

AYTAJ ALLAHVERDİYEVA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2024





(DOKTORA TEZİ)

**COVID-19 HASTALARINDA UZUN SÜREN PCR
POZİTİFLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

AYTAJ ALLAHVERDİYEVA

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ AĞAÇFİDAN**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Aytaj ALLAHVERDİYEVA

İTHAF



Babama ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde bilgi birikimini benimle sonuna kadar paylaşan, doktora eğitimim boyunca benden destek ve teşviklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatına sahip olduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Ali Ağaçfıdan'a, Viroloji Bilim Dalının değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Sevim Meşe, Doç. Dr. Hayriye Kırkoyun Uysal, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Önel'e.

Bölümümüzün diğer değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Betigül Öngen, Prof. Dr. Özden Boral, Prof. Dr. Zayre Erturan, Prof. Dr. Meltem Uzun, Prof. Dr. Zerrin Aktaş, Prof. Dr. Dilek Şatana, Prof. Dr. Lütfiye Öksüz, Prof. Dr. Yaşar Nakipoğlu, Doç. Dr. Gonca Erköse Genç, Doç. Dr. Bahar Akgün Karapınar'a

Doktora eğitimim boyunca bana destek olan Azerbaycan Tıp Fakültesindeki değerli hocalarım Doç. Dr. Müşfiq Orucov, Doç. Dr. Orxan İsayev, Prof. Dr. Güler Seyidova, Prof. Dr. Haqiqat Qadirova ve sayın rektörüm Prof. Dr. Geray Gerarbeyli'ye

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini eksik etmeyen annem, babam, abim, değerli eşim Elvin Alaskarova ve biricik kızım Elay Alaskarovaya TEŞEKKÜRLERİMİ sunarım.

V2.09.21

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Aytaj Allahverdiyeva tarafından **Prof.Dr.Ali Ağaçfıdan**'nın danışmanlığında hazırlanan "COVID-19 Hastalarında Uzun Süren PCR Pozitifliğinin Araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 22/11/2024 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Prof.Dr. Tuncer Özekinci
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Jüri
Doç.Dr.Sevim Meşe
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Jüri
Doç.Dr.Hayriye Kırkoyun Uysal
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Jüri
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Önel
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Jüri
Dr.Öğr.Üyesi Özge Altınok
İstanbul Aydın Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Jüri-(Danışman oy hakkı olmaksızın)
Prof.Dr.Ali Ağaçfıdan
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Virüsler	3
2.2. Koronavirüsler	3
2.3. SARS-CoV-2'nin Virolojik Yapısı ve Özellikleri.....	5
2.4. SARS-CoV-2'nin Dış Etkenlere Direnci	6
2.5. Koronavirüslerin Epidemiyolojisi.....	6
2.6. Yaşam Döngüsü ve Replikasyonu	9
2.7. COVID-19'un Klinik Seyri	10
2.7.1. COVID-19'un Laboratuvar Seyri	12
2.8. Tedavisi.....	13
2.9. İmmünite	16
2.10. Bulaştırıcılık ve Korunma Yolları	16
2.11. Mikrobiyolojik Tanısı	19
2.11.1. Nükleik Asit Amlplifikasyon Testleri (NAAT).....	21
2.11.2. Serolojik Tanı Testleri	22
2.11.3. Hızlı Antijen Testleri	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Materyal.....	25
3.1.1. Örnek Alımı.....	30
3.1.2. Kan Örnekleri.....	30

3.2. Metod	26
3.2.1. PCR Sonuçlarının Analizi	34
3.2.2. COVID-19 HAgT	35
3.2.3. COVID-19 HAgT Çalışma Prosedürü	35
3.2.4. COVID-19 HAgT Sonuçlarının Analizi	36
3.2.5. İstatiksel Analiz	37
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	40
KAYNAKLAR	44
HAM VERİLER	55
FORMLAR	62
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	67
ETİK KURUL ONAYI	64

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Muhtelif Çalışmalardan Derlenen COVID-19 Semptom Sıklıkları	11
Tablo 2: COVID-19 Hastalık Derecesi Sınıflandırması	12
Tablo 3: DSÖ Sağlık Kurumlarında Uyulması Gereken Standart Önlem Önerileri	18
Tablo 4: Farklı Test Türlerinin Performans Karşılaştırması	20
Tablo 5: Hedef Bölgelerden Alınan Floresan Okumalar	27
Tablo 6: Reaksiyon Hazırlığı	28
Tablo 7: Reaksiyon Koşulları	28
Tablo 8: Sonuçların Değerlendirilmesi	30
Tablo 9: Demografik ve Ek Hastalık Durumları	34
Tablo 10: Uygulanan Testlerin Sonuçlanma Durumu	36
Tablo 11: PCR Pozitif Hastaların Biyokimya Değerleri	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüs Şematik Yapısı	4
Şekil 2: Koronavirüslerin Filogenetik Ağacı	4
Şekil 3: Pandemi Başlangıcından 2023'e Kadar Günlük Veriler	7
Şekil 4: Bölgelere Göre 4'er Haftalık Vaka ve Ölüm Verileri	8
Şekil 5: Mart 2023 İtibarıyla Bildirilen Yeni Vaka, Kümülatif Vaka ve Ölüm Verileri .	8
Şekil 6: SARS-CoV-2 Yaşam Döngüsü	10
Şekil 7: SARS-CoV-2 Bulaş Yolları	20
Şekil 8: Semptom Başlangıcına Göre SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Yol Açtığı Klinik Seyir ve Saptanmasına Yönelik Tanı Testlerinin Zaman İçinde Tahmini Değişimi	26
Şekil 9: Tanı Yöntemlerinin Hastalığın Dönemine Göre Yaklaşık Duyarlılık Durumları	23
Şekil 10: SARS-CoV-2 Test Seçim Algoritma Önerisi	24
Şekil 11: Örnek Alımı.....	30
Şekil 12: İşlem Prosesi.....	33
Şekil 13: COVID-19 HAgt Çalışma Prosedürü.....	36
Şekil 14: HAgt Sonuç Şeması	32
Şekil 15: Komorbidite Dağılım Durumları.....	39
Şekil 16: Komorbidite Frekans ve Yaş Ortalamaları.....	35
Şekil 17: Komorbiditesi Olan Hastaların Oranları ve Sayıları	36
Şekil 18: HgAT ROC Eğrisi	37
Şekil 19: Uzun Süreli COVID-19 Enfeksiyonunda Laboratuvar Semptomlarının Cinsiyete Göre Dağılımı	39
Şekil 20: Uzun Süreli COVID-19 Enfeksiyonunda Laboratuvar Semptomlarının Görülme Sıklığı.....	39

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- ACE2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
- ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
- CCDC: Çin Hastalık Önleme ve Koruma Merkezi
- cDNA: Komplementer Deoksiribonükleik Asit
- COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019
- Ct: Döngü Eşiği
- DNA: Deoksiribonükleik Asit
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- E: Zarf
- FDA: Food and Drug Administration
- FPV: Favipiravir
- gRNA: Genomik Ribonükleik Asit
- HAgT: Hızlı Antijen Testleri
- ICTV: Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi
- M: Matriks
- MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome-CoronaVirus
- mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
- N: Nükleokapsid
- N: Nükleoprotein
- NAAT: Nükleik Asit Amlifikasyon Testi
- NHCPRC: Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu
- qPCR: Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RNA: Ribonükleik Asit

rRT-PCR: Gerçek Zamanlı Ters Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RTC: Replikasyon-Transkripsiyon Kompleksi

RT-PCR: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

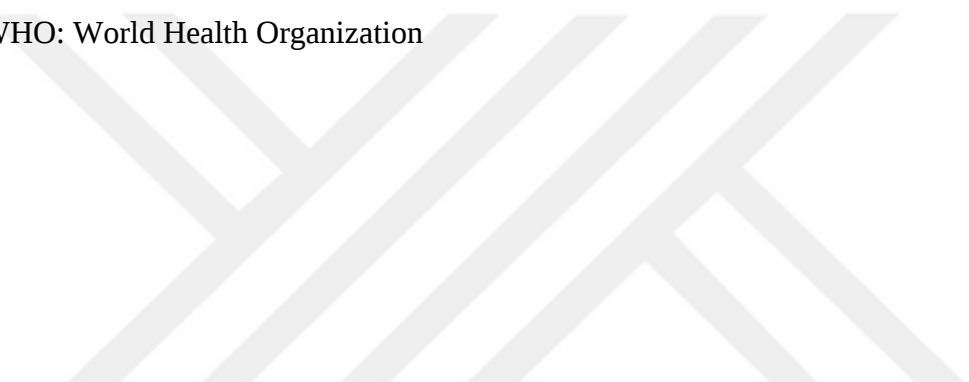
S: Spike

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus

SARS-CoV-2: Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2

sgRNA: Subgenomik Ribonükleik Asit

WHO: World Health Organization



ÖZET

Allahverdiyeva A. COVID-19 Hastalarında Uzun Süren PCR Pozitifliğinin Araştırılması İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2024.

2019 yılında ortaya çıkan ve 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Pandemi olarak ilan edilen şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) tüm dünyada sağlık sistemini ciddi anlamda yıpratmıştır. Sağlık hizmetlerinde insan gücüne ve kıt kaynaklar üzerine olan tahribatı göz önüne alındığında SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hızlı, doğru ve basit testlerle teşhis edilmesinin önemi tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tanısında gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) testi altın standart olarak kabul edilmektedir. Pandemi sürecinde yaygın olarak kullanılan rRT-PCR testi, kimi vakalarda uzun süreli pozitif sonuçlar ile seyretti. COVID-19 vakalarında uzun süreli PCR pozitifliğinin, viral dinamikler, hasta yönetimi ve halk sağlığı önlemlerinin geliştirilmesi konusunda önemli etkileri vardır. Öte yandan hızlı ve kolay uygulanan hızlı antijen testleri (HAgT), toplum taramalarında ve hasta başı/self uygulamalarında kullanılmaktadır. Düşük duyarlılığa sahip olan HAgT'den alınan pozitif sonuç genellikle canlı virüsün varlığını gösterir ve bu da bir bireyin bulaşıcı olup olmadığını belirlemek için kullanışlı bir araç haline getirir. Ayrıca bu çalışmada, SARS-CoV-2 HAgT'nin, COVID-19 hastalığı olgularının tanısındaki performansı, altın standart olan rRT-PCR yöntemi ile mukayeseli olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesine PCR testi için başvuran 82 gönüllü hastadan alınan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örnekleri aynı zamanda COVID-19 HAgT ile çalışıldı ve SARS-CoV-2 RT-PCR testi ile hızlı antijen test sonuçları arasındaki uyum karşılaştırıldı. Hastalara ilk pozitiflik tarihlerine müteakiben 7-10'uncu günde, 14-20'inci günde ve 28-30'uncu günler arasında olmak üzere toplamda 3 kontrol testi yapıldı ve her testte hem altın standart SARS-CoV-2 RT-PCR hem de HAgT uygulandı. Test sonuçları pozitif ya da negatif olarak kaydedildi.

Sonuç olarak SARS-CoV-2 PCR testi ile COVID-19 HAgT uyumunun yüksek olması nedeniyle; okullar, toplu yaşam yerleri, iş yeri ve fabrikalar gibi kalabalık

alanlarda, Nükleik asit amplifikasyon testlerinin (NAAT) kısıtlı olduğu veya bulunmadığı yerlerde COVID-19 HAgt kullanımının uygun olduğu değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, RT-PCR, HAgt.



ABSTRACT

Allahverdiyeva A. Investigation of Long Term PCR Positivity in COVID-19 Patients Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Medical Microbiology. PhD Thesis. Istanbul. 2024.

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), which emerged in 2019 and was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in 2020, has seriously damaged the healthcare system all over the world. Considering its devastating impact on manpower and scarce resources in healthcare services, the importance of diagnosing SARS-CoV-2 infection with rapid, accurate and simple tests has been identified. The real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR) test is recognized as the gold standard for the diagnosis of SARS-CoV-2 infections. The rRT-PCR test, which has been widely used during the pandemic, has shown prolonged positive results in some cases. Long-term PCR positivity in COVID-19 cases has important implications for viral dynamics, patient management and the development of public health measures. On the other hand, rapid and easy-to-administer rapid antigen tests (RAgT) are used in community screening and bedside/self-administration. A positive result from RAgT, which has low sensitivity, usually indicates the presence of live virus, making it a useful tool to determine whether an individual is infectious or not. In addition, this study aimed to evaluate the performance of SARS-CoV-2 RAgT in the diagnosis of COVID-19 disease cases in comparison with the gold standard rRT-PCR method. Nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples from 82 volunteer patients admitted to Istanbul University Istanbul Medical Faculty Hospital for PCR testing were also tested with COVID-19 RAgT and the concordance between SARS-CoV-2 RT-PCR test and rapid antigen test results were compared. Patients underwent a total of 3 control tests on days 7-10, 14-20 and 28-30 following the date of initial positivity, and both gold standard SARS-CoV-2 RT-PCR and RAgT were performed in each test. Test results were recorded as positive or negative.

As a result, due to the high concordance between SARS-CoV-2 PCR test and COVID-19 RAgT, it was evaluated that the use of COVID-19 RAgT is appropriate in crowded areas such as schools, collective living places, workplaces and factories, where nucleic acid amplification tests (NAAT) are limited or unavailable.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, RT-PCR, RAgT.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı aralık ayında, Çin Wuhan’da, nedeni bilinmeyen bir pnömoni tanımlanmıştır. Bu pnömoni kaynağının, deniz mamülleri ve canlı hayvan alışverişinin yapıldığı pazarlar olduğu düşünülmüştür [1,2]. Aynı ayda Çin Hastalık Önleme ve Koruma Merkezi (CCDC) diğer ilgili kurumlar ile birlikte yeni bir koronavirüs patojeni tanımlamış ve ilk sekanslamayı yapmıştır. Bu virüsün sebep olduğu hastalık COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (ICTV; International Committee on Taxonomy of Virus) tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde COVID-19 hastalığına neden olan virüse SARS-CoV-2 adı verilmiştir [3].

COVID-19 hastalığında çoğunlukla öksürük, ateş, nefes almada güçlük gibi semptomlar gözlemlenmiştir. Pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, renal yetmezlik gibi ağır semptomlar da görülebilmektedir. COVID-19 tanısı alan hastaların çoğunun hastalığı hafif-orta şiddette geçirmeleri beklenirken diyabetik, kanser, kardiovasküler hastalıkları olanlar ve yaşlıların ciddi hastalık geliştirme ihtimali daha yüksektir. Bulaşı engellemek için alınabilecek en etkili ve kolay tedbirler sosyal mesafe ve el hijyenidir [4].

DSÖ, 30 Aralık 2019’da uyarılarını yayınlamış ve 11 Mart 2020’de COVID-19 küresel pandemisini ilan etmiştir. İlk vakanın görüldüğü günden 26 Mart 2023 tarihine kadar küresel ölçekte toplam koronavirüs vaka sayısı 760 milyonu, toplam ölüm sayısı 6.8 milyonu geçmiştir [3]. İlk vakanın görüldüğü günden 26 Mart 2023 tarihine kadar ülkemizde toplam koronavirüs vaka sayısı 17 milyonu, toplam ölüm sayısı 100 bini geçmiştir [5]. DSÖ tarafından koronavirüs tanımlamada alternatif diagnostik yöntemler bulunana kadar NAAT kullanımını önermiştir [6]. Ancak NAAT’ların yalnızca merkezi laboratuvarlarda çalışılabilir olması ciddi bir yoğunluğa, örnek transportlarının lojistik tedarik sorunlarına ve maliyete neden olmaktadır. Bunun yanı sıra çok sayıda gereksiz izolasyon tedbiri de söz konusu olmaktadır [7]. Bundan dolayı HAgt’lerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun teşhisinde NAAT’lardan daha ucuz ve hızlı bir alternatif olacağı fikri önem kazanmıştır [8].

Enfekte bireylerin erken tanımlanması gerek tedavi gerek sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği gerekse izolasyon ve temas durumlarının düzenlenmesi açısından yarar sağlayacaktır. Bu kapsamda çalışmamızda kendi rızasıyla İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesine başvurup PCR testi yaptırmak isteyen hastalara beraberinde COVID-19 Diagnostic Test (Spesera, Türkiye) uyguladık. Uygulanan bu iki testin sonuçları karşılaştırılarak COVID-19 HAgT performansını ölçmeyi amaçladık.

Ayrıca 82 hastanın 77'sinin, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanan COVID-19 ilişkili izolasyon süresinden daha uzun süre pozitif olduğu görölmüş ve laboratuvar değerleri incelenmesinin uzun süreli PCR pozitifliğinin hastalara ait izolasyon süresinin (asemptomatik karantina) belirlenmesinde faydalı olabileceği düşünölmüşdür. Örneklem grubumuz üzerinde yapılan bu çalışmanın, gerek etkenin hasta üzerindeki tahribatını gerekse izolasyon süresinde yapılabilecek değişiklik kararında bilimsel bir kaynak olmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Virüsler

Virüsler, standart mikroskop ile görülemeyecek kadar küçük boyutta ve canlı hücrelerin içinde çoğalan enfeksiyon ajanlarıdır. Bakteriler, bitkiler, hayvanlar ve arkealarda dahil her türlü organizmayı enfekte etmeleri mümkündür [9]. Virüs kelimesi etimolojik olarak latince toksik, zehir-zehirli anlamına gelmektedir [10]. Virüsler dünyada yaşamın olduğu her yerde ve hemen her ekosistemde bulunurlar ve canlı organizmaların evrimleşme süreçlerinde her zaman var oldukları muhtemeldir. Virüslerin fosil oluşturmamaları, evrim tarihi açısından kökenlerini belirsiz kılar. Virüslerin bazılarının plazmid adı verilen hücreler arasında hareket edebilen DNA parçalarından, diğerlerininse bakterilerden evrimleşmiş olmalarına dair çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Genlerinin var olmasına rağmen virüsler, yaşamın temel birimi olarak kabul edilen hücresel yapıya sahip değildirler. Bu durumdan dolayı canlı oldukları kabul görmez. Üzerinde inceleme yapılmış olan virüslerin çoğunun 20 nanometre ile 350 nanometre arasında bir çapa sahip oldukları bilinmektedir ve genel olarak bakıldığında virüsler bakterilere göre çok daha küçük boyuttadır [9]. Günümüzde sayıları 30.000'den fazla olan virüsler, 164 cins ve 71 ailede tasnif edilmiştir [11].

2.2. Koronavirüsler

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı, zoonotik RNA virüslerinden oluşan bir virüs ailesidir. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RbRp) enzimi ihtiva etmezler fakat genetik kodlarında bu enzimi kodlarlar. Zarfta glikoproteinden oluşan çubuksu uzantılar bulunur. Virüs yüzeyinde taç benzeri görünüm sağlayan bu çıkıntılardan dolayı Latince 'corona' yani 'taç' anlamına gelen Coronavirus (taçlı virüs) almıştır [12]. Koronavirüsün şematik yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

2.3. SARS-CoV-2'nin Virolojik Yapısı ve Özellikleri

Koronavirüsler; tek zincirli, segmentsiz RNA'ya sahip zarflı virüslerdir. Bu virüsler keşfettiğimiz en büyük (yaklaşık 30kb) genoma sahip RNA virüsleridir [16].

5' uçtan başlayarak sırası ile, virüsün proteazları aracılığıyla parçalandığında yapısal olmayan proteinleri meydana getirecek olan büyük bir poliproteini, proteaz halinde RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RbRp), metiltransferazları ve bir helikazı, bunlardan sonraki genom bölümü de 4-5 yapısal proteini, bunlarla birbirine geçen birkaç yapısal olmayan proteinle ve minör yapısal proteinleri kodlar. SARS-CoV-2'ye ait olan S glikoproteini, RbRp ve papaine benzer polimeraz ile 3C-benzeri polimeraz genleri SARS-CoV'a ait genler ile aynıdır.

SARS-CoV-2 viryonunun genomunu konak hücreden elde edilerek glikoprotein çıkıntılar (S proteini) ile bezenmiş olan helikal yapıda bir nükleokapsid sarar.

SARS-CoV'a benzer şekilde SARS-CoV-2 S proteini vasıtasıyla memeli hücresine nüfuz edebilmek için reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'ye bağlanır, bununla beraber transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) aktivitesinin de giriş için önemli olduğu gösterilmiştir. Virüsün S proteininin ACE2'ye bağlanmasını sağlayan reseptör bağlayıcı bölge üzerinde bulunan aminoasitlerin değişime uğradığı, D614G değişimiyle ortaya çıkan polimorfizmin zamanla dünya genelinde daha etkili hale geldiği bildirilmiştir. Konuyla ilgili olarak G614 varyantının üst solunum yollarında diğer varyantlara oranla daha fazla viral yük miktarını çoğalttığı ve virüse adaptasyon avantajı kazandırarak bulaşıcılığı arttırdığı fakat klinik tabloyu ağırlaştırmayacağı düşüncesi ileri sürülmüştür.

Yapısal proteinler; nükleoprotein (N), zarf (E), spike (S) ve matriks (M) virionun bir araya getirilerek enfeksiyon patogenezi sağlamaktadır. Bunlardan Nükleoprotein (N) RNA genomuna sarmal biçimde bağlı olan fosfoproteindir. Genomu sabitleyerek korur. M proteini ile beraber çalışır.

Nükleokapsidi çevreleyen E proteini glikoprotein yapıdadır. E proteininin görevi kesin olarak bilinmemekle beraber, virüs parçalarının toplanmasında etkili olduğu tahmin edilmektedir.

Zarf içinde bulunan M proteinleri virionların hücre içerisinde virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılması safhasında rol almaktadır.

S proteini zarfın içine tutunup dışarı doğru çıkıntı yaparak virüse ismini veren taç benzeri yapıyı oluşturur [17, 18]

2.4. SARS-CoV-2'nin Dış Etkenlere Direnci

Koronavirüslerin zarflı olmalarından dolayı dezenfektanlar ve dış ortama karşı duyarlıdırlar. Bununla beraber, SARS-CoV-2'nin dış yüzeylerde tutunma süresi kesin olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2, alkol ve dezenfektanlar ile bir dakikadan daha az bir sürede inaktif hale getirilebilmektedir. Deneysel olarak virüsün, güneş ışığına 15-20 dakikada, şiddetli ultraviyole-B ışığına, 15 dakikadan daha kısa bir süre maruz bırakılmasının inaktive olmasını sağladığı görülmüştür. Ancak yüzeylerdeki kalıcılığı ve bulaşma kapasitesinde ortam sıcaklığı, nem miktarının da önemi vardır [17].

2.5. Koronavirüslerin Epidemiyolojisi

a. SARS-CoV

SARS-CoV, ilk olarak 19 Kasım 2002 tarihinde Çin'in Guangdong Eyaleti'nde, Fushan Şehri'nde ortaya çıkmıştır. Genellikle hayvanlarda hastalık oluşturan SARS-CoV, himalaya kedileri orijinli olup, ilginç bir biçimde insanları enfekte ettiği iddia edilmektedir. DSÖ'ye göre 2002-2003 yılları arasında ağır atipik pnömoni semptomları ile seyreden, Çin'de başlayıp 37 farklı ülkeye yayılan SARS-CoV salgınının, dünya genelinde 8422 vaka ve 916 kanıtlanmış ölüme sebep olduğu bildirilmiştir. Ölüm oranı %10.9'dur. 2004 yılı sonrasında SARS-CoV kaynaklı pandemi seviyesinde vaka bildirimi olmamıştır [18].

b. MERS-CoV

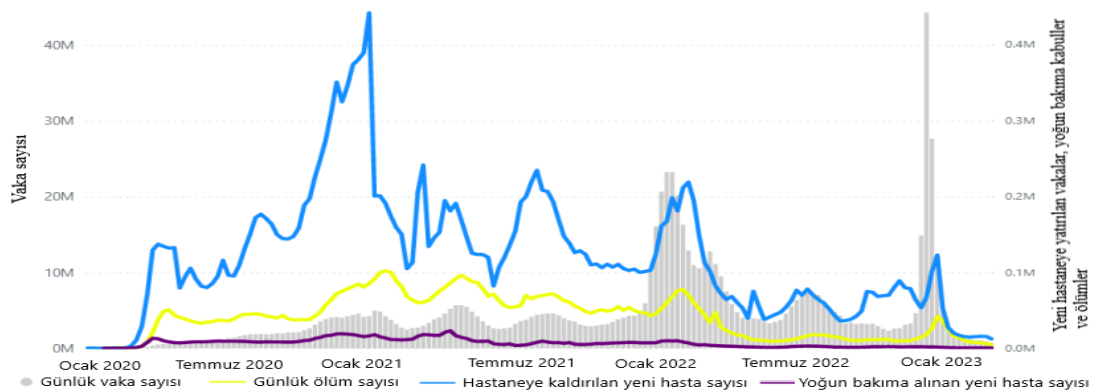
MERS-CoV, ilk olarak 2012 yılı Eylül ayında Ürdün'de ortaya çıkmıştır. Bulaş yolunun nasıl olduğuna dair kesin bir bilgi olmamakla birlikte deveden insana bulaşmış olma ihtimali üzerinde durulmuştur. Suudi Arabistan dışında görülen vakaların tamamının bu bölgedeki ülkelere seyahat etmiş olması veya bu ülkelere gelen vakalar ile yakın temaslı olmaları MERS-CoV'un insandan insana bulaşının sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu virüsün 5 kıtada, 27 ülkede 2.494 kişiyi enfekte ettiği saptanmıştır. Mortalite oranı ise %34.4 olarak bildirilmiştir. Kuluçka süresi hem SARS-CoV hem de MERS-CoV'da 3-5 günden 10-14 güne kadar farklılıklar gösterebilmektedir [19].

c. SARS-CoV-2

2019 Aralık ayında Çin'in Hubei Eyaletine bağlı Wuhan Kentinde yeni bir koronavirüsün pnömoni ile seyreden olgulara neden olduğu saptanmış ve virüsün kaynağı şehirde bulunan Hunan Deniz Mahsülleri Pazarı ile ilişkilendirilmiştir. Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu (NHCPRC), Çin Hastalık Önleme ve Koruma Merkezi (CCDC) ve Wuhan Sağlık Komisyonu tarafından bu yeni salgının varlığı DSÖ'ye bildirilip dünyaya duyurulmuştur.

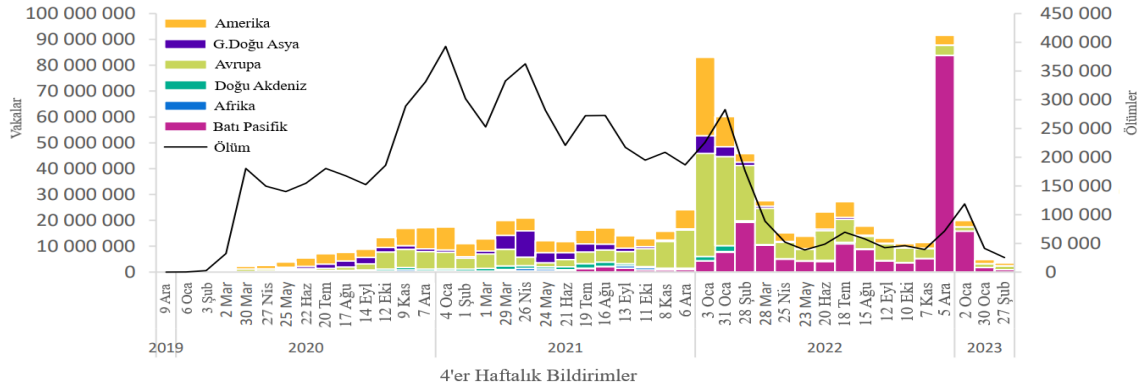
İlk vakaların solunum yolu sekresyonlarından izole edilen ve 2019-nCoV olarak isimlendirilen bu virüsün Betacoronavirus cinsinin Sarvecovirus alt cinsine ait olduğu saptanmıştır. Hücre kültüründe sitopatik etkisi olan virüsün yapılan filogenetik analizinde yarasa kökenli SARS-like-CoV (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1) ile %86.9 oranında nükleotid sekans benzerliğine sahip olduğu gösterilmiştir [12, 17, 19, 20]. Bu benzerliğinden kaynaklı ICTV çalışma grubu tarafından "SARS-CoV-2" olarak adlandırılmıştır [3]. 2020 yılının Ocak ayında Almanya ve Vietnam'da tespit edilen iki olgunun bölgeyi ziyaret eden kişilerle temas öykülerinin olması virüsün insandan insana bulaşımın olduğunu doğrulamıştır [13, 21].

DSÖ, 30 Aralık 2019'da uyarılarını yayınlamış ve 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 küresel pandemisini ilan etmiştir. İlk vakanın görüldüğü günden 26 Mart 2023 tarihine kadar küresel ölçekte toplam koronavirüs vaka sayısı 760 milyonu, toplam ölüm sayısı 6.8 milyonu geçmiştir [3]. İlk vakanın görüldüğü günden 26 Mart 2023 tarihine kadar ülkemizde toplam koronavirüs vaka sayısı 17 milyonu, toplam ölüm sayısı 100 bini geçmiştir [5]. Günlük vaka sayısı, günlük ölüm sayısı, hospitalize edilen hasta sayısı ve yoğun bakım aşamasına geçen hasta sayıları Şekil 3'te belirtilmiştir.



Şekil 3: Pandemi Başlangıcından 2023'e Kadar Günlük Veriler [3]

Küresel olarak, vakalarda 2023 yılının son dört haftasında önceki dört haftalara göre sırasıyla %27 ve %39 azalma olduğu belirtilmiştir. Bu genel düşüş eğilimine karşı olarak bazı bölge/ülkelerin yakın zamanda rapor ettiği verilere göre vakalarda önemli artış olduğu görülmektedir. Bölgelere göre salgının durumu ve epidemiyolojik eğilimdeki değişiklikler Şekil 4'te gösterilmiştir [3].



Şekil 4: Bölgelere Göre 4'er Haftalık Vaka ve Ölüm Verileri [3]

Bölgesel düzeyde, 28 günlük periyotlar ile yeni bildirilen vakaların sayısı son dört periyot boyunca azalmış veya sabit kalmıştır. Bildirilen yeni vaka verileriyle eğilimler, Batı Pasifik bölgesinde (%-49), Amerika bölgesinde (%-29), Afrika bölgesinde (%-10), Avrupa bölgesinde (%-1) düşüşteyken, Güneydoğu Asya bölgesinde (%152) ve Doğu Akdeniz bölgesinde (%142) artış görülmektedir. Yeni bildirilen ölümlerin sayısı Batı Pasifik bölgesinde (%-72), Afrika bölgesinde (%-43), Amerika bölgesinde (%-38), Avrupa bölgesinde (%-7) ve Güneydoğu Asya bölgesinde (%-6) azalmakta olup Doğu Akdeniz bölgesinde (%95) artmaktadır [3]. DSÖ tarafından derlenen kümülatif yeni vaka ve ölüm verileri Şekil 5'te mevcuttur.

Bölge	Son 28 gündeki yeni vakalar (%)	Son 28 gündeki yeni vaka değişimi*	Kümülatif vaka (%)	Son 28 gündeki yeni ölümler (%)	Son 28 gündeki yeni ölümlerdeki değişim*	Kümülatif ölüm (%)
Avrupa	1 483 116 (41%)	-1%	274 525 310 (36%)	10 357 (41%)	-7%	2 206 379 (32%)
Amerika	1 109 251 (31%)	-29%	191 449 695 (25%)	10 736 (43%)	-38%	2 942 206 (43%)
Batı Pasifik	905 512 (25%)	-49%	201 742 543 (26%)	3400 (14%)	-72%	408 554 (6%)
Doğu Akdeniz	36 571 (1%)	142%	23 294 268 (3%)	464 (2%)	95%	349 992 (5%)
G. doğu Asya	27 679 (1%)	152%	60 794 014 (8%)	175 (1%)	-6%	804 018 (12%)
Afrika	14 867 (<1%)	-10%	9 514 814 (1%)	25 (<1%)	-43%	175 327 (3%)
Toplam	3 576 996 (100%)	-27%	761 321 408 (100%)	25 157 (100%)	-39%	6 886 489 (100%)

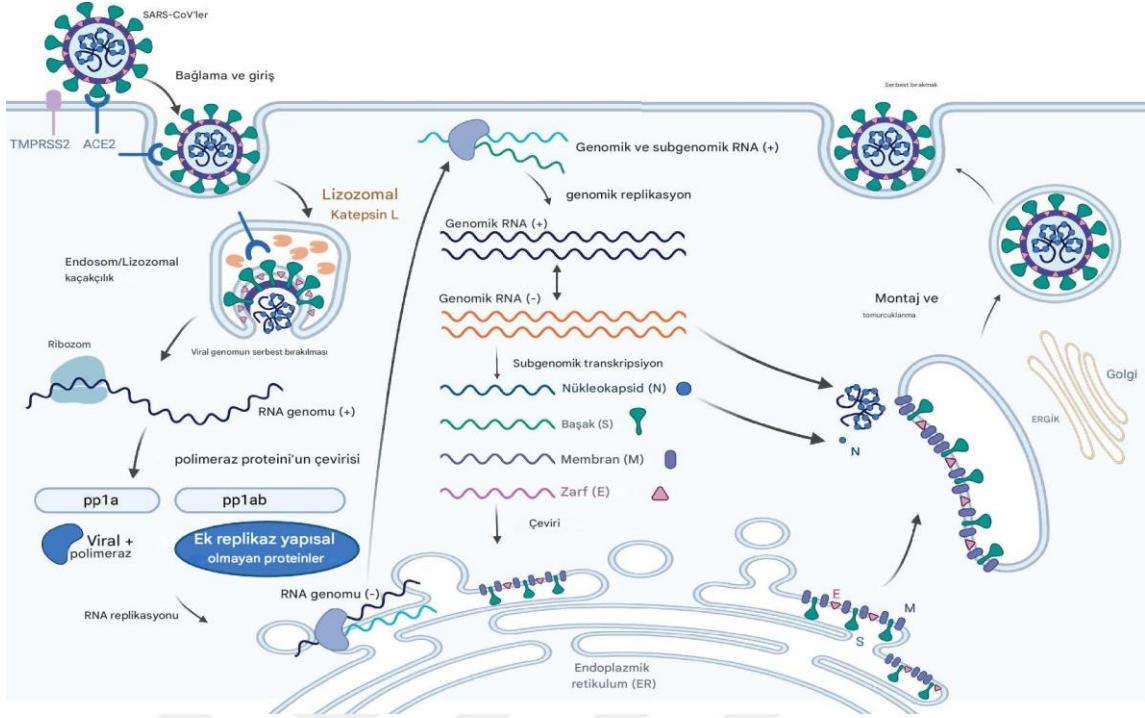
*Önceki 28 gün ile karşılaştırıldığında, son 28 gün içinde yeni teyit edilen vakaların/ölümlerin sayısındaki değişim yüzdesi. Önceki haftalara ait veriler, ülkelerden gelen düzeltmelerle sürekli olarak güncellenmektedir.

Şekil 5: Mart 2023 İtibarıyla Bildirilen Yeni Vaka, Kümülatif Vaka ve Ölüm Verileri [3]

2.6. Yaşam Döngüsü ve Replikasyonu

SARS-CoV-2, konak hücreye zarf yüzeyindeki S glikoproteini ile ACE2 reseptörlerince tanınarak bağlanır ve hücreye girer. CD147 gibi bazı reseptörlerin de SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişini sağlamaları mümkündür. Bağlanmanın ardından, insan TMPRSS2 S proteinini bölüp aktif hale getirir ve bu durum virüsün, viral zarfın konak hücre membranıyla füzyonuna ya da endositoz yoluyla hücrelere girmesini sağlar. Mesajcı RNA (mRNA) görevindeki RNA hücreye girdikten sonra viral replikasyon enzimlerini üretmek için konak hücre ribozomları tarafından translasyon gerçekleşir ve böylece yeni oluşan viral partikülleri birleştirmekte ihtiyaç olan bileşenlerin sentezi için yeni mRNA'lar ve RNA genomları üretilir [22]. Virüsün hücreye girişini sağlayan ACE2 reseptörleri kalp ve akciğer başta olmak üzere endotel hücrelerin tümünde bulunmaktadır. Özellikle tip 2 alveolar epitel hücrelerinde eksprese edilen ACE2, SARS-CoV-2 virüsünün hücreye giriş reseptörü olarak kabul edilmektedir [23, 24].

Pozitif sarmallı viral RNA, konak hücrenin mekanizmasını kullanarak bir polipeptit zincirine çevrilir. Konak hücre içinde ORF1a, ORF1ab, pp1a ve pp1a/b poliproteinlerine dönüşür. Bu poliproteinlerden nsp3 (PLpro) ve nsp5 (M pro/3CL pro) tarafından gerçekleştirilen proteolitik bölünme yoluyla 16 nsp üretilir. Yapısal ve aksesuar proteinlerin çevrildiği genomik RNA (gRNA) ve subgenomik RNA (sgRNA)'nın daha fazla sentezi için; PL pro, M pro /3CL pro ve nsp12 (RbRp), nsp7 ve nsp8 kofaktörleri ile bir replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturulur. Daha sonra, iç içe geçmiş bir dizi sgRNA'lar ve gRNA'lar RTC kompleksi tarafından sentezlenir. Pozitif iplikli gRNA ve sgRNA dizilerini oluşturmak için gRNA'dan ara negatif iplikli RNA'lar sentezlenir. Negatif iplikli sgRNA'lar, subgenomik mRNA'ların üretimi için şablon görevi görür. Subgenomik mRNA'lar, ortak 5'-başlangıç ve 3'-terminal dizilere sahiptir. Genomun 3'-terminaline yakın 1/3'lük kısmındaki diğer ORF'ler en az dört ana yapısal proteini kodlar: S, M, E ve N proteinleri. Bu dört ana yapısal proteinle beraber ayrıca farklı koronavirüsler; hemaglütinin esterase proteini, 3a/b proteini ve 4a/b proteini gibi spesifik yapısal ve yardımcı proteinleri kodlar. Bütün yapısal ve yardımcı proteinler, koronavirüslerin sgRNA'larından sentezlenir [25]. SARS-CoV-2 yaşam döngüsüne ait şema Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: SARS-CoV-2 Yaşam Döngüsü [26]

2.7. COVID-19'un Klinik Seyri

COVID-19'un inkübasyon süresi ortalama olarak 5-6 gündür, teması takip eden 2-14 gün içinde belirtiler ortaya çıkabilir ve bulaştırıcılık semptomlarının ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başlayabilmektedir [27, 28]. Semptom gösteren temaslıların %99'unun 14 günlük karantina süresinde belirti göstermesi, %1'inin ise izolasyon süresi sonrasında belirti göstermesi karantina süresinin enfeksiyonun yayılımını engellemekte etkili olduğunu göstermektedir [29].

SARS-CoV-2'nin tüm yaş gruplarında hastalık oluşturabilmesine karşın vakaların çoğu 30-79 yaş aralığındadır. Bununla birlikte 10 yaş altı çocuklarda olgu görülme oranı %1'den azdır [30]. Çocuklarda doğrulanmış COVID-19 vakalarında klinik seyrin erişkinlerin aksine oldukça hafif ve stabil seyrettiği görülmektedir. Aynı şekilde ölüm oranlarının da erişkinlere nazaran oldukça düşük olduğu görülmektedir [31].

COVID-19 hastalığının belirtileri genellikle kuru öksürük, ateş, yorgunluk ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar ile başlar. Gastrointestinal sistem (bulantı, kusma ve diyare), solunum sistemi (öksürük, nezle, nefes darlığı, hemoptizi, göğüs ve boğaz ağrısı) nörolojik sistem (konfüzyon ve/veya baş ağrısı) ve kas-iskelet sistemi

(miyalji) de dahil olmak üzere bu sistemlerden birinde ya da birden fazlasında tutulabilir. Daha sık görülen semptomlar; ateş (%83-98), öksürük (%76-82) ve nefes darlığı (%31-55) olarak görülmektedir. Hastalık başlangıcını takip eden ilk dönemde semptomlar hafiftir ve hastaneye ilk kabule kadar geçen ortalama süre 7 (4-8) gündür. Hastaların %39’unda nefes darlığı (~8 gün), akut solunum güçlüğü sendromu (ARDS) (~9 gün) ve mekanik ventilasyona (~10,5 gün) kadar ilerleme görülebilmektedir [32].

Farklı çalışmalardan derlenen COVID-19 semptom sıklıkları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Farklı Çalışmalardan Derlenen COVID-19 Semptom Sıklıkları [27]

Semptomlar	Tüm Vakalar	Hafif Vakalar	Kritik Vakalar
Ateş	%43.8-98.6	%43-98	%48-100
Öksürük	%59-79	%59-8-82	%58.3-85
Balgam	%23-33.7	%21-33.4	%22.2-38
Boğaz Ağrısı	%7-17.4	%14-28.4	%13.3-33.3
Nefes Darlığı	%7-55	%15.1-37	%37.6-92
Hemoptizi	%0.9-5	%0.6-4	%0.3-8
Baş Ağrısı	%6.5-13.6	%5.9-13.4	%0-15
Halsizlik	%7-69.9	%21-65.7	%28-80.6
İştahsızlık	%39.9	%30.4	%66.7
Diyare	%3.8-10.1	%3.5-7.8	%0-16.7
Bulantı-Kusma	%5-4-10.1	%3-7.8	%6-16.7
Döküntü	%11.5	%10.8	%15
Miyalji/Artralji	%14.9-44	%14.5-39	%15-54
Konjunktival Konjesyon	%0.8	%0.5	%2.3

Klinik sınıflandırması;

- Hafif,
- Orta,
- Şiddetli ve
- Kritik, olarak 4 grup olarak kategorize edilmiştir [33]. Derecelendirmede göz önünde bulundurulanan klinik bulgular Tablo 2’de belirtilmiştir.

Aseptomatik	COVID-19 hastalığına dair herhangi bir klinik bulgu ve semptomu olmayan, radyolojik göğüs görüntülemesi normal, SARS-CoV-2 PCR pozitif
Hafif	Akut üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları (öksürük, ateş, boğaz ağrısı, hapşıırma, burun akıntısı, yorgunluk, kas ağrıları) ve/veya gastrointestinal sistem bulguları (mide bulantısı, diyare, karın ağrısı, kusma)
Orta	Belirgin hipoksemi olmayan pnömoni (öksürük, sık yüksek ateş), Bilgisayarlı Tomografide akciğer lezyonu
Şiddetli	Hipoksemili pnömoni ($SpO_2 < \%92$)
Kritik	ARDS, şok, miyokard hasarı, ensefalopati, koagülasyon bozukluğu, kalp yetmezliği ve akut böbrek hasarı

Tablo 2: COVID-19 Hastalık Derecesi Sınıflandırması [25]

2.7.1. COVID-19'un Laboratuvar Seyri

COVID-19 enfeksiyonu tanısı almış olan hastalarda laboratuvar bulgularında çeşitli bozulmalar olabilmektedir. İnflamasyon ve kardiyak belirteçlerinde, karaciğer enzimlerinde yükselme, tam kan sayımı değerlerinde ise düşüş görülebilmektedir [34]. Sık gözlemlenen bulgular; lenfositopeni, trombositopeni, azalmış albumin seviyesi ile beraber artan aminotransferazlar (ALT,AST) , kreatin kinaz, C-reaktif protein (CRP) ve laktik dehidrojenaz (LDH) seviyeleridir [35].

Solunum sıkıntısı sebebiyle yatarak tedaviye alınan hastalarda klinik seyrin olumsuz yönde ilerlemesini tespit edebilmek açısından Lenfosit sayısı, WBC, PLT sayısı, ve serum ferritin takibi önerilmektedir [36].

COVID-19 hastalarında CRP değeri yüksektir ve hastalığın şiddetiyle paralel seyretmektedir. Hayatta kalanların CRP ortanca değerleri 40 mg iken CRP ortanca değerleri 125 mg olan hastaların hayatta kalamadığı gösterilmiştir.

Ferritin seviyesi COVID-19'da ayırt edici niteliğe sahiptir ve teşhis için kullanılabilir. COVID-19 hastalığında ferritin seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda organ hasarından bahsedilebilmektedir.

Lenfosit, COVID-19 olan hastalarda sık görülen ve hastalığın seyri hakkında ayırım yapmak için önemli bir parametredir. COVID-19 nedeniyle hayatını yitiren hastaların çoğunun lenfopenik olduğu değerlendirildiğinde lenfosit sayısının COVID-19 hastalığının seyri ve şiddeti hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir [37].

COVID-19 hastalığında LDH düzeyinin yüksek olması kişilerde, akciğer ve doku hasarı ile ilişkilendirilmiştir. LDH seviyeleri yüksek olan hastalar için ağır klinik seyir beraberinde ölüm ihtimalinde de artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada klinik olarak tehlikeli ve tehlikeli olmayan hastalarda LDH seviyeleri değerlendirilmiştir. LDH seviyeleri yüksek olan hastalar için yoğun bakım ihtiyacının daha yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca akciğer hasarında LDH seviyesi en önemli göstergelerinden biridir [38].

Miyokard hasarının değerlendirilmesinde kullanılan kas kaynaklı kreatin kinaz COVID-19 hastalarında çoğunlukla yüksek seviyede saptanmıştır [39].

COVID-19 enfeksiyonunda tromboemboli riskinin göstergesi olabileceği düşünülen D-dimer kötü prognoz ile ilişkilidir [40].

2.8. Tedavisi

SARS-CoV-2'ye karşı elimizdeki en etkili yöntem aşılama değildir. Bazı sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde aşılama, hastaneye yatışı ve ölümleri ciddi anlamda düşürmekle beraber küresel olarak aşıya erişim muhtelif nedenlerden dolayı sınırlıdır. Birçok popülasyon aşıya erişemediğinden savunmasız kalmaktadır. Ayrıca virüsün uğradığı mutasyonlar aşılamanın her varyant üzerinde etkili olabileceğine yönelik şüpheler uyandırmaktadır. Bununla birlikte doğru tedavi yönteminin de belirlenmesi önem kazanmaktadır [41]. COVID-19, 2020 yılının ilk aylarında ortaya çıkmasına ve pandemi olarak ilan edilmesine rağmen henüz etkinliği ve güvenilirliği tam anlamda kanıtlanmış bir antiviral tedavi yöntemi bulunmamaktadır [33]. Fakat dünya genelinde kullanılmakta olan faydası gösterilmiş bazı tedavi protokolleri mevcuttur. Aralık 2019'dan bu yana hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir, molnupiravir, ivermektin gibi ilaçlar kullanılmış olup bu ilaçların hastalığa yönelik güvenilirliği ve etkinliği hakkında halen pekçok araştırma sürdürülmektedir [42].

Uygulanan tedaviler genellikle semptomatik temellidir. Hastalığın patogenezinin iki ana süreçle yönlendiği düşünülmektedir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde, hastalığa viral yükün yüksekliği sebep olur. İlerleyen süreçte enfeksiyonun prognozuna doku tahribatına yol açan SARS-CoV-2'ye abartılı bir immün reaksiyon tarafından yön verilir. Bu doğrultuda antiviral tedavilerin erken dönem COVID-19'un klinik seyrine etkili olacağı, immünsüpresif/antiinflamatuvar tedavilerinse hastalığın sonraki evrelerinde daha çok fayda sağlayacağı düşünülmektedir [43].

a. Hidroksiklorokin/Klorokin

Klasik bir sıtma ilacı olan klorokin, pandemi başlangıcında COVID-19 için antiviral tedavi olarak önerildi. Yapılan araştırmalar klorokinin akciğer, kalp, böbrek, kalp damarları vb. hücrelerinin membranında bulunan ACE-2 enziminin glikozilasyon sürecini engellediğini göstermiştir. Böylelikle SARS-CoV-2'nin hücresel giriş mekanizmasına etkisi bulunmuştur [44]. Hidroksiklorokin, klorokine kıyasla toksisitesi daha azdır. Ancak her ikisi için aşırı doz alımında toksisite ve hatta mortalite görülmektedir. Ayrıca ruh halinde değişmelere, hemogramda değişikliklere ve karaciğer enzimlerinin yükselmesine sebep olabileceği bilinmektedir. Bu nedenlerden ve diğer olası komplikasyonlardan dolayı Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), acil kullanım iznini iptal etmiştir [43, 45].

b. Favipiravir (FPV)

Favipiravir, influenza tedavisine yönelik geliştirilmiş ve arenavirüs, flavivirüs ve bunyavirüs gibi çok sayıda RNA virüsüne karşı etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca Ebola hastalığı tedavisinde de etkin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [46, 47].

Favipiravirin SARS-CoV-2'ye etkisi üzerine yapılan çalışmalar viral atılıma bazı klinik veriler üzerine olumlu etkisini olabileceği görülmüşken randomize kontrollü diğer çalışmalarda ise olumlu katkısının bulunduğu saptanamamıştır [48].

c. Remdesivir

2013-2016 salgını esnasında Ebola hastalığı tedavisine yönelik geliştirilmiştir [49]. Remdesivirin COVID-19'un tedavisinde etkinliği değerlendirilmiş ve umut verici antiviral terapötik sonuçlar görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de bir çalışmanın sonuçlarına göre klinik iyileşme süresini azalttığı için COVID-19 endikasyonuna ruhsatlandırılmıştır [48, 50].

d. Antibiyotikler

DSÖ, COVID-19 vakalarında, bakteriyel enfeksiyona dair klinik bir kuşku olmadıkça antibiyotik tedavilerini önermemektedir. Klinik olarak bakteriyel ko-enfeksiyondan şüphe edilen olgularda rasyonel bir yaklaşımla tedaviye antibiyotik eklenebilir [51].

e. Kortikosteroidler

Steroidlerin COVID-19 tedavisinde kullanımı, pandeminin başlarında, viral enfeksiyonlardaki negatif sonuçlarından dolayı önerilmemiş ve çokça tartışılmıştır. Fakat o dönemden bu yana yapılan çalışmalar kortikosteroidin kullanımının yararlarını ortaya koymuştur. Çok merkezli, randomize kontrollü recovery çalışması 10 güne kadar 6mg/gün oral yada intravenöz deksametazon tedavisinin oksijen desteği alan hastalarda ölüm oranını azalttığını ortaya koymuştur. ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri protokollerinde deksametazonun, oksijen ve mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda veya ekstrakorporal membran oksijenizasyonu gerektiren durumlarda kullanımını önermektedir [51, 52].

f. Anakinra

İnsan interlökin-1 reseptör antagonisti olan Anakinra 2021 Aralık'ta Avrupa İlaç Ajansı tarafından COVID-19 tedavisi için onay almıştır. Mortalitenin azalması üzerine etkisi saptanmıştır. Hastanın durumuna ve hastalığın şiddetine göre doz ayarlaması yapılabilir, önerilen doz (2-10 mg/kg) aralığında ve subkütan veya damar içi uygulama yoludur. Sitokin fırtınasına karşı kullanılabilecek etkili bir tedavi yöntemidir [53, 54, 55].

g. Tosilizumab

Tosilizumab, İnterlökin-6 reseptörüne yönelik monoklonal bir antikordur. Tosilizumabın ciddi sitokin fırtınası tedavilerinde etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kritik pnömonisi olan hastalarda 400 miligram intravenöz tosilizumab tedavisinin, oksijen desteği ihtiyacını azalttığı, akciğer lezyonlarının gerilediği ve lenfosit sayısında normalleşmenin olduğu bildirilmiştir [56].

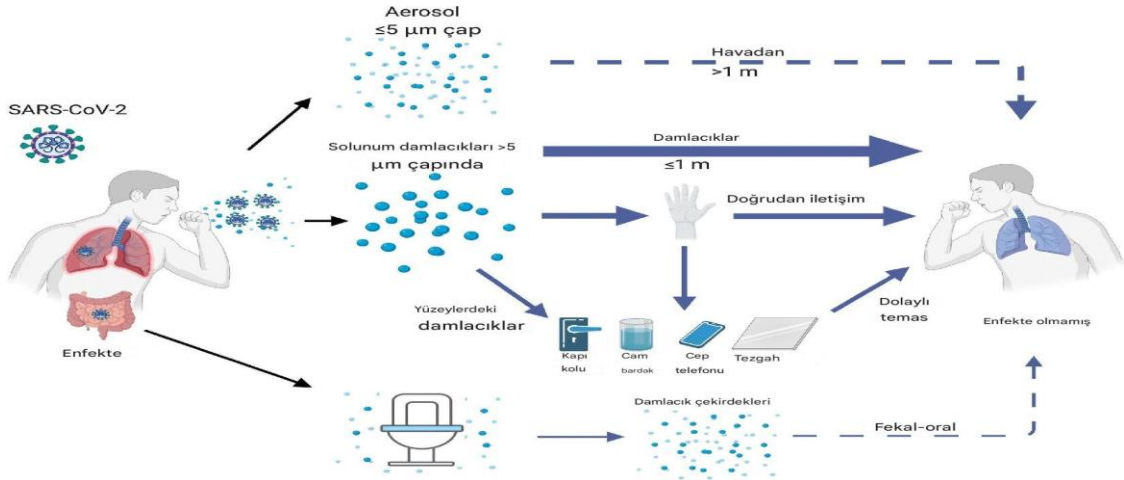
2.9. İmmünite

Evrimsel süreçte en eski savunma sistemimiz olan doğal bağışıklık yanıtları, enfeksiyonların önlenmesi için virüs, maya, bakteri ve parazitlere karşı olan primer savunma hattıdır. Fiziksel olarak patojenin girişine engel olmak ve biyolojik olarak patojeni parçalayarak yok etmek şeklinde gelişir. Edinsel bağışıklıkta olan patojenleri birbirinden ayırt edebilme özgüllüğü yoktur. Patojenlerdeki genel yapılar tanınır ve bu şekilde yanıt gelişir. En önemli özelliği hızlı olmasıdır [57, 58, 59].

Viral bir enfeksiyona karşı enfeksiyonun kontrolünde CD8 T lenfositler esas görevi alır ve virüse spesifik antijenler (8-10 aminoasitten oluşan peptitler 11 şeklinde), antijen sunucu hücreler tarafından, major histokompatibilite kompleksi I (MHC I) aracılığıyla CD8 T lenfositlere sunulur. SARS-CoV-2’de virüse spesifik antijenler; yapısal olmayan proteinlerden ziyade, yapısal proteinlerden oluşur. Yapısal bir protein olan N proteini; hümmoral ve hüccresel immüniteyi indükleyen en potent immünojenidir. İmmün sistemin SARS-CoV-2’nin temizlenmesindeki rolü ve SARS-CoV-2’ye tekrar maruziyetten sonra immün hafızanın koruyuculuk görevinin devam edip etmeyeceğı ile ilgili bilinenler sınırlıdır. SARS-CoV-2’ye bağılı gelişen enfeksiyonlarda, oluşan antikorlar temelde IgM ve IgG’dir. IgM antikorları enfeksiyonun bir ila üçüncü haftasında, IgG’de ise ikinci haftada tespit edilmeye başlanır. IgG tipi antikorlar S ve N proteinlerine karşı oluşur ve bu antikorların uzun süre sentezlendiğı çalışmalarda gösterilmiştir [14, 60].

2.10. Bulaştırıcılık ve Korunma Yolları

COVID-19 hastalığının rinovirüs ve grip de dahil olmak üzere diğcr solunum yolu hastalıklarında olduğı gibi, bulaşın öksürük ve hapşırmadan kaynaklanan damlacıklar yoluyla gerçekleştiğı düşünölmektedir. Damlacık yolu ile, COVID-19 hastası hapşırdığında çevresindeki (1 metre içindeki) kişiyi/kişileri potansiyel olarak enfektif damlacıklara maruz bırakır. Kapalı alanlarda, havadaki yüksek virüs yüküne uzun süreler maruz kalınması halinde bulaş oranının artması söz konusudur [12, 61]. Virüsün havada en az üç saat asılı kaldığı belirtilmiştir [62]. Hastalığın yayılımında sadece belirti gösteren şüpheli/kesin vakalar değıl, asemptomatik kişiler de aynı oranda bulaştırıcılıkta rol oynamaktadır ve semptomatik hastalar kadar virüs yükü taşıdıkları düşünölmektedir [63]. SARS-CoV-2 bulaş yolları Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7: SARS-CoV-2 Bulaş Yolları [26]

COVID-19 hastalığı ve pandemisi yalnızca insan sağlığını etkilemekle kalmayıp, makro boyutta ekonomileri, sosyal-sanatsal yaşamı ve siyaseti de etkilemektedir. Halihazırda salgına karşı en etkili silah aşılar fakat mevcut aşılarda beklenen performansı göstermelerinin önünde aşılması kısa vadede mümkün gözükmeyen sorunlar (ekonomik sorunlar, tedarik ve lojistik zorluklar, aşı karşıtlığı ve siyasi konjonktürel nedenler gibi.) bulunmaktadır. Bu durum hastalığın yayılımını kontrol altına almak için uyulması gereken bireysel ve toplumsal korunma tedbirlerini zorunlu kılmaktadır. Etkili bir biçimde uygulanan korunma tedbirleri sağlık sisteminin kapasitesinin zorlanması da önüne geçecektir. [64]

Hastalıktan korunmak ve mücadele edebilmek için kişisel ve toplumsal bazda alınması gereken önlemler vardır. Kişisel olarak uyulması gereken öncelikli kural, temastan olabildiğince kaçınmaktır. DSÖ ve diğer sağlık kuruluşları enfeksiyondan korunmak için aşağıdaki önerileri yayınlamışlardır;

- Akut solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerle temas kurmaktan kaçınmak,
- Özellikle enfekte kişilerle veya bulundukları yerle temastan sonra elleri sık sık yıkamak,
- Vahşi ve/veya çiftlik hayvanları ile korunmasız temastan kaçınmak,

- Akut solunum yolu enfeksiyonu belirtileri gösteren insanlarla mesafeyi korumak, hapşırık veya öksürüklerini tek kullanımlık mendiller ya da giysilerle kapatmak ve elleri yıkamak [65].

Kesin/şüpheli hasta kişiler ile 1 metreden yakın temas edecek olan sağlık personelinin muhakkak uyması gereken standart önlemlerin bir kısmı Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3: DSÖ Sağlık Kurumlarında Uyulması Gereken Standart Önlem Önerileri [66]

Hijyen	Öneri
El Hijyeni	Hastaya direkt temas öncesinde (Eldivenli/Eldivensiz temas), İnvaziv materyallere temas etmeden önce ve sonra, Bir hastadan diğerine geçerken, Hasta yakınına, çevresine ve yakın çevresinde bulunan her türlü objeyle temas kurulduktan sonra el hijyeni sağlanmalıdır.
Eldiven	Kan ve kan ürünleri, sekresyonlar, vücut sıvıları, atıklar ile temas sırasında, Hastadan hastaya geçerken, kontamine olmayan materyal veya yüzeylere temas etmeden önce ve kullanıldıktan sonra hemen çıkartılmalı ve el hijyeni sağlanmalıdır.
Yüz Koruması (Maske)	Kan, vücut sıvısı veya diğer atıkların sıçraması ihtimaline ve havada asılı kalabilecek, konuşma esnasında bulaşabilecek virüslere karşı cerrahi maske, göz siperliği veya gözlük takılmalıdır.
Çevre Temizliği	Çevre ve sık temas edilen yüzeylerin (yemekhane, toplu taşıma, tuvalet vb.) dezenfeksiyon işlemlerinin rutin ve prosedürlere uygun yapılması gerekmektedir.
Atık Maddelerin İmhası	Güvenli atık yöntemleri sağlanmalıdır. Tek kullanımlık materyaller kullanılmalıdır.
Solunum Yolu Hijyeni	Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) belirtileri gösteren kişiler hapşırırken ve/veya öksürürken, ağız ve burunlarını bir bez/mendil kullanarak kapamalıdır. Sonrasında el hijyenini sağlamalıdır. ÜSYE semptomları gösteren kişiler diğer bireylerle arasında en az 1 metre mesafe bulundurulmalıdır.

Kesin/şüpheli COVID-19 tanılı hastaların olduğu sağlık kuruluşlarında temel olarak standart enfeksiyondan korunma tedbirleri uygulanmalıdır [61]. Hastalar bulgularına göre hastane de yahut evinde izole edilmelidir. Hastaneye yatırılan vakaların hasta odaları mümkün ise tek kişilik banyo, tuvaleti olan, kapısı kapanabilen odalar olmalı, izolasyonun mümkün olmadığı durumlarda ise hastaların birbirinden 1-1,5 metre mesafe ile ayrılmaları sağlanmalıdır. Kesin tanı konulmuş olan kişiler beraber yatırılabilir ancak şüpheliler ayrı odalarda yatırılmalıdır. Aynı odada kohort edilmeleri halinde tıbbi maske kullandırılmalıdır [67].

Özellikle pandemi döneminde sağlık kurumlarının girişlerinde COVID-19 ile ilişkili olabilecek bulguların sorgulanması (ateş, nezle, öksürük, nefes darlığı), enfeksiyonun kontrol edilebilmesine fayda sağlayabilir [68].

2.11. Mikrobiyolojik Tanısı

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda doğru ve hızlı bir biçimde laboratuvar tanısının konulması, tedavinin etkinliğini, alınacak izolasyon tedbirinin faydasını, virüsün yayılımının kontrol altına alınmasını ve doğru stratejilerin geliştirilmesini olumlu etkileyecektir [69]. COVID-19 hastalığının bulgularının pnömoniyle ilerleyen diğer virüs kaynaklı enfeksiyonlarla klinik benzerliği, henüz kesin bir tedavisinin olmaması ve aşılama konusunda yaşanan sorunlar, erken tanımlamanın en önemli mücadele argümanlarından olduğunu göstermektedir [70].

Viral enfeksiyonların tanısında genellikle moleküler, serolojik yöntemler ve virüs kültürü kullanılmaktadır. Altın standart tanı yöntemi olarak kabul gören virüs kültürü ve izolasyonu, biyoemniyet riski sebebiyle SARS-CoV-2 tanısında tercih edilmemektedir [69].

SARS-CoV-2'nin laboratuvar tanısında iki test grubu kullanılır. Bu gruplardan ilki virüsün parçalarını, viral RNA ya da viral proteinleri tespit eder. Bu testler, inkübasyon döneminde daha az faydalı olsalar da, genellikle var olan enfeksiyonu göstermede etkilidir. İkinci yöntem olan serolojik testler ise enfekte olmuş bireylerde SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen antikorları saptar [71].

Farklı test türlerinin performans karşılaştırması Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: Farklı Test Türlerinin Performans Karşılaştırması [71]

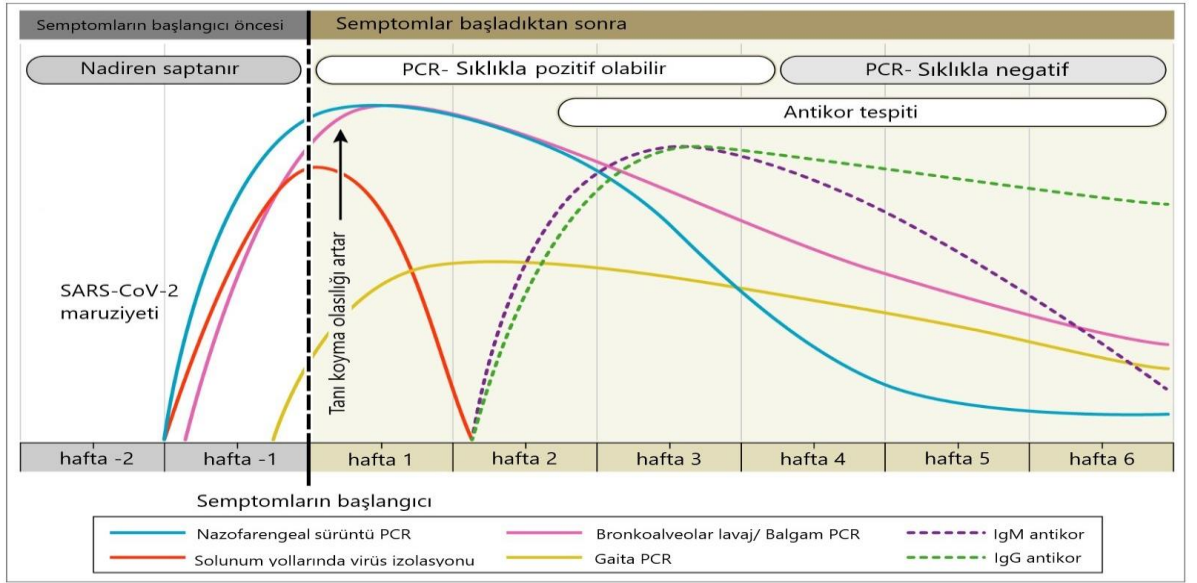
Tür	Hedef	Virus	Tahlil süresi	İşlem türü	FDA-EUA	Örnekler
PCR	Viral RNA	SARS-CoV-2	2-8 saat, >12 saat	Plate	56	#Roche, #LabCorp, #BioMerieux, #Qiagen, #Perkin-Elmer, #Becton Dickinson, #Luminex, #Thermo Fisher, others
PCR-POC	Viral RNA	SARS-CoV-2	< 1 saat	Cartridge	2	#Cepheid, #Mesa, Credo
ddPCR	Viral RNA	SARS-CoV-2	2-4 saat	Manual	1	#BioRAD
NEAR	Viral RNA	SARS-CoV-2	15 dakika	Cartridge	1	#Abbott
OMEGA	Viral RNA	SARS-CoV-2	1 saat	Plate	1	#Atila BioSystems
RCA	Viral RNA	SARS-CoV	2 saat		0	
SHERLOCK	Viral RNA	SARS-CoV-2	1.5 saat	Kit	1	#Sherlock Biosciences (CAS13a)
DETECTR	Viral RNA	SARS-CoV-2	1 saat	Kit	0	Mammoth Biosciences (CAS12a)
NGS	Viral RNA	SARS-CoV-2	Günler		1	#IDbyDNA, Vision, Illumina
µNMR	IgG, IgM	SARS-CoV-2	2 saat	Cartridge	0	T2 Biosystems
LFA	IgG, IgM	SARS-CoV-2	15 dakika	Cartridge	3	#Cellext, #Sugentech, #ChemBio, Innovita
ELISA	IgG, IgM	SARS-CoV-2	2-4 saat	Plate	4	#Mount Sinai, #Ortho-Clinical (2), #EUROIMMUN US Inc., BioRAD, Snibe, Zhejiang orient, Creative Dx
CLIA	IgG, IgM	SARS-CoV-2	30 dakika	Cartridge	2	#Abbott, #DiaSorin
EIA	IgG, IgM	SARS-CoV-2	2 saat	Plate	1	#BioRAD
MIA	IgG, IgM	SARS-CoV-2		Plate	1	#Wadsworth Center
ECLIA	IgG, IgM	SARS-CoV-2	20 dakika	Plate	1	#Roche
ECS	IgG, cytokine	SARS-CoV-2	1 saat	Cartridge	0	Accure Health
VAT	Viral antijen	SARS-CoV-2	20 dakika	Cartridge	1	#Quidel, Sona NT, RayBiotech, SD Biosensors, Bioeasy
Microarrays	Ig epitopları	SARS-CoV-2	1.5 saat	plate	0	RayBiotech, PEPPERPRINT
IFM	Viral protein	SARS-CoV	3 saat	Manual	0	
WB	IgG, IgM, Viral protein	SARS-CoV	4 saat	Manual	0	

2.11.1. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)

Virüse spesifik RNA'nın saptanması esasına dayanan NAAT'lar, aktif enfeksiyonu gösterir. Viral genomda minimum iki farklı spesifik gen bölgesindeki hedefleri tarayan NAAT'lar, DSÖ tarafından önerilmektedir.

COVID-19 tanısında altın standart olarak kabul edilen ve yaygın kullanılan test RT-qPCR testidir. Bu yöntemin esası solunum yolu sekresyonlarından viral RNA'nın izole edilmesine dayanmaktadır. Daha sonra viral genom RT enzimi ile komplementer DNA'ya dönüştürülerek numunede spesifik DNA araştırması yapılır. Bir diğer yöntem ise high throughput (yüksek akım hızlı) sekanslama yöntemidir. Fakat RT-PCR'ye kıyasla daha pahalıdır ve yaygın olarak kullanılmamaktadır [72, 73, 74].

Virüslerin hastalığın başlangıç döneminde özellikle üst solunum yollarına yerleşmesi, nazofarengeal sürüntü numunelerini tanımlamada değerli kılmaktadır. Hastalık ilerledikçe viral yükün üst solunum yollarında azaldığı buna karşın alt solunum yollarında ise arttığı gösterilmiştir. Hastalığın ilerlediği bu dönemde nazofarengeal numunelere ek olarak balgam, bronkoalveoler lavaj ve bronş aspirasyonu gibi alt solunum yolu örneklerinde de virüs izole edilmesini gerektirebilir. RT-PCR için alınmış olan sürüntü numuneleri; 2–8°C sıcaklıkta saklanarak en geç 48 saat içerisinde testin yapılacağı laboratuvara ulaştırılmalıdır. RT-PCR'in düşük viral yükü saptayabilmesine karşın, duyarlılığı ve özgüllüğü alım tekniğine, ekipmanların saklanma şartlarına, test merkezi tecrübesi ve koşullarına göre değişiklik gösterebilmektedir. RT-PCR ile klinik örneklerin duyarlılıkları bronkoalveoler lavajda %93–95, balgamda %72–75, nazal sürüntüde %63, gaitada %48 ve farengeal sürüntüde %32 olarak bildirilmiştir. RT-PCR'in özgüllüğü %90-%95 aralığında değişmektedir. Yanlış negatifliğin nedeni, örneğin yanlış zaman veya yerden alınması, yetersiz örnek miktarı, uygun olmayan transfer ve saklama koşulları gibi birçok hatalı işlem olabilir. Çalışmalarda yalancı negatiflik oranının %5 ile %40 arasında olduğu bildirilmiştir. Özellikle klinik riski yüksek olan hastalarda negatifliğin NAAT ile yahut serolojik yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir. Tanısal yöntemlerin etkinliği ve hastalığın seyri Şekil 8'de gösterilmiştir [72].



Şekil 8: Semptom Başlangıcına Göre SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Yol Açtığı Klinik Seyir ve Saptanmasına Yönelik Tanı Testlerinin Zaman İçinde Tahmini Değişimi [75]

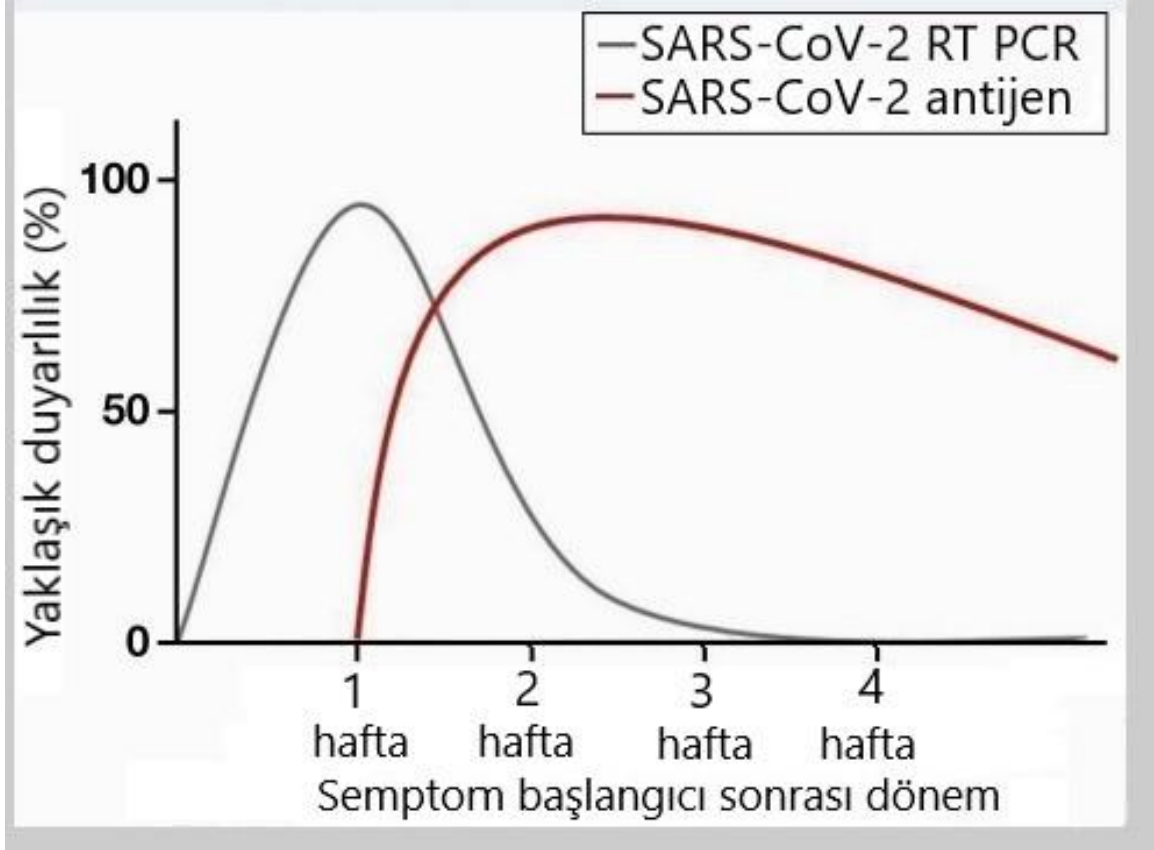
2.11.2. Serolojik Tanı Testleri

Serolojik testler, RT-PCR'a kıyasla uygulanması daha kolay ve maliyet açısından daha ucuz olmalarına rağmen bazı spesifik durumlar dışında akut enfeksiyon tanısında kullanılmazlar [76].

Serolojik testler, virüse özgü antikorları tespit eden tanı yöntemleridir. Virüse özgü antikorların, virüs maruziyetinden en erken bir hafta sonra oluşması nedeniyle testlerin akut dönemde yapılması tanısal fayda sağlamayacaktır.

Antikor saptama testleri oluşturulurken kullanılan antijen kaynağı çok önemlidir. Koronavirüslerin genetik yapılarının benzerliği sebebiyle çapraz reaksiyonun meydana gelme ihtimali vardır. Bundan dolayı daha spesifik ve immünojenik antijenler seçilmelidir. SARS-CoV ve MERS-CoV'da immünojenik olmaları sebebiyle N ve S proteinlerine karşı oluşan antikorları serumda test edebilmek için Kemilüminesans İmmünolojik Analiz (CLIA) ve Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz (ELISA) metodları geliştirilmiştir. Ayrıca SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin N proteininin benzerliği %92 civarı olmasından dolayı SARS-CoV-2'nin N proteiniyle diğer insan koronavirüslerine karşı gelişen antikorlar arasında bir çapraz reaksiyon olabilmektedir. Çapraz reaksiyon kaynaklı yalancı pozitif sonuçları engelleyebilmek için farklı antijen bölgelerini hedef alan farklı analizlere sahip antikorların test edilmesi denenebilir [77].

Tanı yöntemlerinin hastalığın dönemine göre yaklaşık duyarlılık durumları Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9: Tanı Yöntemlerinin Hastalığın Dönemine Göre Yaklaşık Duyarlılık Durumları [78]

2.11.3. Hızlı Antijen Testleri

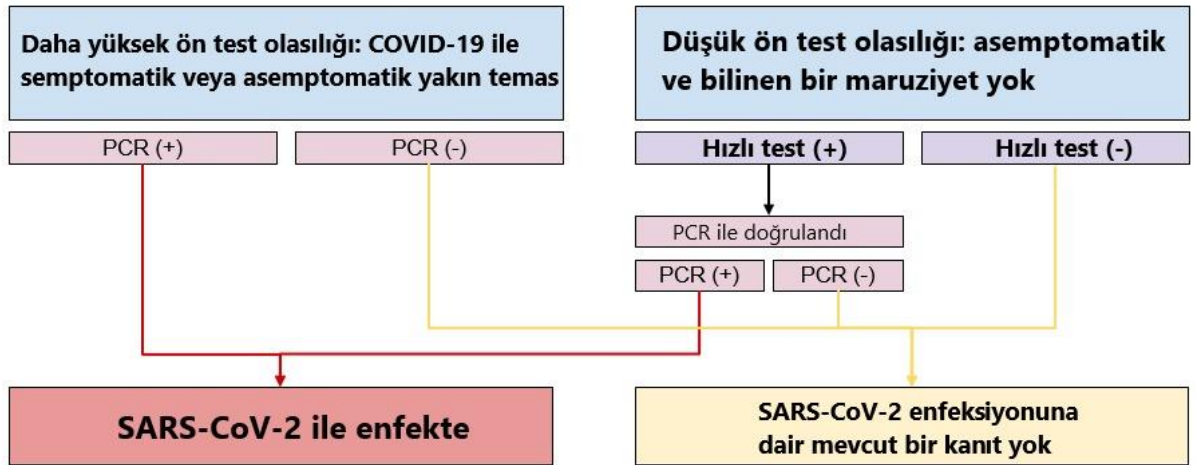
Antijen testleri, laboratuvar tabanlı testler, hasta başı testler ve kişinin kendisine uyguladığı testler olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Antijen testleri, RT-PCR testlerinden daha ucuz olmalarının yanı sıra 30 dakikada içerisinde sonuç vermektedirler. Antijen testlerinin zayıf tarafı, NAAT'lara oranla daha az duyarlı olmalarıdır. Kullanımı basittir; kısaca, numune test kuyucuğuna yerleştirilir ve sonuç 5-15 dakika içinde herkesin okuyabileceği bir şekilde elde edilir.

Antijen testlerinin çoğu viral RNA'nın çevresinde bulunan N proteinini hedefler. Bu protein hastalığın başlangıcını takip eden ilk 10 gün içinde hasta örneklerinde doğrudan tespit edilebilir. Tanıda sandviç benzeri immünolojik testlerin kullanılması,

diğer proteinlere göre nispeten büyük boyutu ve yüksek immünojenitesi bu proteine tespit edilebilir olma özelliği kazandırır [14, 79].

FDA 09 Mayıs 2020 tarihinde COVID-19 pandemisiyle mücadelede kullanılmak üzere hızlı antijen testi için acil kullanım onayı verdi [80].

Hızlı antijen testleri kolay ve kısa sürede, evde dahi uygulanabilir. Temaslı ve belirti göstermeyen geniş topluluk taramalarında çoğunlukla tercih edilen yöntemdir. En yüksek duyarlılığa belirtilerden önceki ve sonraki beşinci veya yedinci günde ulaşılır. Bunda dolayı bu testlerin negatifliği hastalığı tümüyle dışlamaz. Pozitif olması durumunda tanı konur, fakat duyarlılıkları NAAT testlerine kıyasla daha düşüktür. Yüksek olasılıklı semptomatik olgularda negatiflik açısından NAAT testleri ile sağlaması yapılmalıdır [72, 81, 82]. Test yöntemleri arasında farklı durumlarda hangi yöntemin tercih edilmesi gerektiğine yönelik test seçim algoritma önerisi Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10: SARS-CoV-2 Test Seçim Algoritma Önerisi [83]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesine 26.07.2022-27.10.2022 tarihleri arasında başvurmuş tamamı gönüllü katılımcı olan 82 hasta dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında tüm gönüllülerden ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ alınmış olup rızası dahilinde numune alınmış ve laboratuvar değerleri incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 48’i kadın 34’ü erkek gönüllü bireylerden alınan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinde RT-PCR ile birlikte aynı zamanda COVID-19 HAgt ile çalışıldı. Hastalara ait ilk pozitifliğin saptandığı tarihleri müteakiben 7-10’uncu günde, 14-20’inci günde ve 28-30’uncu günler arasında toplamda 3 kontrol testi yapıldı ve her testte hem altın standart SARS-CoV-2 RT-PCR hem de HAgt uygulandı. Test sonuçları pozitif ya da negatif olarak kaydedildi.

Uzun süreli pozitiflik ile kan değerleri arasındaki ilişkiyi ölçmek için hastalardan alınan kan numuneleri ortanca, minimum-maksimum değerleri, 1. ve 3. çeyreklik değerleri istatistiksel olarak irdelendi. Kümülatif olarak ortalaması referans değerden yüksek olan parametreler tespit edildi.

Bu çalışma tek merkezli ve prospektif bir çalışma niteliği taşımaktadır.

3.1. Materyal

Örneklerin alınması ve çalışma süreci boyunca T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan “COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri” programına uyuldu (Minimum; N95 maske, yüz koruyucu, gözlük ve eldiven). Çalışmaya dahil edilen her örnek potansiyel olarak enfeksiyöz olarak kabul edildi.

Hastaların klinik seyrinin tespiti ve tedavisi için alınan kan örnekleri, Hasta Bilgi Yönetim Sisteminde Microsoft Office Excel programına aktarıldı. Demografik özellikler ve klinik bulgular kaydedildi. Yaş, cinsiyet, epidemiyolojik öykü, komorbid hastalık, immünsüpresyon, hastalığın şiddeti, semptomların varlığı ve süresi sorgulandı. Hemogram (Tam kan sayımı), kreatinin, üre, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, D-dimer, ferritin ve fibrinojen düzeyleri değerlendirildi.

3.1.1 Örnek Alımı

PCR ve HAgt için örnek alma işleminde, orofarengeal ve/veya nazofarengeal swab ile posterior nazofarenks yüzey duvarı ve bademciğe ulaşıldı. Swab bu zonda birkaç defa döndürüldü. Swab taşıma besiyerine yerleştirildi, incelenmek üzere, enfeksiyon tedbirlerine uyularak laboratuvara gönderildi. Örnek alımı Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11: Örnek Alımı

3.1.2. Kan örnekleri

Gönüllü hastalardan alınan kan örnekleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışılmıştır. Çalışılan örneklerin sonuçları T.C. Sağlık Bakanlığı Tıbbi Laboratuvar Test Rehberince belirlenen referans aralığında değerlendirildi.

3.2. Metod

Çalışmada kullanılan RefKİT SARS-CoV-2 Multiplex qPCR Assay kiti (Türkiye), COVID-19'dan şüphelenilen bireylerden viral taşıma ortamına alınan üst solunum yolu (nazofarengeal, orofarengeal ve nazal sürüntü, nazofarengeal aspirat, bronkoalveolar lavaj ve tükürük) örneklerindeki SARS-CoV-2 RNA'sının doğrudan ve kalitatif olarak saptanmasına imkan verir. Saptama sürecindeki ters transkripsiyon (RT) ve prob-tabanlı gerçek zamanlı PCR (qPCR) tek reaksiyonda gerçekleştirilmektedir. SARS-CoV-2 Multiplex qPCR Assay testinin LOD değeri 400 kopya/mL olarak saptanmıştır. Bunun yanı sıra, eğer ortamda daha önceki işlemlerden kalmış PCR ürünleri varsa, Urasil-N-glikozilaz enzimi, cDNA sentezinden hemen önce, ampikon

sentezinde kullanılmış olan dUTP'yi ortadan kaldırarak yanlış pozitif sonuçları engellemektedir [85].

RefKİT SARS-CoV-2 Multiplex qPCR Assay testi, üç primer-prob çifti içermektedir; bunlardan ikisi SARS-CoV-2 RNA'sının N bölgesini hedef alırken, üçüncü primer-prob çifti ise insan genomundaki RNA polimeraz (RnaseP) bölgesini hedef almaktadır. N1 ve N2 primer prob setleri, virüs genomunun saptanmasında kullanılırken, RnaseP primer ve prob sistemi, sürüntü örneği alımı, viral RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve DNA amplifikasyonu gibi süreçlerin etkinliğini değerlendirmek amacıyla “internal kontrol” olarak görev görür. Hedef bölgelerden alınan floresan okumalar Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5: Hedef Bölgelerden Alınan Floresan Okumalar

Florofofor	Hedef Bölge	Saptama
FAM	N1 + N2	SARS-CoV-2 Genomu
HEX	RP İnternal Kontrol	İnsan Genomu

RefKİT SARS-CoV-2 Multiplex qPCR Assay testine ait bileşenlerin tümü -15°C-25°C arasında saklandı. Kit içeriğinde yer alan reaktifleri daha yüksek sıcaklıklarda saklamak, sık sık dondurup çözdmek ve uzun süreli olarak ışığa maruz bırakmak kitin hassasiyetini azaltabileceğinden bu durumlardan kaçınıldı. Çalışmaya başlanılmadan önce kit bileşenleri buz üzerinde çözdürüldü ve PCR karışımı buz üzerinde hazırlandı.

RefKİT SARS-CoV-2 Multiplex qPCR Assay kiti BİO-RAD CFX-96 Connect (Singapur) cihazı ile uyumlu olarak çalışmaktadır. Tüpleri/plakayı RT-PCR cihazına yerleştirip test süresinin bitiminden sonra sonuçların analizinde BIO-RAD CFX-96 Connect cihazı için eşik değeri, FAM kanalında beyaz plaka/strip tüp kullanılıyorsa 200 RFU'ya, şeffaf plaka/strip tüp kullanılıyorsa 100 RFU veya “autothreshold” seçilir.

Sonuçlar, FAM ve HEX florofor okuma kanallarından elde edilen ışımalara karşılık gelen eşik döngüsü değerine (Ct) göre değerlendirilmelidir. Sonuçların geçerli kabul edilebilmesi için pozitif kontrolde hem FAM hem de HEX kanallarında 15-28 aralığında Ct değerleri olmalıdır. Negatif kontrolde FAM kanalında amplifikasyon görülmemeli, HEX kanalında 20-28 aralığında Ct değerleri olmalıdır.

Reaksiyonu hazırlamak için aşağıda belirtilen adımlar takip edildi.

- 1) RefKİT SARS-CoV-2 Multiplex qPCR Assay içerisinde yer alan bileşenlerin buz üzerinde çözülmesi sağlandı. Bileşenlere hafif bir vorteks sonrası santrifüj işlemi uygulandı.
- 2) Aşağıdaki tabloya (Tablo 6) göre reaksiyon karışım hazırlandı.

Tablo 6: Reaksiyon Hazırlığı

Sıra	Bileşen	Reaksiyon başına eklenecek miktar
1	UNG'li 2X RefMix Karışımı	5 µL
2	Oligonükleotid Karışımı	2.5 µL
3	Viral RNA Ekstraktı/ Pozitif Kontrol/ Negatif Kontrol/ No Template Control (NTC)	2.5 µL
4	Toplam Reaksiyon Miktarı	10 µL

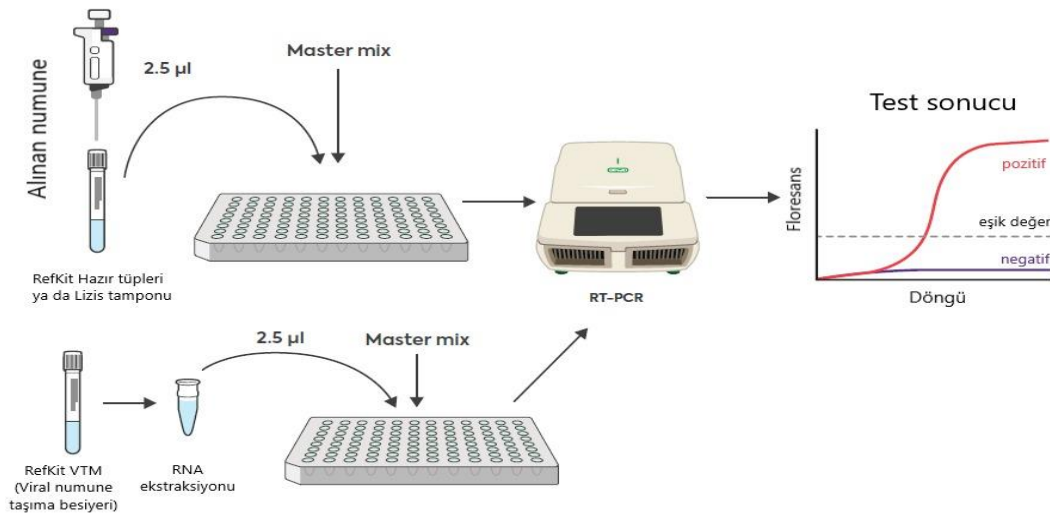
- 3) Her reaksiyon tüpüne/kuyucuğuna 7.5 µL reaksiyon karışımı dağıtılarak kısa bir süre santrifüj işlemi uygulandı.
- 4) Daha sonra her tüpe/kuyucuğa 2.5 µL RNA örneği eklendi.
- 5) RNA örneği, pozitif kontrol ve negatif kontrol tüplere ekledikten sonra, örneklerin tüp dibinde toplanması için santrifüj işlemi yapıldı.
- 6) Tüpler/plaka RT-PCR cihazına yerleştirdikten sonra Tablo 7'de belirtilen amplifikasyon programı uygulandı.

Tablo 7: Reaksiyon Koşulları

Reaksiyon Basamakları	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
1. Kontaminasyonun giderilmesi/ UNG aktivasyonu	25°C	8 dk	1
2 cDNA sentezi	52°C	5 dk	1
3. Denatürasyon	95°C	3 dk	1
4. Denatürasyon	95°C	5 sn	5
5. Bağlanma/Uzama	60°C	30 sn	
6. Denatürasyon	95°C	4 sn	35
7. Bağlanma/Uzama +Okuma (FAM/HEX)	60°C	12 sn	

7) Cihaz yazılımında viral RNA'nın saptanması için florofofor okuma kanallarından FAM kanalı, internal kontrol için ise HEX kanalı etkinleştirilerek reaksiyon başlatıldı (Şekil 12).

8) Reaksiyon tamamlandıktan sonra, potansiyel amplikon kontaminasyonunu önlemek için PCR tüpleri açılmadan laboratuvarın biyolojik atık kurallarına uygun olarak uzaklaştırıldı.

**Şekil 12: İşlem Prosesi**

3.2.1 PCR Sonuçlarının Analizi

Reaksiyon sonuçlarının analizinde Bio-Rad CFX-96/ Connect cihazları için eşik değeri, FAM kanalında beyaz plaka/strip tüp kullanımında 200 RFU'ya (şeffaf plaka/strip tüp kullanımında 100 RFU veya “autothreshold” olarak seçildi), HEX kanalında ise “autothreshold”a ayarlandı.

Sonuçlar, FAM ve HEX florofor okuma kanallarından elde edilen ışımalara karşılık gelen eşik döngüsü değerine (Ct) göre değerlendirildi.

Sonuçların geçerli kabul edilebilmesi için pozitif kontrolde hem FAM hem de HEX kanallarında 15-28 aralığında Ct değerleri olmalıdır. Negatif kontrolde FAM kanalında amplifikasyon görülmemeli, HEX kanalında 20-28 aralığında Ct değerleri olmalıdır. FAM ve HEX kanallarından ışıma alınmış ve elde edilen Ct ≤ 33 ise örnek pozitif (D1), yalnızca HEX kanalından ışıma alınmış ve elde edilen Ct ≤ 33 ise örnek negatif (D2), yalnızca FAM kanalından ışıma alınmış ise (Ct ≤ 33) örnek pozitif (D3) olarak kabul edildi. Hasta klinik bilgisine göre uyumsuz sonuç tespit edilmişse örnek tekrar test edildi ve/veya yeni örnek istendi. Her iki kanaldan da herhangi bir ışıma alınmadığı durumda reaksiyonun gerçekleşmediği veya bir inhibisyonun (D4) olduğu düşünüldü. Bu durumda örnek nükleaz içermeyen bir sıvı veya TE buffer ile 1/4 oranında sulandırılarak tekrar çalışıldı, aynı sonuç alınması durumunda yeni örnek istendi. Sonuçların değerlendirmeleri hakkında ayrıntılı bilgi Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Durum	(Ct) Parametreleri		Sonuç
	FAM (N1/N2)	HEX (RP)	
D1	≤ 33	≤ 33	Pozitif
D2	-	≤ 33	Negatif
D3	≤ 33	-	Pozitif
D4	-	-	Geçersiz

3.2.2. COVID-19 HAgt

COVID-19 HAgt (Spesera, Türkiye) insandan nazofarengal ve orofarengal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 antijeninin tespiti için bir immünokromatografik test kitidir. Örneklerdeki SARS-CoV-2 antijeni, anti SARS-CoV-2 monoklonal antikor ile reaksiyon sonrasında birleştirilmiş altın konjugatı ardından test hattında hareketsizleştirilmiş anti SARS-CoV-2 monoklonal antikorları ile reaksiyona girer. Klinik örnek SARSCoV-2 antijeni içeriyorsa, membrandaki test bölgesinde görünür bir bant belirir. Çözelti içeriğindeki reaktifin kontrol konjugatı ile bağlanması sonucunda kontrol bölgesinde de bir bant oluşur.

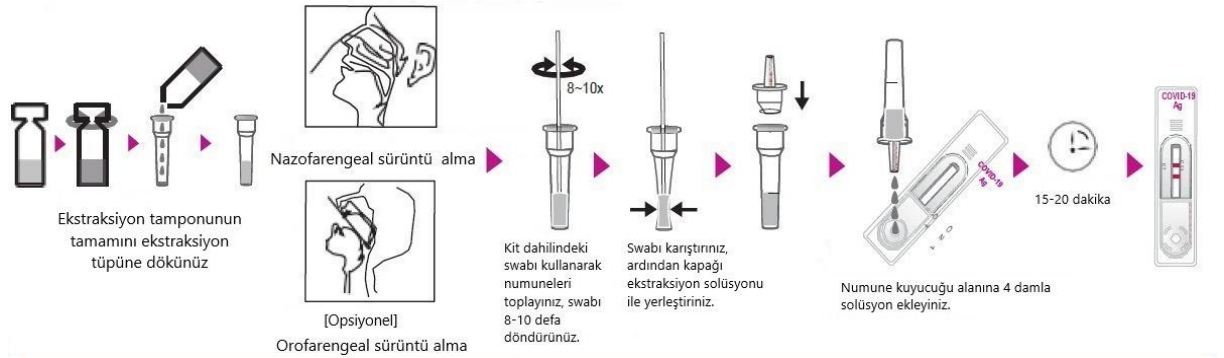
Test şeridi; reaktif ped, numune pedi, reaksiyon membranı ve emici ped'den oluşur. Reaktif ped, SARS-CoV-2 nükleokapsid proteine karşı monoklonal antikorlar ile konjuge kolloidal altın içerir. Reaksiyon membranı SARS-CoV-2 nükleokapsid proteini için ikincil antikorlar ihtiva eder. Tüm şerit plastik bir cihazın içine sabitlenir. Klinik örnek kuyuya eklendiğinde reaktif pedinde kurutulmuş konjugatlar çözülür ve örnek ile birlikte geçirilir. Örnekte SARS-CoV-2 antijeni varlığında, anti SARS-CoV-2 konjuge ile virüs arasında oluşan kompleks, test hattı bölgesinde (T) kaplanmış spesifik anti SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar tarafından yakalanır. T çizgisinin yokluğu negatif sonucu gösterir. Kontrol bölgesinde (C) her zaman uygun örnek hacminin eklendiğini belirten kırmızı bir bant oluşur.

3.2.3. COVID-19 HAgt Çalışma Prosedürü

Test aşağıdaki sıralama ve prosedüre uyularak gerçekleştirildi.

1. Tüm örnekler, test cihazı ve test solüsyonu çalışma yapılmadan önce oda sıcaklığında (15-30 dakika) muhafaza edildi.
2. Cihaz düz bir yüzeye yerleştirildi.
3. Ekstraksiyon tüpü tampon hattına kadar ekstraksiyon solüsyonu ile dolduruldu.
4. Nazofarengal (ve orofarengal) swab örnekleri ekstraksiyon solüsyonuna yerleştirildi ve ardından swab 8-10 kez vorteks yardımıyla karıştırıldı.
5. Örneğin swab üzerinde kalan kısmını çıkarmak için solüsyon tüpüne bastırılarak swab çıkarıldı.
6. Damlalık kapağı yerleştirildi ve 4 damla örnek kuyusuna [S] damlatıldı.
7. 15-20 dakika sonra sonuçlar yorumlandı. Sonuçları yorumlamak için 30 dakikalık süre aşılmadı.

COVID-19 HAgt çalışma prosedürünün şeması Şekil 13'te gösterilmiştir.

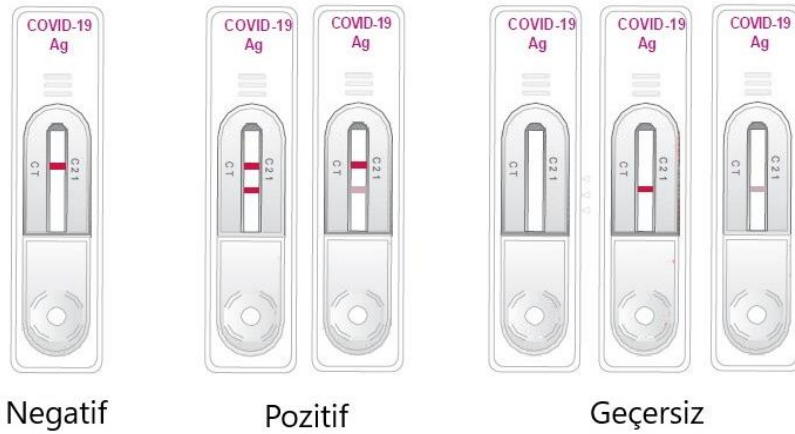


Şekil 13: COVID-19 HAgt Çalışma Prosedürü

3.2.4. COVID-19 HAgt Sonuçlarının Analizi

1. Negatif sonuç: C hattında bant oluşumu
2. Pozitif sonuç: T ve C hattında iki bant oluşumu
3. Geçersiz sonuç: C hattında 30 dakika sonra bir bant görülmezse ve T hattında pembeden kırmızıya bir test çizgisinin herhangi bir tonunun görünmesine bakılmaksızın sonuç geçersiz kabul edildi. Bu durumda hastadan tekrar istenilen yeni örnek ile test tekrarlandı.

Şematize edilmiş sonuç diyagramı Şekil 14'de gösterilmiştir.



Şekil 14: HAgt Sonuç Şeması

3.2.5 İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler analiz edilirken ortanca, çeyreklik, frekans, ortalama gibi betimleyici istatistiksel yöntemler kullanıldı. Referans test SARS-COV-2 PCR testi olarak kabul edildi. Teste ait özgüllük ve duyarlılık düzeyi çapraz

tablo yardımıyla hesaplandı. SARS-COV-2 PCR ve HAgT sonuçlarının birbirlerine uyumu ve doğruluğunu ölçmek için Cohen's Kappa testi %95 güven aralığında hesaplandı. Pek çok kaynakta Cohen's Kappa değerinin 8 ve üzerinde olması uyumlu sonuç şeklinde değerlendirilmektedir [84]. HAgT'nin duyarlılık ve özgüllükleri arasındaki ilişki ROC Curve analizi yöntemi ile değerlendirildi. Yapılan analizler için IBM SPSS [Statistical Package for Social Sciences (Armonk, ABD)] Statistics 22 sürümü kullanıldı.



4.BULGULAR

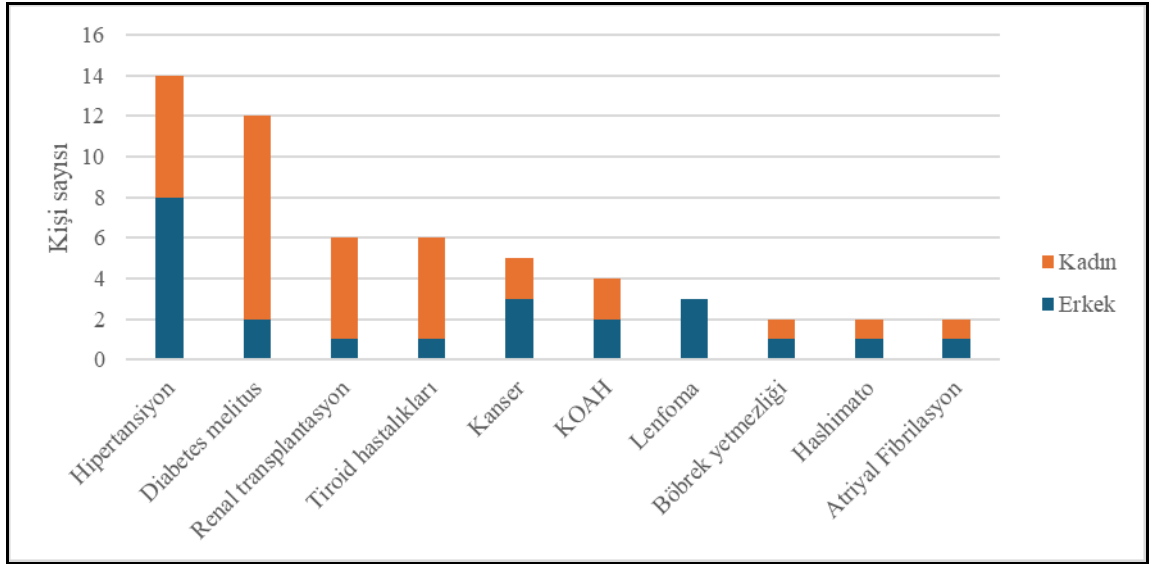
Bu çalışmada, COVID-19 hastalarında uzun süren PCR pozitifliğinin araştırılması amacıyla İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne PCR testi yaptırmak için başvuran 82 gönüllüye RT-PCR, beraberinde hızlı antijen testi uygulanıp sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen gönüllü hastaların yaş ortalaması 43, kadınların sayısı 48 (%58) erkeklerin sayısı 34 (%42)'dür. Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin yaş durumları incelendiğinde; 7 kişi 18 yaş altında (%9), 33 kişi 19-39 yaş aralığında (%40), 27 kişi 40-65 yaş aralığında (%33) ve 15 kişi ise 65 yaş üstü (%18) olarak belirlendi. Yaş verilerinin medyan değeri 40 olarak saptandı. Hastaların ek hastalık durumları incelendiğinde 14 (%17) hastada hipertansiyon, 12 (%15) hastada Diabetes Mellitus, 6 (%7) hastada renal transplantasyon, 6 (%7) hastada tiroid hastalıkları, 5 (%6) hastada kanser, 4 (%5) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 3 (%4) hastada lenfoma, 2 (%2) hastada böbrek yetmezliği, 2 (%2) hastada hashimoto tiroidi, 2 (%2) hastada atriyal fibrilasyon şeklinde olduğu tespit edildi. Ek bir hastalığı olmayan hasta sayısı 31 (%38) iken 38 (%46) hastada birden fazla komorbidite saptandı. Çalışmada yer alan bireylere ait demografik ve ek hastalık durumları Tablo 9'da ve Şekil 15 ve Şekil 16'da verilmiştir. Komorbiditesi olan hastaların oranları ve sayıları Şekil 17'de gösterilmiştir.

Tablo 9: Demografik ve Ek Hastalık Durumları

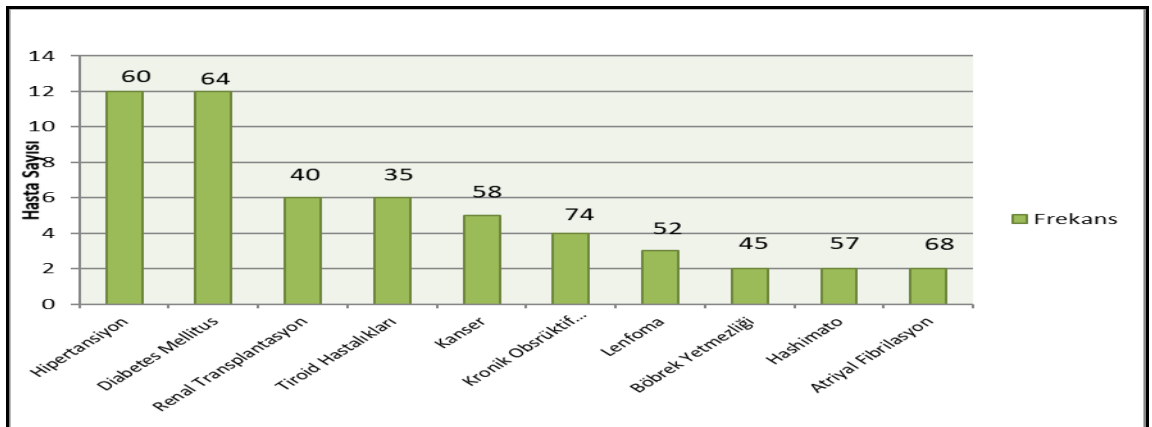
Cinsiyet	n=82	Yüzde (%)
Kadın	48	(%59)
Erkek	34	(%41)
Yaş		
Ortalama	43	
Medyan	40	(28-57)*
0-18	7	(%9)
19-39	33	(%40)
40-65	27	(%33)
65+	15	(%18)
Komorbidite		
Hipertansiyon	14	(%17)
Diabetes Mellitus	12	(%15)
Renal Transplantasyon	6	(%7)

Tiroid Hastalıkları	6	(%7)
Kanser	5	(%6)
Kronik Obsrükatif		(%5)
Akciğer Hastalığı	4	
Lenfoma	3	(%4)
Böbrek Yetmezliği	2	(%2)
Hashimoto tiroidi	2	(%2)
Atriyal Fibrilasyon	2	(%2)
Komorbiditesi olmayan	31	(%38)
Diğer	38	(%46)

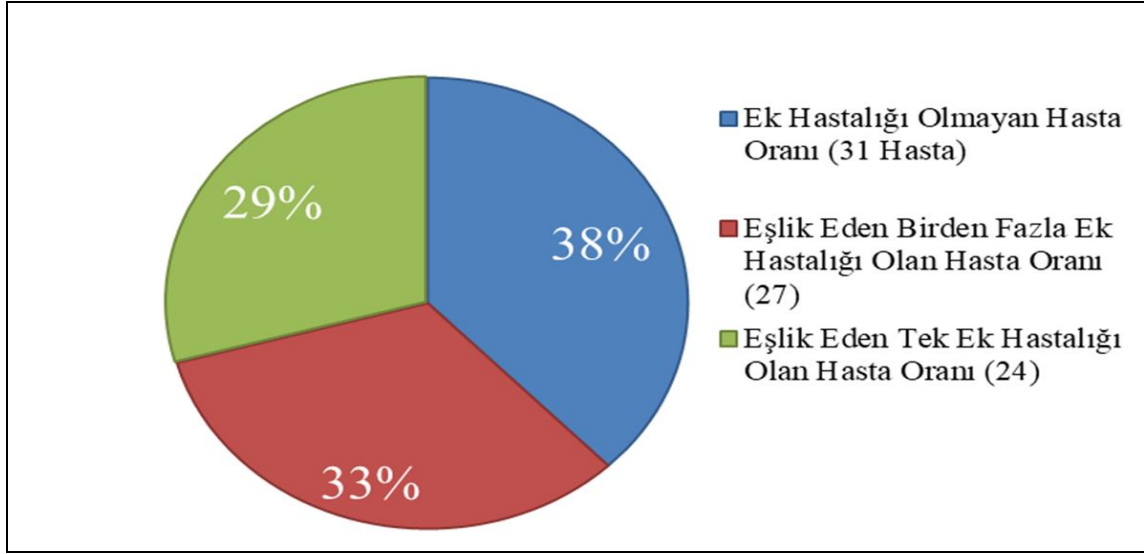
*Hesaplanan 1.ve 3. çeyreklik.



Şekil 15: Komorbidite Dağılım Durumları



Şekil 16: Komorbidite Frekans ve Yaş Ortalamaları



Şekil 17: Komorbiditesi Olan Hastaların Oranları ve Sayıları

Hastalara çalışma süresi boyunca toplamda 488 olmak üzere 244 RT-PCR ve 244 HAgT uygulandı. Testler hastaların ilk pozitiflik durumlarından sonra her değerlendirme periyodunda 1 PCR testi ve 1 hızlı antijen testi şeklinde, 7-10'uncu günde, 14-20'inci günde ve 28-30'uncu günde olmak üzere 3 periyotta yapıldı ve sonuçlar kaydedildi. Elde edilen sonuçlar her değerlendirme periyodunda her hasta için ayrı ayrı, PCR ve HAgT testi karşılaştırması şeklinde yapıldı. Değerlendirilen 244 test sonucunun 51 tanesinde (%21) her iki test sonucu negatif saptanırken, 175 tanesinde (%72) her iki test sonucu da pozitif olarak bulundu. Değerlendirme verileri ile birlikte duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Uygulanan Testlerin Sonuçlanma Durumu

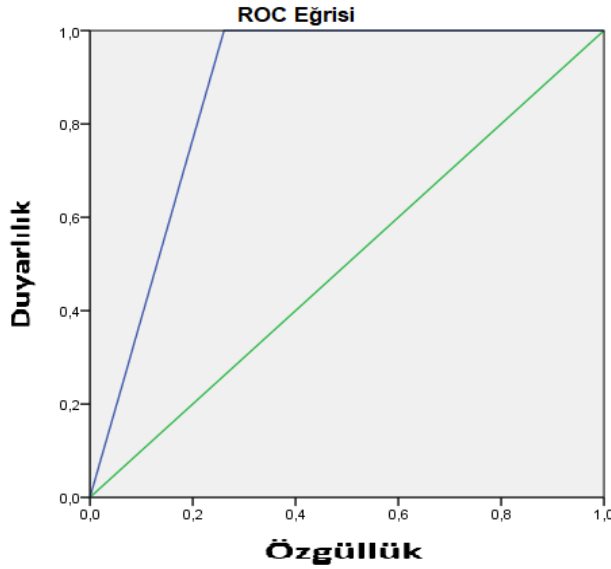
			Hızlı Antijen		Toplam
			Negatif	Pozitif	
PCR	Negatif		51	18	69
	Pozitif		0	175	175
	Özgüllük	%74	244		
	Duyarlılık	%100			
	PPD*	%91			
	NPD**	%100			

*PPD: Pozitif Prediktif Değer **NPD: Negatif Prediktif Değer

Çalışmada HAgT testi pozitif çıkan 175 (%72) hastanın RT-PCR testi de pozitif olarak saptandı. HAgT sonucu negatif çıkan 51 (%21) hastanın tamamının RT-PCR sonucu da negatif olarak bulundu. HAgT sonucu pozitif çıkan 18 (%7) hastanın RT-PCR sonucu negatif bulundu. HAgT testi negatif çıkıp RT-PCR test sonucu pozitif olan hasta belirlenmedi.

Çalışmada HAgT, %74 özgüllük ve %100 duyarlılığa sahip olurken, PPD %91 ve NPĐ %100 olarak saptandı . HAgT ve PCR sonuçlarının birbirleri ile uyumluluğuna ilişkin Cohen's Kappa değeri $K=0,803$, anlamlılık düzeyi % 95 güven aralığında ve $p<0,001$ olarak saptanmıştır.

HAgT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, altın standart PCR referansı ile ROC Curve yöntemi kullanılarak analiz edildi. ROC Curve analiz sonucu Şekil 18'de gösterilmiştir.



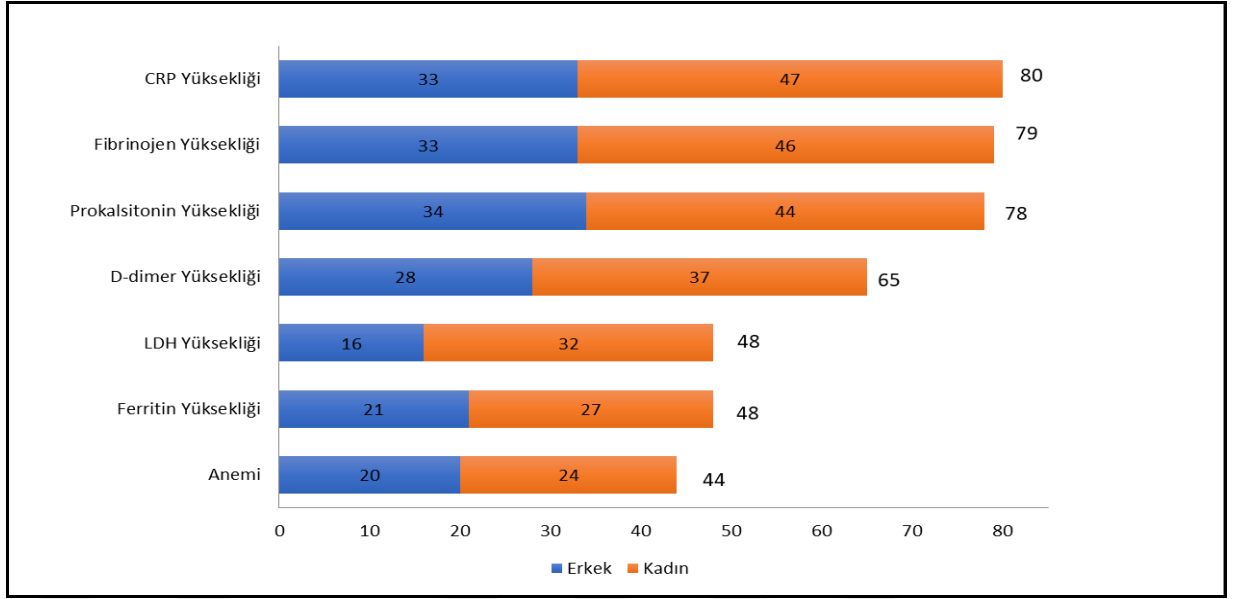
Şekil 18: HAgT ROC Eğrisi

PCR pozitifliği uzun süren 82 hastanın biyokimya ve Hemogram testleri değerlendirildiğinde; LDH, CK, CRP, FERRİTİN, D-DİMER, FİBRİNOJEN değerleri referans aralığından yüksek, RBC referans aralığından düşük olarak saptandı. CRP ortalama değerinin 3,5 olduğu, vefat eden bir hastanın CRP değerinin 81 mg/L olduğu belirlendi. Ferritin ortalama değeri 510 ug/L iken en yüksek Ferritin değeri 11371 ug/L olarak tespit edildi. ÜRE, KREATİNİN, AST, ALT, PROKALSİTONİN, WBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT, LENF değerleri referans aralığı içinde saptandı. Lenfosit medyan değeri 890 uL ile referans aralığında bulundu (Tablo 11). Referans

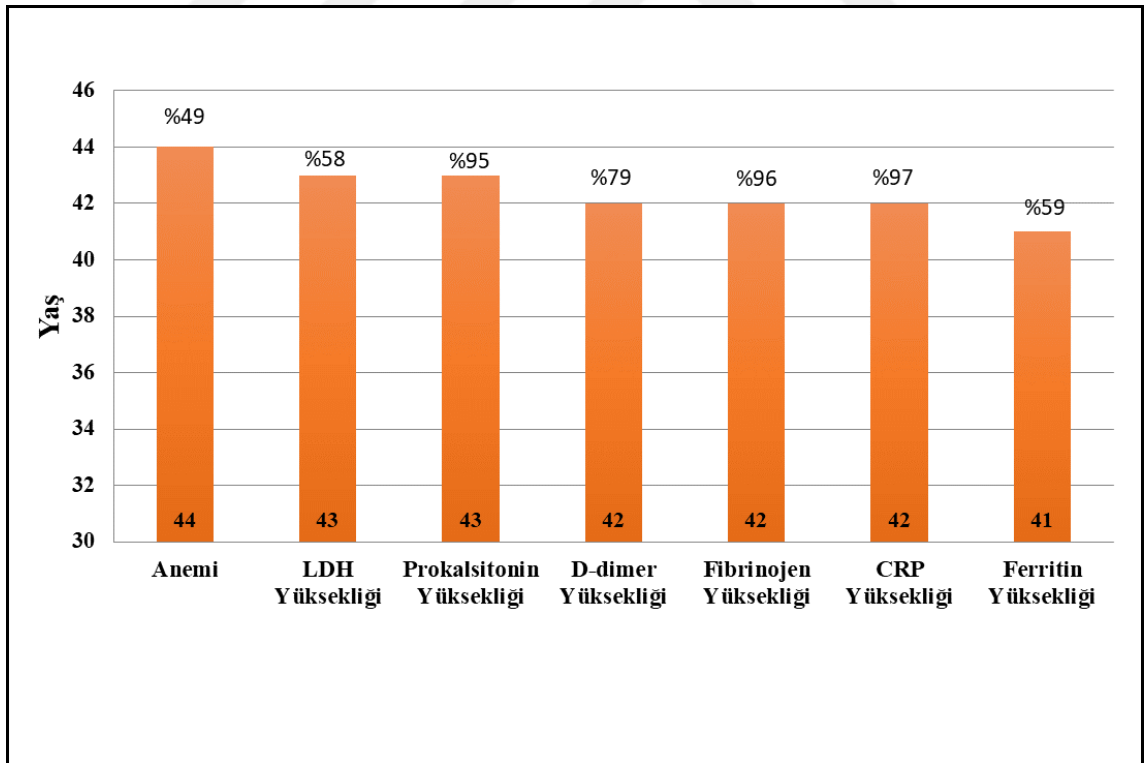
aralığı dışında değerleri tespit edilen hastalara ait demografik ve oransal veriler Tablo 11 ve Şekil 19’da belirtilmiştir. Uzun süreli COVID-19 enfeksiyonunda laboratuvar semptomlarının görülme sıklığı Şekil 20’de gösterilmiştir.

Tablo 11: PCR Pozitif Hastaların Biyokimya Değerleri

Parametre	Ortanca (1,3. çeyreklik)	Min-Maks	Referans değer
ÜRE (mg/dL)	39,8 (25,2-42,3)	11,1-117	10 -40
KREATİNİN (mg/dL)	0,585 (0,27-0,8)	0,11-6,3	0,5-1
AST (ug/L)	22 (17-26)	11-64	0-50
ALT (ug/L)	22 (17-29)	3,1-72,9	0-50
LDH (ug/L)	240 (209-275)	114-192000	50-150
CK (ug/L)	246,5 (189,25-292,25)	10-520	25-200
CRP (mg/L)	3,55 (2,3-7,86)	0,2-332	0-0,5
PROKALSİTONİN (ng/mL)	0,325 (0,27-0,43)	0,03-7	0-0,05
FERRİTİN (ug/L)	510 (84,25-677,5)	9,6-11371	<250
D-DİMER (mg/dL)	1400 (732,75-1837,5)	236-14217	20-500
FİBRİNOJEN (mg/dL)	400 (350-527,5)	197-800	167-399
WBC (10³/uL)	7700 (6600-8540)	800-15300	4000-10000
RBC (10⁶/uL)	4,52 (3,82-4,83)	2,13-6,1	4.4-5.4
HGB (gr/dL)	12,5 (10,7-13,66)	6,4-17,1	12-16
HCT (%)	39,3 (33,9-42,15)	21,2-52,1	%35-%45
MCV (fL)	85,4 (83,05-88,6)	58-103,8	80-100
MCH (pg)	28,85 (27,82-29,5)	17,6-36,4	25,0-35,0
MCHC (%)	33,1 (32,5-33,64)	29,9-35,4	31-38
PLT (10³/uL)	223000 (175000-283000)	87000-422000	150000-400000
LENF (10³/uL)	890 (700-1700)	200-5000	1000-4800



Şekil 19: Uzun Süreli COVID-19 Enfeksiyonunda Laboratuvar Semptomlarının Cinsiyete Göre Dağılımı



Şekil 20: Uzun Süreli COVID-19 Enfeksiyonunda Laboratuvar Semptomlarının Görülme Sıklığı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

COVID-19 pandemisi dünya genelinde 210 ülkede çok sayıda kişinin enfekte olmasına neden olmuştur [84]. Virüsün hızla yayılmasıyla beraber, her ülke virüsün merkezine coğrafi yakınlık, önceki salgınlardan edinilen tecrübeler, sağlık sisteminin salgın dalgalarına karşı gösterebildiği yanıt, ekonomik gelişmişlik durumu, alınan tedbirlerin boyutu ve zamanlaması gibi faktörler doğrultusunda pandemiden etkilenmişlerdir [85,86]. Sağlık sisteminin hizmet sunumunu sürdürebilmesi, asemptomatik kişiler tarafından virüsün yayılımının önüne geçilebilmesi, hastalara doğru tedavinin başlanabilmesi ve salgının kontrol altına alınabilmesi için erken tanı oldukça önemi taşımaktadır [87]. SARS-CoV-2 virüsünün tanısında altın standart olarak kabul gören RT-PCR'in hem maliyet açısından pahalı hem de ekipman gerekliliği açısından uygulanması güç ve tanı süresinin uzun olmasından dolayı rutin işleyişte yavaş olduğu görülmüştür [88]. Alternatif yöntemler içerisinde, maliyet, kolaylık ve hız açısından hızlı antijen testleri ön plana çıkmaktadır. Bu yönetim etkinliği açısından literatürde yeterince çalışma yapılmadığı da görülmektedir [89].

Schohy ve ark. çalışmalarında HAgT 'nin duyarlılığını %30,2 olarak saptamışlardır. PCR testi ile negatif sonuç veren 66 kişinin hızlı antijen test sonuçlarında da 66'sı için de negatif sonuç elde edilirken özgüllük oranının %100 olduğunu saptanmıştır [90].

Ristic ve ark. çalışmalarında HAgT testi ile 120 örneğin 25'inde pozitif sonuç elde etmişlerdir. Bu 25 kişiye ait örneklerin RT-PCR sonuçları da pozitif olarak bulunmuştur. HAgT'nin duyarlılığı %58,1 olarak tespit edilmiştir [91].

Porte ve ark. çalışmalarında HAgT'nin duyarlılığını %94, özgüllüğünü ise %100 olarak belirlemişlerdir [92].

Takeuchi ve ark. 1186 kişi ile yaptıkları çalışmada HAgT'nin duyarlılığını %86,7 özgüllüğünü ise %100 olarak saptamışlardır [93].

Diao ve ark. yaptıkları çalışmada HAgT'nin özgüllük oranını %75,6 olarak tespit etmişlerdir [94].

Oner ve ark. omicron varyantının sık görüldüğü dönemde yaptıkları çalışmada HAgT'nin sırasıyla duyarlılık ve özgüllük değerlerini %89 ve % 98 olarak

saptamışlardır [95]. Yapılan çalışmalarda özgüllüğün oldukça yüksek olduğu ancak duyarlılığın değişiklik gösterdiği görülmektedir. Fakat çalışmamız uzun süreli PCR pozitifliği olan kişiler ile yapıldığından duyarlılığı ölçmenin daha ön planda olması beklenmektedir. Çalışmamızda HAgT'nin duyarlılık oranı %100 olarak tespit edilmiştir.

COVID-19 hastalığında ilk vakanın görülmesinin üzerinden üç yılı aşkın bir zaman geçmiş olmasına rağmen hastalıkla ilgili bazı konularda bilgi yetersizliği halen mevcuttur. Doğru prognoz yöntemi, doğru tedavi ve minimum morbidite ile iyileşmeyi sağlayabilmek için yeni araştırmalar ve yeni bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır [96]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 82 uzun süreli COVID-19 hastasına ait laboratuvar verilerini bu doğrultuda incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve ek kronik hastalığa sahip olup/olmadıklarına dair bilgilerde verilmiştir.

Petrilli ve ark. ABD'de 2020 yılında 5279 hasta ile yaptıkları prospektif kohort çalışmasında COVID-19 enfeksiyonu belirtileri ile hastaneye başvuran ve COVID-19 tanısı alanların kronik hastalıklarının ve bunların görülme oranlarını; Hipertansiyon %42.7, dislipidemi %32.5, Diabetes Mellitus %22.6, kronik obstrüktif akciğer hastalığı %14.9, kronik böbrek yetmezliği %12.3, konjestif kalp yetmezliği %7 şeklinde belirlemişlerdir [97].

Wei-Jie-Guan ve ark. yaptıkları çalışmada, Diabetes Mellitus %75, hipertansiyon %62 iken çalışmamızda ise hipertansiyon %17, Diabetes Mellitus %15 ile en yüksek ek hastalık oranına sahiptir [98]. Çalışmamız bu literatür verileri ile ek hastalık sıralaması açısından uyumludur.

Çalışmamızda ek hastalığa sahip olma oranı %62 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda en sık görülen hastalıklara bakıldığında hipertansiyon ve Diabetes Mellitus açısından ülkedeki prevalans ile uyumlu olduğu görülmektedir [99, 100].

Uzun süreli COVID-19 hastalarının ek hastalıkları incelendiğinde %62'sinin en az bir kronik hastalığa sahip olmaları semptomatik hasta olma risklerini artırdığını ve diğer çalışmalarda ek hastalığa sahip olgularda hastaneye yatış, yoğun bakım desteği ve mortalite oranını artırdığı görülmektedir. Salgın koşullarında kısıtlı kaynakların etkin ve verimli kullanılabilmesi için riskli grup olan kronik hastalığa sahip bireylerin kontrol ve yakın takibe alınması oldukça önemlidir.

COVID-19 hastalığında prognostik faktör olarak değerlendirilen parametrelerin; D-dimer'in >1000 ng/mL, CRP'nin >100 mg/L, LDH'ın >245 birim/L, troponin değerinin $>2 \times$ normalin üst sınırı, ferritinin >500 mcg/L ve CK'nın $>2 \times$ normalin üst sınırı olması ve lenfosit sayısının $<800/\text{microL}$ olduğu görülmektedir [101].

Furong Zeng ve ark., retrospektif 16 farklı çalışmanın meta-analizini yapmış ve CRP'nin COVID-19 ile çok kuvvetli bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir [102].

Chen ve ark. çalışmalarında CRP'nin yüksek değerlerinin kötü prognoz ile ilişkisini göstermişler ve nefes darlığı olan hastalarda daha sık rastlandığını saptamışlardır [103].

Goudouris S. çalışmasında CRP yüksekliğinin kötü prognozla ilişkisini tespit etmiştir [104].

Qian ve ark. 91 hasta ile yaptıkları çalışmada örneklerin %24.2'sinde D-dimer değerlerinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir [105].

Chen ve ark. ise 99 hasta ile yaptıkları çalışmada örneklerin %36.4'ünde D-dimer değerlerinin yüksek olduğunu saptamışlardır [106].

Sümer ve ark. çalışmalarında hastaların %49'unda LDH, %30.2'sinde CRP ve %28.9'unda ise D-dimer değerlerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [107].

Uludağ Ö. tarafından yapılan çalışmada D-dimer değerinin 100ng/ml ve CRP değerinin 40mg/l üzerinde olmasının kötüleşen prognozu gösterdiğini saptamıştır [108].

Bi ve ark. 113 COVID-19 hastası ile yaptıkları retrospektif analiz çalışmasında ağır klinik seyri olan hastalarda klinik seyri yavaş olanlara kıyasla fibrinojen seviyesinin daha yüksek olduğunu tespit etmiştir [109].

Çalışmamızda uzun süren PCR pozitifliği olan 82 hastanın biyokimya ve kan testleri değerlendirildiğinde; LDH, CK, CRP, Ferritin, D-dimer ve fibrinojen'in referans aralığından yüksek, RBC'nin referans aralığından düşük olduğu belirlenirken üre, kreatinin, AST, ALT, prokalsitonin, WBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT ve lenfosit değerleri referans aralığı içinde saptanmıştır. CRP ortanca değerinin 3,5 olduğu, vefat eden bir hastanın CRP değerinin 81 mg/L olduğu gözlemlenmiştir. COVID-19 akut faz reaktanlarından olan CRP uzun süreli pozitifliği olan hastalarımızın %35'inde (29 hasta) yüksek olarak izlenmiştir. Ferritin ortanca değeri 510 ug/L iken en yüksek

Ferritin değeri 11371 ug/L olarak tespit edilmiştir. Lenfosit medyan değeri 890 uL ile referans aralığında bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda tespit edilen sonuçların literatür ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Özellikle CRP, ferritin, D-dimer gibi parametrelerin hastalığın şiddetini, evresini belirlemede yardımcı olacağı uzun süreli olgularda izlenecek yol haritasına destek sağlayacağı ve izolasyon süresinin tekrar değerlendirilmesinde faydalı olacağı değerlendirildi.

Çalışmamızın tek merkezden yürütülmüş olması, her ne kadar demografik özelliklerinin farklı olmalarına dikkat edilse de örneklem grubunun aynı merkeze başvuran kişiler olması nedeniyle konu hakkında genel bir çıkarım yapabilmeyi güçleştirir. Daha genel bir sonuca ulaşmak için çalışmanın çok merkezli ve ulusal ya da uluslararası ölçekte, farklı hasta grupları ve farklı mutant suşları ile de yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız COVID-19 HAgT ve SARS-CoV-2 PCR testinin uyumunun, %100 duyarlılık, %74 özgüllük oranı ile yüksek olması, okullar iş yeri ve fabrikalar, alışveriş merkezleri, otel ve yurtlar gibi insan yoğunluğun çok olduğu yaşam alanlarında, NAAT'ların kısıtlı ya da kapasitesinin yetersiz olduğu veya bulunmadığı yerlerde COVID-19 HAgT kullanımının uygun olduğu değerlendirildi. Böylece salgının yayılmasının kontrol altına alınabilmesine, hastalığın insidans ve prevalansının tespitine, erken tanı ile tedaviye hızlı bir şekilde başlanabilmesine, uzun süreli pozitiflik oranlarının irdelenerek izolasyon sürelerinin revize edilebilmesine ve sağlık hizmetlerinin kesintiye uğramadan sürdürülebilmesine katkı sağlanabileceği anlaşıldı.

KAYNAKLAR

- [1] Huang, Chaolin, Et Al. "Clinical Features Of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus In Wuhan, China." *The Lancet* 395.10223 (2020): 497-506.
- [2] Wang, Chengdi, Et Al. "COVID-19 In Early 2021: Current Status And Looking Forward." *Signal Transduction And Targeted Therapy* 6.1 (2021): 114.
- [3] Dünya Sağlık Örgütü, Weekly Epidemiological Update On COVID-19 – 30 March 2023. Erişim 08.04.2023,
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---30-march-2023>
- [4] Til,A., Yeni Koronavirüs Hastalığı, Covid-19 Hakkında Bilinmesi Gerekenler. *Göller Bölgesi Aylık Ekonomi Ve Kültür Dergisi*, 8(85), 2020.
- [5] Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Erişim 08.04.2023,
<https://covid19.saglik.gov.tr/>
- [6] World Health Organization. Diagnostic Testing For SARS-Cov-2; 2020.Erişim 08.04.2023,
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
- [7] Ricks, Saskia, Et Al. "Quantifying The Potential Value Of Antigen-Detection Rapid Diagnostic Tests For COVID-19: A Modelling Analysis." *BMC Medicine* 19 (2021): 1-13.
- [8] World Health Organization. Erişim 08.04.2023,
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345948>
- [9] Kabil, A. O. E. Virüslerin Özellikleri Ve Pandemi Süreçlerinde (COVID-19) İklimlendirme Sistem Parametrelerinin Değerlendirilmesi.
- [10] Mammas, I. N., Drysdale, S. B., Theodoridou, M., Greenough, A., & Spandidos, D. A. (2020). [Comment] Viruses, Vaccinations And RSV: Exploring Terminology In Paediatric Virology. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 20(6), 1-1.
- [11] Ölçer S, ‘Covid-19 Tanısı İçin SARS-Cov-2 Hızlı Antijen Test Kitinin Performansının RT-Q-PCR Testi İle Karşılaştırılması’, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2022

- [12] Gürlevik, S. L. (2020). Koronavirüsler Ve Yeni Koronavirüs SARS-Cov-2. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 14(1), 46-48.
- [13] Tatar, B., & Adar, P. (2020). Sars-Cov-2: Mikrobiyoloji Ve Epidemiyoloji. Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dergisi, 30, 27-35.
- [14] Yıldız, M. Ç. (2023). Covid-19 Şüphesi Olafn Hastalarda Sars-Cov-2 Hızlı Antijen Testinin Çalışılması Ve Sonuçların Sars-Cov-2 PCR Test Sonuçları Ile Karşılaştırılması.
- [15] Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 Infection: Emergence, Transmission, And Characteristics Of Human Coronaviruses. Journal Of Advanced Research, 24, 91-98.
- [16] Weiss, S. R., & Navas-Martin, S. (2005). Coronavirus Pathogenesis And The Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. Microbiology And Molecular Biology Reviews, 69(4), 635-664.
- [17] İnal, Ayşe Seza, Zehra Gül Duman, And Behice Kurtaran. "SARS-Cov-2 Mikrobiyoloji Ve Patogenez." Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 29.Özel Sayı (2020): 11-23.
- [18] Tekol, S. D. (2020). SARS-Cov-2: Virolojisi Ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. Southern Clinics Of Istanbul Eurasia.
- [19] World Health Organization, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-Cov). Erişim 10.04.2023
https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1
- [20] Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., & Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics In Wuhan, China, Of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. New England Journal Of Medicine.
- [21] WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Erişim 10.04.2023
<https://covid19.who.int/>
- [22] Romano, M., Ruggiero, A., Squeglia, F., Maga, G., & Berisio, R. (2020). A Structural View Of SARS-Cov-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading And Final Capping. Cells, 9(5), 1267.
- [23] Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular Immune Pathogenesis And Diagnosis Of COVID-19. Journal Of Pharmaceutical Analysis, 10(2), 102-108.

- [24] Akbayırlı, U., & Kaya, S. (2022). Evaluation Of Serum Pentraxin-3 And Supar Levels As Acute Phase Reactants In Patients With COVID-19. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 56(4), 631-644.
- [25] Çilburunoğlu, M. ‘‘SARS-Cov-2’nin Nükleokapsid Gen Analizi’’ Tıpta Uzmanlık Tezi, Kahraman Maraş Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2021
- [26] Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms Of SARS-Cov-2 Transmission And Pathogenesis. *Trends In Immunology*, 41(12), 1100-1115.
- [27]  elik, D., & Köse, ř. (2020). Eriřkinlerde COVID-19: Klinik Bulgular. *Tepecik Eđit. Ve Arařt. Hast. Dergisi*, 30(2), 43-48.
- [28] Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., & Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics Of Coronavirus Disease 2019 In China. *New England Journal Of Medicine*, 382(18), 1708-1720.
- [29] Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period Of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation And Application. *Annals Of Internal Medicine*, 172(9), 577-582.
- [30] Yang, J., Zheng, Y. A., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., & Zhou, Y. (2020). Prevalence Of Comorbidities And Its Effects In Patients Infected With SARS-Cov-2: A Systematic Review And Meta-Analysis. *International Journal Of Infectious Diseases*, 94, 91-95.
- [31] Demir elik, Y., & Kanık, A. (2020). Çocuklarda Covid-19: Epidemiyoloji Ve Klinik Bulgular. *Tepecik Eğitim Araştırma Dergisi*, 30, 58-62.
- [32] Wu, Y. C., Chen, C. S., & Chan, Y. J. (2020). The Outbreak Of COVID-19: An Overview. *Journal Of The Chinese Medical Association*, 83(3), 217.
- [33] M, Tuncer, ‘‘ Covid-19 Tanısı Alan Hastaların Hastaneye Başvuru Semptomları İle Yaş, Komorbidite Ve Hastaneye Yatış İlişkisi’’, Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haydarpařa Numune Hastanesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Aile Hekimliđi Kliniği, 2021
- [34] Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-Reactive Protein, Procalcitonin, D-Dimer, And Ferritin In Severe Coronavirus Disease-2019: A Meta-Analysis. *Therapeutic Advances In Respiratory Disease*, 14, 1753466620937175.

- [35] Şenyiğit, A. (2021). Covid-19 Pandemisi. Klinik, Tanı, Tedavi Ve Korunma. Dicle Tıp Dergisi, 48, 176-186.
- [36] Henry, B. M., De Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, Biochemical And Immune Biomarker Abnormalities Associated With Severe Illness And Mortality In Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM), 58(7), 1021-1028.
- [37] Keleş, G.T, Bozkurt, İ. (2021). COVID-19 Hastalığı Tanı Ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(2), 380-387.
- [38] Kayalı, Mert. Acil Servise Başvuran Covid-19 Hastalarında LDH, Laktat Düzeyi Ve Toraks BT Tutulumu İle Hastalık Şiddetinin İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2022
- [39] Memikoğlu, O., & Genç, V. (2020). COVID-19. E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara, 13.
- [40] Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-Dimer Level In COVID-19 Infection: A Systematic Review. Expert Review Of Hematology, 13(11), 1265-127
- [41] World Health Organization, Therapeutics And COVID-19: Living Guideline, 13 January 2023. Erişim 26.03.2023
<https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-ncov-therapeutics-2023.1>
- [42] T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-Cov-2 Enfeksiyonu), Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı. Erişim 12.04.2023
<https://Covid19.Saglik.Gov.Tr/Eklenti/39551/0/Covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.Pdf>
- [43] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes Of Health.
<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- [44] Vincent, M. J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B. R., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., Nichol, S. T. (2005). Chloroquine Is A Potent Inhibitor Of SARS Coronavirus Infection And Spread. Virology Journal, 2(1), 1-10.

- [45] U.S. Food And Drug Administration, Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization For Chloroquine And Hydroxychloroquine. Erişim 03.04.2023,
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
- [46] Joshi, S., Parkar, J., Ansari, A., Vora, A., Talwar, D., Tiwaskar, M., ... & Barkate, H. (2021). Role Of Favipiravir In The Treatment Of COVID-19. *International Journal Of Infectious Diseases*, 102, 501-508.
- [47] Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamura, T. (2017). Favipiravir (T-705), A Broad Spectrum Inhibitor Of Viral RNA Polymerase. *Proceedings Of The Japan Academy, Series B*, 93(7), 449-463.
- [48] Polat, G. (2022). COVID-19 Servis Hastasının Tedavisi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, 36(Supp: 1), 10-15.
- [49] Warren, T. K., Jordan, R., Lo, M. K., Ray, A. S., Mackman, R. L., Soloveva, V., ... & Bavari, S. (2016). Therapeutic Efficacy Of The Small Molecule GS-5734 Against Ebola Virus In Rhesus Monkeys. *Nature*, 531(7594), 381-385.
- [50] Stasi, C., Fallani, S., Voller, F., & Silvestri, C. (2020). Treatment For COVID-19: An Overview. *European Journal Of Pharmacology*, 889, 173644.
- [51] KIRBAŞ, G. (2021). COVID-19 Tedavisinde Terapötikler. *Dicle Tıp Dergisi*, 48, 187-197.
- [52] Nhean, S., Varela, M. E., Nguyen, Y. N., Juarez, A., Huynh, T., Udeh, D., & Tseng, A. L. (2023). COVID-19: A Review Of Potential Treatments (Corticosteroids, Remdesivir, Tocilizumab, Bamlanivimab/Etesevimab, And Casirivimab/Imdevimab) And Pharmacological Considerations. *Journal Of Pharmacy Practice*, 36(2), 407-417.
- [53] Khani, E., Shahrabi, M., Rezaei, H., Pourkarim, F., Afsharirad, H., & Solduzian, M. (2022). Current Evidence On The Use Of Anakinra In COVID-19. *International Immunopharmacology*, 109075.
- [54] Dahms, K., Mikolajewska, A., Ansems, K., Metzendorf, M. I., Benstoem, C., & Stegemann, M. (2023). Anakinra For The Treatment Of COVID-19 Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis. *European Journal Of Medical Research*, 28(1), 1-12.

- [55] Kiliç, C., Aydın, S., & Kiliç, F. S. (2021). COVID-19 Pandemisinde Kullanılan İlaçlar, Etki Mekanizmaları Ve Etkililikleri. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 43(3), 297-307.
- [56] Mammadova, M. (2022). Tocilizumab Uygulanan Ve Uygulanmayan Sars Covid-19 Enfeksiyon Geçiren Hasta Gruplarının Morbidite Ve Mortalite Oranları Açısından Karşılaştırılması.
- [57] Bayrakal, V., & Baskın, H. (2020). COVID-19 Ve Doğal Immün Sistem Cevabı. Atak Yücel A, Editör. *İmmünoloji Ve COVID-19*, 1, 1-8.
- [58] García, L. F. (2020). Immune Response, Inflammation, And The Clinical Spectrum Of COVID-19. *Frontiers In Immunology*, 11, 1441.
- [59] Bayrakal, V., & Baskın, H. (2020). COVID-19 Ve Doğal Immün Sistem Cevabı. Atak Yücel A, Editör. *İmmünoloji Ve COVID-19*, 1, 1-8.
- [60] Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., & Zhang, Z. (2020). Antibody Responses To SARS-Cov-2 In Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2027-2034.
- [61] Sarmasoğlu, Ş., Çelik, G. H. T., & Korkmaz, F. (2020). İnceleme: Covid-19 Hastalığından Korunmaya Yönelik Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 7(Özel Sayı), 47-65.
- [62] Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., & Munster, V. J. (2020). Aerosol And Surface Stability Of SARS-Cov-2 As Compared With SARS-Cov-1. *New England Journal Of Medicine*, 382(16), 1564-1567.
- [63] Lee, S., Kim, T., Lee, E., Lee, C., Kim, H., Rhee, H., & Kim, T. H. (2020). Clinical Course And Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic And Symptomatic Patients With SARS-Cov-2 Infection In A Community Treatment Center In The Republic Of Korea. *JAMA Internal Medicine*, 180(11), 1447-1452.
- [64] Burak, S., & Atabek, O. Okul Öncesi Eğitimi İçin Bir Müzik Etkinlik Kitabının Tasarımı Ve Geliştirilmesi: Uygulamadan Edi-Nilen Ön Bulgular. Kanmaz F. "Covid-19 Pandemisi Sürecinde Toplumun Bireysel Sağlığı Koruma Hakkındaki Bilgi Düzeyleri Ve Farkındalıklarının Değerlendirilmesi"
- [65] Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S., & Di Napoli, R. (2023). Features, Evaluation, And Treatment Of Coronavirus (COVID-19). *Statpearls*.
- [66] World Health Organizastion. Erişim 14.04.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/who-uhl-ihs-ipc-2022.1>

- [67] Türken, M., & Köse, Ş. (2020). Covid-19 Bulaş Yolları Ve Önleme. Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dergisi, 30, 36-42.
- [68] Dikmen, A. U., Mediha, K. I. N. A., Özkan, S., & İlhan, M. N. (2020). COVID-19 Epidemiyolojisi: Pandemiden Ne Öğrendik. Journal Of Biotechnology And Strategic Health Research, 4, 29-36.
- [69] Şirin, M. C., Çetin, E. S., & Aridoğan, B. SARS-Cov-2 Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 28(Özel Sayı 1 (COVID-19 Özel Sayısı)), 137-145.
- [70] Tekol, S. D. (2020). SARS-Cov-2: Virolojisi Ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. Southern Clinics Of Istanbul Eurasia.
- [71] Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., & Pittet, M. J. (2020). COVID-19 Diagnostics In Context. Science Translational Medicine, 12(546), Eabc1931.
- [72] Kömürcüoğlu, B. E. (2022). COVID-19 Tanısal Yaklaşım. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 36(Supp: 1), 5-9.
- [73] Centers For Disease Control And Prevention, COVID-19. Erişim 11.02.2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>
- [74] Kang, T., Lu, J., Yu, T., Long, Y., & Liu, G. (2022). Advances In Nucleic Acid Amplification Techniques (Naats): COVID-19 Point-Of-Care Diagnostics As An Example. Biosensors And Bioelectronics, 114109.
- [75] Sethuraman, N., Jeremiah, S. S., & Ryo, A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests For SARS-Cov-2. Jama, 323(22), 2249-2251.
- [76] Ökçün, S., Kurnaz, M., Koçkaya, G., Adile, A. C. A. R., Sener, O., & Tecirli, G. (2020). Covid-19 Tani Yöntemlerine Bakış: Hizli Sistematiik İnceleme. Eurasian Journal Of Health Technology Assessment, 4(2), 10-35.
- [77] Togay, A., & Yılmaz, N. (2020). SARS-Cov-2'nin Laboratuvar Tanısı. Tepecik Egit. Arast. Hast. Dergisi, 30, 70-75.
- [78] Smerczak, E. (2022). SARS-Cov-2 Antibody Testing: Where Are We Now?. Laboratory Medicine, 53(2), E19-E29.
- [79] Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections—More Than Just The Common Cold. Jama, 323(8), 707-708.
- [80] Food And Drug Adminastration, Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Antigen Test To Help In The Rapid Detection Of The Virus That Causes COVID-19 In Patients, Erişim: 20.01.2023.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes>

[81] World Health Organization, Laboratory Testing For 2019 Novel Coronavirus (2019-Ncov) In Suspected Human Cases. Erişim: 30.01.2023

<https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>

[82] Cheng, M. P., Papenburg, J., Desjardins, M., Kanjilal, S., Quach, C., Libman, M., & Yansouni, C. P. (2020). Diagnostic Testing For Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Annals Of Internal Medicine*, 172(11), 726-734.

[83] Government Of Canada, Priority Strategies To Optimize Testing And Screening For COVID-19 In Canada: Report. Erişim: 22.02.2023

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/medical-devices/testing-screening-advisory-panel/reports-summaries/priority-strategies.html>

[84] Mchugh, M. L. (2012). Interrater Reliability: The Kappa Statistic. *Biochemia Medica*, 22(3), 276-282.

[85] İşsever, H., İşsever, T., & Öztan, G. (2020). COVID-19 Epidemiyolojisi. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 3(S1), 1-13.

[86] Gezgüç, G. M., & Duman, D. (2020). Pandemiyle Mücadele Ve Siyasi Liderlerin Tutumları: Abd, Almanya, Brezilya Ve Yeni Zelanda Karşılaştırmasi. *Avrasya Sosyal Ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 7(7), 253-275.

[87] Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular Immune Pathogenesis And Diagnosis Of COVID-19. *Journal Of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108.

[88] World Health Organization, İnstitutional Repository For İnformation Sharing. Erişim: 08.02.2023

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253>

[89] Pollock, N. R., Jacobs, J. R., Tran, K., Cranston, A. E., Smith, S., O’Kane, C. Y., & Smole, S. C. (2021). Performance And Implementation Evaluation Of The Abbott Binaxnow Rapid Antigen Test In A High-Throughput Drive-Through Community Testing Site In Massachusetts. *Journal Of Clinical Microbiology*, 59(5), E00083-21.

[90] Scohy, A., Anantharajah, A., Bodéus, M., Kabamba-Mukadi, B., Verroken, A., & Rodriguez-Villalobos, H. (2020). Low Performance Of Rapid Antigen Detection

- Test As Frontline Testing For COVID-19 Diagnosis. *Journal Of Clinical Virology*, 129, 104455.
- [91] Ristić, M., Nikolić, N., Čabarkapa, V., Turkulov, V., & Petrović, V. (2021). Validation Of The Standard Q Covid-19 Antigen Test In Vojvodina, Serbia. *Plos One*, 16(2), E0247606.
- [92] Porte, L., Legarraga, P., Vollrath, V., Aguilera, X., Munita, J. M., Araos, R., ... & Weitzel, T. (2020). Evaluation Of A Novel Antigen-Based Rapid Detection Test For The Diagnosis Of SARS-Cov-2 In Respiratory Samples. *International Journal Of Infectious Diseases*, 99, 328-333.
- [93] Takeuchi, Y., Akashi, Y., Kato, D., Kuwahara, M., Muramatsu, S., Ueda, A., ... & Suzuki, H. (2021). The Evaluation Of A Newly Developed Antigen Test (Quicknavi™-COVID19 Ag) For SARS-Cov-2: A Prospective Observational Study In Japan. *Journal Of Infection And Chemotherapy*, 27(6), 890-894.
- [94] Diao, B., Wen, K., Zhang, J., Chen, J., Han, C., Chen, Y., & Wu, Y. (2021). Accuracy Of A Nucleocapsid Protein Antigen Rapid Test In The Diagnosis Of SARS-Cov-2 Infection. *Clinical Microbiology And Infection*, 27(2), 289-E1.
- [95] Oner, S. Z., Donmez, B., Kaleli, İ., Demir, M., Ergun, M. E. T. E., Caliskan, A., & ERGİN, C. Omicron Varyantının RT-PCR Ve Hızlı Antijen Testi (Exactest™ COVID-19 Antijen Hızlı Testi) Ile Değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 15(4), 17-17.
- [96] F, Yılmaz, ‘‘SARS-Cov-2 Virüsünün Neden Olduğu Covid-19 Pandemisi Döneminde Servisimizde Takip Edilen Hastaların Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar Ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi’’, Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 2021.
- [97] Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., ... & Horwitz, L. I. (2020). Factors Associated With Hospital Admission And Critical Illness Among 5279 People With Coronavirus Disease 2019 In New York City: Prospective Cohort Study. *Bmj*, 369.
- [98] Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., & He, J. X. (2020). Comorbidity And Its Impact On 1590 Patients With COVID-19 In China: A Nationwide Analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5).
- [99] Türk Kardiyoloji Derneği, Hipertansiyon Görülme Sıklığı. Erişim: 08.03.2023

<https://tkd.org.tr/menu/92/hipertansiyon-gorulme-Sıklığı>

:~:Text=%C3%9Ckımızde%20her%203%20ki%C5%9Fiden%201,%C4%B1%20bunun%20fark%C4%B1dad%C4%B1r%20.

[100] Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlığa Bakış- Diyabet. Erişim:08.03.2023

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenmehareket-haberler/sa%c4%9f%c4%b1%c4%9fabak%c4%b1%c5%9f-diyabet.html>

[101] Anesi, G. L., & Bloom, A. (2021). COVID-19: Epidemiology, Clinical Features, And Prognosis Of The Critically Ill Adult.

[102] Zeng, F., Huang, Y., Guo, Y., Yin, M., Chen, X., Xiao, L., & Deng, G. (2020). Association Of Inflammatory Markers With The Severity Of COVID-19: A Meta-Analysis. *International Journal Of Infectious Diseases*, 96, 467-474.

[103] Chen, G., Wu, D. I., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., ... & Ning, Q. (2020). Clinical And Immunological Features Of Severe And Moderate Coronavirus Disease 2019. *The Journal Of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629.

[104] Goudouris, E. S. (2021). Laboratory Diagnosis Of COVID-19. *Jornal De Pediatria*, 97, 7-12.

[105] Qian, G. Q., Yang, N. B., Ding, F., Ma, A. H. Y., Wang, Z. Y., Shen, Y. F., & Chen, X. M. (2020). Epidemiologic And Clinical Characteristics Of 91 Hospitalized Patients With COVID-19 In Zhejiang, China: A Retrospective, Multi-Centre Case Series. *QJM: An International Journal Of Medicine*, 113(7), 474-481.

[106] Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., & Zhang, L. (2020). Epidemiological And Clinical Characteristics Of 99 Cases Of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia In Wuhan, China: A Descriptive Study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513.

[107] Sümer, Ş., Ural, O., Aktuğ-Demir, N., Çifci, Ş., Türkseven, B., Kılınçer, A., ... & Demir, L. S. (2020). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İzlenen COVID-19 Olgularının Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 33(2).

[108] Uludag, Ö. (2020). Koronavirüs Enfeksiyonları Ve Yeni Düşman: COVID-19. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 118-127.

- [109] Bi, X., Su, Z., Yan, H., Du, J., Wang, J., Chen, L., & Li, J. (2020). Prediction Of Severe Illness Due To COVID-19 Based On An Analysis Of Initial Fibrinogen To Albumin Ratio And Platelet Count. *Platelets*, 31(5), 674-679.



HAM VERİLER

SIRA NO	CİNSİ YET	YAŞ	KOMORBİDİTE	ÜRE	KREATİ NİN	AST	ALT	LDH	CK	CRP	PROKALSİT ONİN	FERRİTİN	D-DİMER	FİBRİNOJEN	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT	LENF
REFERANS DEĞERLER				10-40	0,5-1	0-50	0-50	50-150	25-200	0-0,5	0-0,05	<250	20-500	167-399	4000-10000	4,4-5,4	12-16	%35- %45	80-100	25-35	31-38	150,00 0-400,00 0	1000-4800
1	K	14	Fokal segmental glomerüloskleroz, Renal nakilli	117	6,3	12,9	7,6	170	180	9,8	0,91	50	1300	460	5400	3,06	9	26,6	87	29,4	33,8	201000	300
2	E	26	Yok	39	0,83	23	23	230	220	1,4	0,33	150	1550	320	7200	4,8	11	39	82,7	28,6	33,73	175000	1300
3	K	28	Sistinozis, Kronik Böbrek Yetmezliği, 2 kere Renal nakil	56,2	1,29	14	7,7	118	14	5,3	0,29	413	321	390	3300	3,78	10,6	32	84,6	27,9	33	127000	1000
4	K	24	Gebelikte Covid-19 geçirilmiş	11,11	0,33	23	30	148	166	1,5	0,22	60	270	410	9810	3,51	11,6	42,67	95	33,2	34,6	162000	2550
5	E	45	Yok	42	0,92	25	25	270	190	4,2	0,13	85	490	390	7400	4,33	14	41,97	85,8	29,3	33,6	175000	800
6	E	35	Yok	41,2	1,05	21,35	20	240	210	2,3	0,21	78	580	520	8200	4,2	12,3	41	83,2	26,7	32,9	180000	900
7	K	45	Sistemik eritematozus	21,6	0,57	14,5	10,8	123	61	0,88	0,08	540	297	230	2900	4,46	9	29,1	65,1	20,1	30,9	240000	1000
8	K	39	Yok	22	0,56	15	11	156	106	6,67	0,3	40	1800	390	8540	4,24	12,2	37,3	87,9	28,8	32,8	392000	2790
9	K	35	Yok	42,81	0,2	22,4	20	250	218	1,4	0,83	70	1400	326	7300	4,95	13,2	44	85,5	29,2	33,22	250000	1000
10	E	70	Bening Prostat Hiperplazisi, Hipertansiyon, Alerjik rinit	19	0,97	25,83	27	230	215	1,3	0,92	110	1850	380	8200	4,99	8	33	82,2	28,3	33,7	185000	650
11	E	32	Yok	40,2	0,5	23	19	280	196	2,3	0,27	67	1300	320	7500	4,5	9	37	83	29,5	32,9	250000	800
12	K	51	Yok	41,2	0,3	21	23	255	189	3,1	0,33	90	1450	360	8100	4,72	11	39,3	84,2	28,2	33,1	240000	900
13	K	35	Hipertiroidi, Graves (opere)	24	0,51	11	9	133	43	1,73	0,56	14,2	1900	430	6340	4,5	13	39,7	88	28,9	32,8	345000	2700
14	K	54	Mitral valv replasmanı, Hipertansiyon, Meme ca	40	0,71	16,5	17,7	366	120	3,34	0,06	150	244	312	7700	3,94	11,2	34,9	88,5	28,3	32	177000	600

15	E	48	Yok		39,7	0,2	17	29	238	232	6,3	0,35	84	560	680	8500	4,3	13	41	85,55	29,4	33,2	160000	970
16	E	35	Yok		41,3	0,7	22	22	270	269	4,1	0,28	90	720	430	7800	4,7	14,3	42,2	83,2	28,2	32,1	183000	500
17	E	36	Yok		21,3	1,19	34,7	72,9	255	186	11,7	0,22	141	450	323	5700	5,12	14,9	44,2	86,3	29,1	33,4	177000	1300
18	E	44	Post-Covid-19 paralizi	fasial	29,7	0,9	20,6	52,8	240	273	3,4	0,33	344	275	284	6200	5,14	14,1	42,5	82,6	27,4	33,2	235000	2200
19	E	36	Dequervain tenosinoviti		42,81	0,14	24	19,3	270	210	4,2	0,42	110	890	470	7300	4,82	14,5	40,2	84	29,1	33,7	350000	670
20	E	24	Hipertansiyon		41,7	0,2	21	24	250	220	2,3	0,32	230	1400	350	7800	4,3	13	39,2	85,56	28,3	33,6	230000	800
21	K	54	Yok		55,8	0,82	17,6	20	232	108	3,14	0,09	173	314	352	6700	4,52	14	42,1	93,3	31	33,2	343000	2400
22	E	31	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, Epstein-Barr virus + SSS(Primer sinir sistemi) Lenfoması, İntestinal Tüberküloz		26,3	0,22	14,6	22,6	148	235	133,97	0,47	6964	423	686	7400	2,69	7,4	22,9	85,4	27,7	32,5	91000	200
23	E	42	Yok		39,82	0,12	17, 2	30	235	215	5,67	0,82	85	1670	430	7250	4,3	12	43	85,3	29,3	33,73	350000	400
24	K	41	Yok		42	0,18	19	23,4	290	223	2,5	0,35	30	1400	310	8100	4,1	11,3	38	86	28,2	33,66	170000	890
25	K	40	Nefrotik sendrom, renal nakil, post-Covid-19 rejeksiyon 2. nakil		25	0,6	17,1	41,9	186	24	4,56	0,07	42	366	324	6600	3,56	11,9	36,4	102	33,6	32,8	221000	700
26	K	39	Hipotiroidi		18,9	0,66	26	35	240	320	2	0,32	10	1900	370	6810	4,76	12,5	38,4	80,7	26,4	32,7	337000	2250
27	K	75	Diabetes mellitus, Hipertansiyon, Konjenital adrenal hiperplazi, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Hashimoto, Osteoporoz		39,8	0,3	22	28	260	315	1	0,12	9,6	2300	550	6990	5,2	14	45,8	88,1	26,9	30,6	274000	2180
28	E	40	Hashimoto		42,4	0,76	17	19	235	289	1	0,43	38	771	620	5800	4,84	15,2	42,9	88,6	31,4	35,4	271000	1500
29	K	47	Prolaktinoma		40,8	0,8	25	40	285	370	2,6	0,53	35	1800	320	6590	3,6	12,5	36,7	100	34,2	34,1	283000	2540
30	K	39	Hipotiroidi, mellitus	Diabetes	19	0,66	26	35	240	321	2	0,28	10	1400	370	6810	4,76	12,5	38,4	80,7	36,4	32,7	337000	2250

31	E	68	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	42,1	0,11	18	23	280	286	5,2	0,35	65	2300	580	7500	4,98	8,2	42	83	28,7	33,6	180000	760
32	K	67	Glioblastoma multiforme, Derin ven trombozu, Pulmoner tromboemboli	27	0,37	11	17	275	321	11,4	0,52	570	488	400	9600	3,11	9,9	29,6	95	32	33,6	201000	200
33	E	25	Yok		0,15	18		232	4,22	0,28	620	2700	370		4,82	14	43	85,3	27,9	33,9			
34	K	5	Nötropeni	20	0,42	28	14	274	345	3,3	0,05	490	1320	420	2000	4	9,5	28,3	70,3	23,6	33,6	289000	800
35	E	67	Diabetes mellitus, ayak ampute	39,8	0,75	12,7	10,8	114	450	179	1,2	560	1200	763	10600	3,32	7,9	25,1	75,6	23,9	31,5	422000	1800
36	K	16	Yok	41,77	0,5	11	26	245	520	4,35	0,34	610	1800	390	7200	4,9	14,53	42,3	82,2	28,4	33,1	173000	550
37	K	14	Yok	39,8	0,84	19	29	255	316	1,5	0,42	735	1350	710	7800	4,83	13	39,1	85,1	27,3	33,9	190000	400
38	E	48	Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Sol femur başı osteomyelit femur başı eksizyonu	43	1,56	32	51,3	212	210	332	5,45	580	1570	773	15300	2,13	6,8	21,2	99,3	32	32,2	349000	1300
39	K	57	Yok	42,4	0,11	23	30	230	220	2,3	0,32	430	1340	390	7350	4,44	11,2	41	81,8	29,2	33,7	145000	350
40	K	42	Yok	36	0,56	19,3	26,1	146	282	3,6	0,03	42	332	345	9500	4,53	13,4	39,4	87,1	29,6	34	294000	2500
41	E	78	Diabetes mellitus, Hipertansiyon, Hodgkin lenfoma	17	1,36	19	23	142	244	0,2	0,4	670	1750	320	12480	4,98	14,4	43,7	87,8	28,9	33	291000	2520
42	K	59	Yok	43,1	0,53	37	37	235	232	2,4	0,29	510	2200	380	7760	4,71	13,2	40,2	85,3	28	32,8	274000	3000
43	E	79	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Küçük Hücreli Akciğer Ca	43,7	0,14	22	32	270	345	12,2	0,53	570	430	330	8400	4,89	14,13	40,3	85,4	29,2	33,42	185000	900
44	K	36	Gestasyonel diabetes mellitus	21	0,4	15,9	11,7	167	45	2,86	0,32	620	307	685	8200	4,52	13,3	40	88,6	29,5	33,3	168000	2600
45	K	24	Gebe	11,1	0,33	23	30	148	166	1,55	0,32	770	1300	450	9810	3,51	11,6	33,6	95,9	33,2	34,6	162000	2550
46	K	28	Postpartum Covid-19+	13	0,41	24	11,6	293	249	48	0,12	540	966	651	10100	3,94	11,7	35,6	90,3	29,6	32,8	271000	1500
47	K	17	Ailevi akdeniz ateşi	39,8	0,18	32	27	230	283	3,5	0,43	690	2300	380	8400	4,75	13,11	41,4	83	28,35	33,9	250000	700
48	K	66	Diabetes mellitus, Hipertansiyon,	46	0,27	64	41	689	262	81	0,32	9511	3912	345	3700	3	9,3	28,7	93,5	30,4	32,5	93000	600

			Romatoid artrit																				
49	E	40	Hipotiroidi	42,3	0,72	17	19	250	273	1,7	0,28	740	771	322	5800	4,84	15,2	42,9	88,6	31,4	35,4	271000	1500
50	K	25	Subklinik hipertiroidi	41,7	0,6	27	22	235	295	2,3	0,37	850	890	560	9200	4,9	13,2	42,3	84,4	29,2	32,2	300000	650
51	K	47	Prolaktinoma, Preeklampsi	38	0,8	25	40	270	310	2,6	0,45	35	1400	470	6590	3,65	12,5	36,7	100	34,2	34,1	283000	2540
52	K	34	Diabetes mellitus	19,4	0,62	27,4	46,3	209	220	4,2	0,72	156	1720	530	8200	4,81	14,1	42,7	88,8	29,4	33,1	348000	2300
53	K	23	Yok	42,3	0,77	28	19	240	315	3,2	0,53	580	1500	430	7450	4,83	14,15	42,5	83,2	27,3	33,3	230000	700
54	K	30	Yok	39,1	0,9	31	28	260	240	4,7	0,34	610	2300	390	8200	4,9	13,2	42,17	85,1	26,9	32,8	180000	890
55	E	29	Yok	42,2	0,11	27	21	230	270	1,7	0,28	980	1700	420	7200	4,55	14,53	41,9	83,2	28,4	33,73	162000	700
56	K	59	Miyastenia gravis, Astım	13,7	0,58	15,5	12,2	161	252	6,4	0,05	680	1100	360	3900	4	13,1	40	90,8	32,8	32,9	139000	1300
57	K	53	Yok	39,9	0,13	25	21	240	310	2,3	0,32	510	2700	540	8300	4,95	14,7	39,3	82	27,1	33,8	145000	700
58	E	30	Hipertansiyon, nakil	42,1	1,44	18,2	22,3	251	290	19	0,16	1818	558	471	5000	3,65	11,3	33,7	92,5	30,9	33,4	185000	1200
59	K	66	Diabetes mellitus, Hipertansiyon, Romatoid Artrit, Covid- 19'a bağlı Miyafasal ağrı sendromu	46	0,27	64	41	689	320	81	0,32	9511	3912	345	3700	3	9,3	28,7	93,5	30,4	32,5	93000	600
60	K	23	Yok	40,7	0,17	17	25,3	290	273	2,45	0,56	610	1470	670	9200	4,97	13	42,2	84	29,3	33,9	240000	750
61	E	1	18P Delasyonu 22p Duplikasyonu, Trigonosefali, Serebellar Hipoplazi, Ventrikül septal defekt, Patent duktus arteriozus	24,4	0,27	36,8	18,5	316	73	30,4	0,46	730	3740	450	7900	4,98	11,3	36,6	73,4	22,7	30,9	87000	1200
62	E	49	Crohn Hastalığı	25,2	1	35,7	30,9	192000	260	7,6	0,63	920	1790	320	6500	3,16	10,6	32,8	103,8	33,7	32,4	385000	1300
63	K	41	Gebe	42,6	0,32	41,9	19,7	160	115	59	0,35	570	902	514	9200	3,96	10,5	32,3	81,6	26,6	32,6	193000	300
64	E	28	Yok	26,9	0,8	12,3	13	143	269	0,56	0,28	530	1400	400	7900	6,1	17,1	52,1	85,3	28	32,8	261000	1700
65	E	36	Yok	25,4	0,75	20,6	21,8	209	135	44,8	0,06	70,8	236	491	10400	4,58	13,3	40,2	87,7	29	33,1	245000	1000

66	K	86	Alzheimer, Diabetes mellitus	25,6	0,69	24,5	5,2	475	43	133	0,65	680	2400	197	5300	3,6	6,4	21,4	58	17,6	29,9	143000	600
67	E	67	Hipertansiyon	42,8	0,31	28	19	290	283	3,2	0,37	760	3020	600	9500	4,96	12	42,3	85,38	28,35	32,23	270000	700
68	E	6	Bilateral çok ileri Derecede Sensörinöral Tipte İşitme Kaybı	22	0,39	27,3	10,5	230	310	1,2	0,28	820	1400	750	13200	4,6	11	34,5	74,2	23,6	31,8	291000	5000
69	E	24	Yok	39,3	0,9	25	29	245	282	2,4	0,42	510	1200	500	7500	4,7	11,3	40,2	85,66	28,3	33,45	190000	400
70	K	21	Yok	20,3	0,7	17,1	10,1	320	220	4,2	0,28	720	1340	470	8800	4,59	12	37,7	82,2	26,2	31,9	201000	1700
71	E	33	Yok	42,33	0,11	18	30	290	272	3,2	0,33	610	1500	350	8300	4,92	14	41,7	83,3	26,7	32,12	223000	800
72	E	28	Yok	39,8	0,18	22	22	310	293	4,5	0,27	580	2300	700	7200	4,73	13,75	42,3	81,7	28,9	33,52	240000	780
73	K	28	Yok	24	0,6	15	12	280	325	36	0,38	90	4200	800	13980	4,4	12,7	37,8	85,7	28,8	33,6	270000	4100
74	K	78	Diabetes mellitus, Koroner Arter Hastalığı	35	1	34,1	30,7	304	349	0,3	0,42	39,3	2100	600	6600	4,27	12,5	38,8	90,8	29,4	32,3	194000	1700
75	E	63	Mide Ca, Hipertansiyon, Atriyal fibrilasyon, Akut böbrek yetmezliği	76,1	1,82	11,5	3,1	167	27	92	0,24	204	14217	686	10500	4,64	12,9	39,5	85,1	27,7	32,6	293000	700
76	E	65	Larenks Ca	28,6	0,67	29,9	16,6	156	280	3,6	0,06	610	809	318	14300	3,62	10,6	32,9	90,9	29,3	32,3	345000	500
77	K	67	Hipertansiyon	42,3	0,14	25	19	275	273	6,23	0,45	790	1400	470	8400	4,89	14,2	42,3	82,8	29,1	33,9	170000	750
78	K	57	Multipl Miyelom, Hipertansiyon	55,2	0,82	12,7	20,2	177	325	2,1	0,35	813	2100	352	4400	3,43	10,4	32,2	93,7	30,4	32,5	150000	800
79	K	61	Romatoid artrit, Diabetes mellitus	47,2	0,62	23,5	18,2	343	20	7,95	0,05	48	318	331	11500	4,3	12,4	38,3	88,5	28,6	32,3	373000	700
80	K	74	Kalp kası zayıflığı, Diabetes mellitus, Atriyal fibrilasyon, Renal nakil	83,2	1,17	14,4	11	216	14	12,2	0,08	146	924	385	5300	3,47	9,4	30,1	86,8	26,9	31,1	146000	700
81	K	67	Glioblastoma multiforme, Pulmoner tromboemboli	26,9	0,37	11	17	275	372	11,4	0,32	810	488	400	9600	3,11	9,9	29,6	95	32	33,6	201000	200
82	K	52	Over ca	27,6	0,59	28,8	4,7	175	10	172	7	11371	5075	620	800	2,84	7,9	23,7	83,4	27,8	33,3	110000	500

SIRA NO	CİNSİYET	YAŞ	İLK POZİTİF TARİHİ	1. KONTROL(7-10 GÜN)	2. KONTROL (14-20 GÜN)	3. KONTROL(28-30)
1	K	14	13.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
2	E	26	31.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+
3	K	28	2.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
4	K	24	31.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
5	E	45	1.09.2022	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
6	E	35	1.09.2022	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
7	K	45	15.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN+PCR+
8	K	39	1.09.2022	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
9	K	35	2.09.2022	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
10	E	70	1.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
11	E	32	25.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
12	K	51	23.08.2022	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN-PCR-
13	K	35	25.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
14	K	54	1.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN-PCR-
15	E	48	21.08.2022	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
16	E	35	24.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+
17	E	36	1.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
18	E	44	2.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
19	E	36	23.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
20	E	24	2.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN-PCR-
21	K	54	26.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+
22	E	31	2.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
23	E	42	3.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
24	K	41	3.09.2022	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
25	K	40	16.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+
26	K	39	30.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
27	K	75	4.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
28	E	40	5.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
29	K	47	5.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
30	K	39	30.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
31	E	68	31.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
32	K	67	30.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
33	E	25	5.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
34	K	5	5.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
35	E	67	5.09.2022	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
36	K	16	6.09.2022	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
37	K	14	6.09.2022	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
38	E	48	26.07.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+
39	K	57	6.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
40	K	42	31.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
41	E	78	7.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
42	K	59	8.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
43	E	79	8.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
44	K	36	8.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN-PCR-
45	K	24	31.08.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
46	K	28	9.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+	ANTİJEN-PCR-
47	K	17	9.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-

48	K	66	10.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
49	E	40	5.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
50	K	25	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN+PCR+
51	K	47	5.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN+PCR+
52	K	34	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN+PCR+
53	K	23	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
54	K	30	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
55	E	29	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
56	K	59	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
57	K	53	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
58	E	30	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
59	K	66	10.09.2022	ANTİJEN+PCR+	VEFAT ETTİ	VEFAT ETTİ
60	K	23	12.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN-PCR-
61	E	1	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN-PCR-
62	E	49	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-	ANTİJEN-PCR-
63	K	41	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
64	E	28	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
65	E	36	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
66	K	86	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+
67	E	67	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
68	E	6	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
69	E	24	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
70	K	21	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
71	E	33	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
72	E	28	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
73	K	28	14.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
74	K	78	13.09.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR-
75	E	63	5.10.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
76	E	65	25.10.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
77	K	67	27.10.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
78	K	57	11.10.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN-PCR+
79	K	61	4.10.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
80	K	74	4.10.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
81	K	67	3.10.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+
82	K	52	2.10.2022	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+	ANTİJEN+PCR+

FORMLAR

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Katılımcı,

Katıldığınız bu çalışma bilimsel nitelikte bir araştırma olup konusu “COVID-19 hastalarında uzun süren PCR pozitifliğinin araştırılması”dır. Bu araştırma, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yürütülmekte ve araştırmacı Aytaj Allahverdiyeva’nın doktora tezi kapsamında yapılmaktadır.

KONUNUN ÖNEMİ, AMACI, YÖNTEMİ HAKKINDA BİLGİ VERİLİR

Bu çalışmaya katılmak **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama ve çalışmanın herhangi bir aşamasında, hiçbir cezaya/yaptırıma maruz kalmaksızın, çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacak ve sizden de hiçbir ücret talep edilmeyecektir. COVID-19 Ag Test (Hızlı Antijen Testi) yaptırmanız araştırmaya **katılım için onam verdiğiniz** anlamına gelmektedir. Araştırma hakkında daha fazla bilgi almak için araştırmacı **Aytaj Allahverdiyeva**’ya başvurabilir, araştırmacıya günün 24 saatinde 05534453364 numaralı cep telefonundan erişebilirsiniz.

Araştırmanın bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum/sözlü olarak dinledim. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı

İmzası

Tarih:

Araştırma hakkındaki yukarıdaki ve istenen diğer bilgiler katılımcıya tarafımdan açıklanmış ve yazılı onamını alınmıştır.

Araştırmacının (Adı-Soyadı)

İmzası

Tarih:

Aytaj Allahverdiyeva

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.11.2022 tarih ve 2022/19 sayılı karar ile onaylanmıştır.



İntihal rapor formu

COVID-19 HASTALARINDA UZUN SÜREN PCR POZİTİFLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 17 BENZERLİK ENDEKSİ	% 15 İNTERNET KAYNAKLARI	% 10 YAYINLAR	% 5 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	-------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
5	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.hastane.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1