarak çalıştı. Ardından 2020 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladı.

