T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

COVID-19'DA AŞI VE HASTALIK SONRASI OLUŞAN NÖTRALİZAN ANTİKORLARIN HASTALIĞIN SÜRESİ VE ŞİDDETİ AÇISINDAN PREDİKTİF DEĞERİ

RUVEYDA ALACAHAN DÜRER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KADRİYE KART YAŞAR

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
OCAK/2024

İTHAF

“Eşit ve özgür eğitim hakkına sahip olmakta benim kadar şanslı olamayan tüm kadınlara…”

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım ilk günden beri karşılaştığım her zorlukta yanımda olan, hayatın her alanında çözüm odaklı, anlayışıylı kişiliği ve duruşuyla her daim örnek aldığım, yalnızca eğitim hayatımda değil sosyal hayatta da emeğini ve sevgisini benden esirgemeyen çok sevgili hocam Prof. Dr. Kadriye KART YAŞAR'a,

Doktora eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim, Ana Bilim Dalı'mızın saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Sebahat AKSARAY ve Prof. Dr. Orhan BAYLAN'a,

Tanıştığımız günden beri desteğini hep hissettiğim sevgili arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Öncü AKGÜL'e,

Tezin laboratuvar çalışmalarını yürüttüğüm Prof. Dr. Murat Dilmener Acil Durum Hastanesi'nde örnek toplama ve saklama konusunda büyük yardımları olan sevgili Uzm. Biyolog Havva KAŞIKÇI'ya

İlk öğretmenim, yol göstericim ve her daim destekçim sevgili babam Prof. Dr. Osman ALACAHAN'a, sabırla dinleyen ve destekleyen canım annem Nevin ALACAHAN'a, sahip olunabilecek en iyi kardeşler olan sevgili Dr. Ömer Faruk ALACAHAN ve Selva ALACAHAN'a,

Sabrına ve sükunetine imrendiğim, varlığına şükrettiğim yoldaşım Alpay DÜRER'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu tez çalışması 2021/162 proje numarası ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ÖZET xii
ABSTRACT xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. COVID-19 TANIMI 4
2.2. KORONA VİRÜSLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ, SINIFLANDIRILMASI VE YAPISAL ÖZELLİKLERİ 4
2.3. SARS-CoV-2'NİN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ 6
2.4. COVID-19 PATOGENEZİ VE İMMÜN YANIT 7
2.5. COVID-19 BULAŞ YOLLARI 8
2.6. RİSK FAKTÖRLERİ 9
2.7. HASTALIĞIN SEYRİ VE KLİNİK BULGULAR 10
2.8. COVID-19'DA LABORATUVAR BULGULARI 13
2.8.1. COVID-19 Takibinde Kullanılan Biyobelirteçler 13
2.8.1.1. C-reaktif Protein (CRP): 13
2.8.1.2. Prokalsitonin: 14
2.8.1.3. Kreatin kinaz: 15
2.8.1.4. Troponin I (cT-I): 15
2.8.1.5. Lökositler 15
2.8.1.6. Lenfosit: 16
2.8.1.7. Nötrofil: 16
2.8.1.8. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR): 16
2.8.1.9. Trombosit: 16
2.8.1.10. Platelet Lenfosit Oranı (PLR): 16
2.8.1.11. Monosit ve Monosit Lenfosit Oranı (MLR): 17
2.8.1.12. Laktat Dehidrogenaz (LDH): 17
2.8.1.13. D-Dimer: 17
2.8.1.14. Fibrinojen: 17

2.8.1.15. Ferritin: 17
2.8.2. COVID-19 Tanısında Kullanılan Testler 18
2.8.2.1. Moleküler Testler: 18
2.8.2.2. Serolojik Testler: 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPÜLASYON 20
3.2. ETİK KURUL ONAYI 20
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 20
3.4. NUMUNELERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI 20
3.5. YÖNTEM 21
3.6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ 21
4. BULGULAR 23
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 46
KAYNAKLAR 48
EK 58

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: COVID-19 ile ilişkili komorbiditeler 9

Tablo 2.2: WHO hastalık şiddeti tablosu 11

Tablo 2.3: COVID-19 hastalarında anormal laboratuvar değerlerinin potansiyel klinik ve biyolojik önemi 18

Tablo 4.1: Cinsiyete göre frekans dağılımı 23

Tablo 4.2: Yaşa göre frekans dağılımı 24

Tablo 4.3: Toplam aşı doz sayısına göre frekans dağılımı 24

Tablo 4.4: YBÜ yatış sayısına göre frekans dağılımı 24

Tablo 4.5: WHO hastalık şiddeti sınıflamasına göre frekans dağılımı 25

Tablo 4.6: Pnömoni şiddetine göre frekans dağılımı 25

Tablo 4.7: Ek hastalık varlığına göre frekans dağılım 25

Tablo 4.8: Tanısal biyobelirteçlere ilişkin betimleyici istatistikler 26

Tablo 4.9: Toplam aşı durumuna göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi 27

Tablo 4.10: Cinsiyete göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi sonuçları 27

Tablo 4.11: Yaşa göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi 28

Tablo 4.12: YBÜ yatışına göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi 28

Tablo 4.13: WHO hastalık şiddetine göre IgM ve IgG titresine ilişkin Kruskal-Wallis Testi 29

Tablo 4.14: Hastalık şiddeti grupları ile IgM ve IgG antikorlarına ilişkin Mann-Whitney U Testi 30

Tablo 4.15: Pnömoni şiddetine göre IgM ve IgG titresine ilişkin Kruskal-Wallis Testi 31

Tablo 4.16: Ek Hastalık varlığına göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi 31

Tablo 4.17: Hipertansiyon varlığına göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi 32

Tablo 4.18: IgM ve IgG titresi değerleri ile tanısal biyobelirteçlerin değerleri arasındaki ilişkiye yönelik korelasyon analizi 33

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAV : Adeno İlişkili Virüs
ACE 2 : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ADE : Antikor Bağımlı Güçlendirme
ARDS : Akut Respiratuar Distres Sendromu
AKS : Akut Kroner Sendrom
BSL-3 : Biyolojik Güvenlik Seviye 3 Laboratuvar
CDC : Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi
COVID-19 : Corona Virus Disease - 19
CRP : C-reaktif Protein
CK-MB : Kreatin Kinaz
CLIA : Kemilüminisans İmmünoassay
cTn : Kardiyak Troponin
DAMP : Hasarla İlişkili Moleküler Paternler
DIC : Damar İçi Koagülasyon
DM : Diyabetes Mellitus
ELFA : Enzime Bağlı Floresans Assay
ELISA : Enzim Bağlı İmmüno Sorbent Assay
FDA : Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
IFN-β : İnterferon Beta
IFN-α : İnterferon Alfa
IgM : İmmünglobulin M
IgG : İmmünglobulin G
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
IL-6 : İnterlökin-6
GİS : Gastrointestinal Sistem
HGB : Hemoglobin
HT : Hipertansiyon
KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

LDH : Laktat Dehidrogenaz
MAS : Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS-CoV : Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MLR : Monosit Lenfosit Oranı
mRNA : Mesajcı Ribonükleik Asit
MVA : Modifiye Vaccinia Virüs Ankara
NK : Natural Killer Hücreler
NT : Nötralizasyon Testi
NLR : Nötrofil Lenfosit Oranı
ORF : Açık Okuma Penceresi
PAMP : Patojenle İlişkili Moleküler Paternler
PCT : Prokalsitonin
PLT : Platelet
PLR : Platelet Lenfosit Oranı
RBD : Reseptör Bağlanma Alanı
RdRp : RNA'ya Bağımlı RNA Polimeraz
RT-PCR : Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA : Ribonükleik Asit
SARS-CoV : Ağır Akut Solunum Sendromu Virüsü
SARS-CoV- 2 : Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü -2
TMPRSS2 : Tip 2 Transmembran Serin Proteaz
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi
WBC : Beyaz Kan Hücresi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

COVID-19'DA AŞI VE HASTALIK SONRASI OLUŞAN NÖTRALİZAN ANTİKORLARIN HASTALIĞIN SÜRESİ VE ŞİDDETİ AÇISINDAN PREDİKTİF DEĞERİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu ve aşılamasını takiben oluşan nötralizan antikorların; çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, hastalığın seyri, şiddeti ve diğer tanısal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya RT-PCR testi ve diğer tanısal parametreleri pozitif 80 COVID-19 hastası dahil edilmiştir. Hastalar; demografik özellikleri, komorbid hastalık durumu, hastalık ve pnömoni şiddeti, aşılama durumları, yoğun bakım gereksinimleri, tanı ve izlemde kullanılan laboratuvar parametreleri sonuçlarına göre gruplandırılmıştır.

RT-PCR pozitifliğini takiben 18. günde alınan serum örnekleri VIDAS Anti-SARS CoV-2 IgG ve IgM kitleriyle VIDAS analizöründe çalışılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 paket programı ile yapılmış, anlamlılık düzeyi <0,05 olarak dikkate alınmıştır.

Bulgular: Hastalardan iki ve daha çok dozda aşılanmış olanların oluşturdukları IgG titreleri hiç aşı olmamış veya bir doz aşılanmış olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. 65 yaş üzerindeki hastaların IgG titreleri 65 yaş ve altı hastalara göre daha yüksektir. YBÜ'de tedavi görenlerin IgG titreleri serviste takip edilenlere göre daha düşüktür. Kritik hastaların oluşturdukları IgM ve IgG antikor titrelerinin orta ve şiddetli hasta grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyonu olan hastaların IgG titreleri daha yüksektir. Hastaların tanısal biyobelirteçleri ile nötralizan antikor titreleri arasındaki ilişkide CRP, ferritin, D-dimer, PLT, NLR, MLR ve PLR düzeyleriyle IgG titreleri arasında pozitif yönde yüksek düzey korelasyon gözlenmiştir. (Tüm değerler için p<0,05'tir).

Sonuçlar: COVID-19'da hastalık şiddeti arttıkça oluşturulan antikor titreleri de artmaktadır. Fakat bu antikorların nötralize edici fonksiyonları ne derece yansıttıkları konusu hala tartışmalıdır. Verilerimizin tümü literatürle paralellik göstermekle birlikte hastalıkla oluşan nötralizan antikorların miktarının özellikle prognostik biyobelirteçlerle ilişkisini de irdeleyen literatürdeki sayılı çalışmalardandır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, COVID-19, Hastalık şiddeti, Komorbidite, Nötralizan antikor, Tanısal biyobelirteçler

THE PREDICTIVE VALUE OF NEUTRALIZING ANTIBODIES AFTER FROM DISEASE AND VACCINATION FOR THE DURATION AND SEVERITY OF THE DISEASE IN COVID-19

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to examine the relationship between neutralizing antibodies after COVID-19 infection and vaccination with demographic characteristics of the patients, duration and severity of the disease and other diagnostic parameters.

Materials and Methods: 80 COVID-19 patients with positive RT-PCR test and other diagnostic parameters included in the study. Patients were grouped according to demographic characteristics, comorbid disease status, disease and pneumonia severity, vaccination status, need for ICU, the results of laboratory parameters used in diagnosis and monitoring.

Results: Patients who had been vaccinated with two or more doses had higher IgG titers than those who had never been vaccinated or had received one dose of vaccine. Patients over 65 years of age had higher IgG titers than patients aged 65 years and younger. IgG titers of patients treated in the ICU were lower than those followed in the ward. IgM and IgG antibody titers of critically ill patients were higher than those of moderate and severe patients. Patients with hypertension had higher IgG titers. In the relationship between the diagnostic biomarkers of the patients and neutralizing antibody titers a high positive correlation was observed between CRP, ferritin, D-dimer, PLT, NLR, MLR and PLR levels and IgG titers ($p<0.05$ for all values).

Conclusion: In COVID-19, antibody titers increase as the severity of the disease increases too. However, the extent to which these antibodies reflect neutralizing functions is still unclear. All of our results are compatible with the literature and are among the few studies in the literature that also examine the relationship between the kinetics of neutralizing antibodies and prognostic biomarkers.

Key Words: COVID-19, Comorbidity, Diagnostic Biomarkers, Disease Severity, Neutralizing Antibody, Vaccine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel pandemi olarak ilan edilen koronavirüs bulaşıcı hastalığından (COVID-19) sorumludur (1). SARS-CoV2'nin hızlı bir şekilde tespiti için geliştirilen ve kullanılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi viral nükleik asit tespiti ve COVID-19'un tanısında altın standart olarak kullanılmaktadır. Zaman alıcı, zahmetli, özel ekipman ve deneyimli personel gerektiren RT-PCR testi, özellikle kısıtlı laboratuvar koşulları olan bölgelerde kullanımını sınırlandırmıştır (2). Serolojik testler, nükleik asit amplifikasyonunu kullanan moleküler teşhisin yanı sıra, potansiyel olarak yanlış negatif sonuçlanabilecek ribonükleik asit (RNA) boşluğunu dolduran ve bireylerin daha büyük ölçekte hızlı taranmasına izin veren tamamlayıcı yöntemlerdir. Her iki teknik de antiviral tedaviye, epidemiyolojik önlemlere, aşılamaya rehberlik etmek ve sonuç olarak uygun stratejileri uygulayarak hastalığı kontrol etmek için gereklidir (3, 4). Virüs enfeksiyonuna karşı gelişen insan antikor yanıtı, virüs enfeksiyonunun teşhisine yardımcı olmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. RT-PCR testleri ile karşılaştırıldığında, antikor düzeylerinin saptanması genellikle daha hızlı, ucuz, kullanımı kolay ve daha az laboratuvar profesyonelliği gerektirmesi açısından erişilebilirliği de daha kolaydır. Serolojik testlerin uygulamadaki bu avantajlarına rağmen SARS-CoV-2'ye karşı antikor tepkileri hala tam olarak anlaşılamamıştır ve bu testlerin klinik yararları ileri araştırmalara açıktır (5).

Koronavirüsün dört ana yapısal proteini; spike yüzey glikoproteini (S), zarf proteini (E), matris proteini (M) ve nükleokapsid proteinidir (N). Koronavirüsün spike proteini (S) bir tip I transmembran glikoproteindir ve hücre yüzeyi reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile etkileşime girerek insan solunum epitel hücrelerine girişine aracılık eder, S proteini, amino (S1) ve karboksi (S2) terminalleri, periferik S1 kısmı hücresel reseptörlere bağımsız olarak bağlanabilirken, integral membran S2 kısmı viral ve hücresel membranların füzyonuna aracılık etmek için gereklidir. Nükleokapsid protein (N), genomik RNA ile kompleksler oluşturur, virion birleşmesi sırasında viral membran proteini ile etkileşime girer ve virüs

transkripsiyonunun ve çoğalmasının etkinliğini arttırmada kritik bir rol oynar (46,181,205).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben antikor yanıtını izlemek için farklı ticari serolojik testler mevcuttur. Enzime bağlı immünosorbent testleri (ELISA), kemilüminesans immünoassayler (CLIA) ve enzime bağlı floresans testleri (ELFA), otomatik analitik platformlar için mevcut ana metodolojilerdir (9, 10). Bu testlerde tanınan immünoglobulin sınıflarının türü (IgA, IgM, IgG veya bir kombinasyon IgM/IgG) ve ayrıca antikor tanıma için kullanılan antijenin doğası bakımından farklılık gösterirler. Bazı serolojik testler rekombinant bir nükleokapsid proteinine dayanırken, diğerlerinde rekombinant spike proteini kullanılır. Her iki protein de oldukça immünolojiktir ve SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilmiş immün yanıtın belirlenmesinde kullanılması anlamlı ve uygundur (11).

Yapılan çalışmalarda COVID-19'lu hastalarda nükleokapsid antijenine kıyasla S antijenine verilen immün yanıtın daha erken dönemde olduğu ve rekombinant spike proteine dayalı immünoanalizlerin diğer antijenik parametrelere oranla daha yüksek bir duyarlılıkta tanımlanmıştır (87,164). Çalışmada nötralizan antikorların tayini için iki aşamalı sandviç ELFA yöntemine dayalı, antijenik determinant olarak virüsün S proteinini kullanan bir test kullanılmıştır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben IgG ve IgM oluşumunun kronolojik sırasına ilişkin literatürde çelişkili sonuçlar açıklanmıştır bu çelişkiler kullanılan immünolojik testlerin farklı duyarlılığa sahip olmaları ve antijenik determinant olarak farklı proteinler kullanmaları ile açıklanabilir (4). Bazı çalışmalar SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası oluşan IgM'nin düşmeye başladığı noktada IgG'nin artış gösterdiğini bunun da tipik akut viral hastalık olduğunu göstermişken (50,87,108,199) diğer grup çalışmalar IgG'nin IgM'den daha erken dönemde oluştuğunu belirtmiştir (111,164,197). Bu çelişkili veriler, oluşan nötralizan antikorların eş zamanlı olarak saptanması gerektiğini ortaya koymuştur (5). Literatürdeki bu bilgiler göz önüne alınarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve aşılama sonrası oluşan nötralizan antikorların eş zamanda, ayrı parametreler halinde (IgG ve IgM) aynı test yöntemi ve kitiyle çalışılması uygun görülmektedir.

SARS-CoV-2 ile enfekte prognozu kötü ilerleyen hastalar ciddi seyirli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, hastalığı ciddi seyirle geçiren hastalarda daha

yüksek plazma IL2, IL6, IL7, IL10, IP10, MCP1, MIP1A, TNF α , laktat dehidrojenaz (LDH), ferritin ve D-dimer seviyeleri olduğu, şiddetli vakalarda lenfosit sayısı önemli ölçüde azalmış ve C-reaktif protein (CRP) önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (21,59). Ciddi seyirli vakalarda antikor yanıtlarının kinetiğini bildiren ve bu antikor yanıtının hastalığın prognozu ile ilişkili olup olmadığını gösteren çok az sayıda çalışma vardır. Literatürdeki bu eksikliği de göz önüne alarak yapılan tezde, ciddi ve nispeten daha salim seyreden vakaların oluşturdukları antikor yanıtlarının hastalığın prognostik çeşitli parametreleri ile arasındaki olası ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 TANIMI

COVID-19, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) virüsünün etken olduğu atipik pnömoni ve solunum yolu semptomları ile karakterize, yeni ortaya çıkmış bulaşıcı bir koronavirüs hastalığıdır.

2019'un sonlarına doğru, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde etkeni bilinmeyen üst solunum yolu enfeksiyonu vakalarının ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastalık hızla tüm şehre ve sonunda tüm ülkeye yayılmıştır. Ocak 2020'nin başlarında, bu enfeksiyonlara yeni bir koronavirüs SARS-CoV-2'nin (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2) neden olduğu ve hastalığa COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) adı verildiği belirtilmiş ve Mart 2020'de de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel salgın ilan edilmiştir (27,78).

2.2. KORONA VİRÜSLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ, SINIFLANDIRILMASI VE YAPISAL ÖZELLİKLERİ

İnfluenza, çiçek hastalığı ve çocuk felci gibi hastalıkların etkenleri olan virüslerin aksine, koronavirüslerin insan popülasyonunu enfekte ettiği ancak son zamanlarda keşfedilmiştir. 1960'larda ilk keşfedildiklerinde, bu virüsler hakkında neredeyse hiçbir epidemiyolojik, genomik veya patojenik bilgi bulunmamakta, yalnızca sivri uçlu proteinlerden oluşan bir zarla çevrili RNA içeriklerinin bulunduğu bilinmekteydi (21). Virüsün yüzeyinde bulunan sivri uçlu proteinlerin taç benzeri görünümleri, bu virüs ailesinin Latince 'de taç anlamına gelen "korona" virüsler olarak isimlendirilmelerini sağlamıştır. Bu özel şekil ve yapıya sahip virüsler, filogenilerine göre dörde ayrılan *Coronaviridae* ailesine aittir: alfa-CoV, beta-CoV, gama-CoV ve delta-CoV (67,144,151). Alfa ve Beta cinsleri içerisinde insan patojeni olarak tanımlanmış yedi köken bulunur. Bunlar sıklıkla mevsimsel soğuk algınlığından sorumludurlar. Fakat nadiren de olsa Ağır Akut Solunum Sendromu virüsü (SARS- CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu virüsü (MERS-CoV) ve Ağır Akut Solunum Sendromu virüsü 2 (SARS-CoV-

2)'de olduğu gibi pnömoni, ağır solunum yetmezliğine bağlı salgınlardan sorumlu etkenler olarak da izole edilmişlerdir (25).

Koronavirüsler zarflı, tek zincirli, segmentsiz, pozitif polariteli, zoonotik RNA virüsleridir. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi içermeyen koronavirüsler bu enzimi genomlarında kodlarlar. Bu virüs ailesinin 26-32 kilobaz (kB) uzunluğunda genomu bulunur (24). Genomu virüsün beş yapısal proteinini kodlar. Bunlar dikensi çıkıntılar (spike; S), membran (M), zarf (envelope; E), Hemaglütinin esteraz (HE) ve nükleokapsid (N) dir (116,171).

E glikoproteinleri ve N proteini tüm virionlarda bulunurken HE proteinleri yalnızca betakoronavirüslerde bulunmaktadır (28). N proteini virüsün nükleokapsidini oluşturur ve diğer koronavirüs ailesi üyelerinde de benzer yapıdadır. Bu protein, viral RNA replikasyonunda RNA genomuna bağlanarak replikasyon ve transkripsiyon için gerekli virion çekirdeğini oluşturur, viral RNA sentezinde ve enfekte olan konağın hücresel immün yanıtında rol alır (29–31). S glikoproteinler virüsün dışında bulunmakta ve virüse tipik şeklini vermektedir. S proteini virüsün reseptör tanıma ve hücre zarının füzyonu sırasında önemli rol oynamaktadır (32). İki alt birimden oluşan S proteinin S1 alt birimi, konak hücre reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) ile afinitesi olan reseptör bağlanma alanı (RBD) içerir. S2 alt birimi ise virüs ve konak hücre zarları arasındaki füzyonun gerçekleşmesini sağlar. S proteini, SARS-CoV-2 ile enfeksiyon sırasında konak immün sistemi tarafından oluşturulan nötralize edici antikor ve T-hücre yanıtlarının indüklenmesinde de önemli bir mekanizmaya sahiptir (33).

M proteinleri virüsün antijenik determinantlarından biri olup golgi aygıtında glikolizlenir (34). Virion yüzeyinde en çok bulunan yapısal protein olan M proteini virionların yenilenmesinde, hücre zarlarında virüs partiküllerinin meydana gelmesinde ve konakta immün yanıt oluşmasında görev alır (35).

Virüsün zarf yapısının ana bileşeni hidrofobik yapıdaki E proteinidir. Virionun oluşumunda, tomurcuklanmasında, morfogenezinde ve hücresel fonksiyonlarının düzenlenmesinde temel yapı taşıdır (36). İyon kanalı aktivitesi ile konakta enflamasyonun tetiklenmesinden sorumludur (37).

2.3. SARS-COV-2'NİN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ

Koronavirüslerin genom diziliminde altı ana fonksiyonel açık okuma penceresi (ORF) ve çok sayıda fonksiyonel gen bulunmaktadır. Virüs RNA'sının üçte ikisini kapsayan ve Viral RNA replikasyon ve transkripsiyonundan sorumlu poliprotein 1a (pp1a) ve poliprotein 1ab (pp1ab) proteinlerini ORF 1a/b kodlar. Genomun kalan kısmındaki ORF'ler bulaşta önemli rol oynayan N, S, M ve E yapısal proteinlerini kodlar (9,206).

Virüs, yapısal proteinlerinden olan S proteini üzerinde bulunan RBD aracılığıyla afinitesinin olduğu konak hücresine tutunur (40).

Filogenetik ilişkilerine ve genomik yapılarına dayanarak yapılan incelemelerde COVID-19 Betakoranavirüs cinsine aittir ve diğer şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili SARS-CoV virüsünün hücre giriş reseptörü olarak kullandığı anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2)'yi SARS-CoV 2 de reseptör olarak kullanmaktadır ancak yapılan çalışmalar bu iki virüsün aynı hücre giriş reseptörlerini kullandığını göstermekle birlikte SARS-CoV 2'nin ACE 2 reseptörlerine bağlanma afinitesinin SARS-CoV'a göre 10 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (59,104).

ACE-2 reseptörünün gen ekspresyonunda cinsiyet, yaş ve ırk ile ilgili farklılıklar saptanmamış olmakla birlikte androjen hormonunun virüsün S proteinini aktifleştirmek için kullandığı TMPRSS2'nin ekspresyonunu indüklenmesi gibi hormonal farklılıklara bağlı olarak erkeklerde mortalite ve şiddetli COVID-19 gelişimi kadınlara oranla daha yüksek olduğu düşünülmektedir (42). ACE inhbitörleri ve blokerlarının kullanımı, ACE-2 reseptörlerinde sayıca artışa neden olabildiğinden, hücrenin virüse karşı duyarlılığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Benzer şekilde sigara kullanımı ve ortam hava kalitesinin düşüklüğü enflamasyona neden olarak ACE-2 reseptörünün ekspresyonunu çoğaltarak SARS-CoV-2'ye karşı duyarlılığı artıran faktörler arasında gösterilmiştir (43).

SARS-CoV-2'nin konak hücresine tutunmasını sağladığı ileri sürülen bir diğer hücre yüzey reseptörü de CD147'dir. CD147 reseptörü spike bağlayıcı reseptör olduğu düşünülmüştür fakat yapılan araştırma sonuçları tartışmalıdır ve kesinlik kazanmamıştır (44,45). Virüsün hücre içine giriş yollarından bir diğeri de spike proteinin katepsin L enzimi tarafından parçalanarak endositoz yoluyla hücre içine sızması şeklindedir (46).

SARS-CoV-2'nin konak hücresine giriş mekanizmalarından bir diğerinin de antikor bağımlı güçlendirme (ADE) olduğunu gösteren çalışmalar vardır. ADE, konakta önceden oluşturulmuş olan viral nötralizan antikorların akut enfeksiyonda virüsün hücre içine girişini ve replikasyonunu artıran bir olgudur, Ebola ve Dengue virüsleri dahil olmak üzere çeşitli virüsler için gözlemlenmiştir (47,48). MERS-CoV virüsünün S proteinin reseptör bağlayıcı alanını hedefleyen nötralizan antikorun, hücre yüzeyindeki Fc reseptörüne (FcR) bağlı antikorların Fc kısmı aracılığıyla hücrelere virus girişinin artırıldığı gösterilmiştir. Virüs nötralizan antikorların (Anti-S antikorları) varlığında CD32a reseptörü bulunan hücrelere antikor-virüs kompleksi şeklinde girmektedir. Alveolar makrofaj hücrelerinde yoğun bulunan CD32a konakta sitopatik etkiyi çoğaltarak pulmoner hasarı artırdığı, daha az sayıda CD32a reseptörüne sahip sindirim sistemi gibi dokularda daha az hasar yarattığı düşünülmektedir (49). Bazı çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu sırasında prognozu kötü ilerleyen hastalarda bu monoklonal antikor artışı da gösterilmiştir (50). Bununla birlikte, ACE aracılı enflamatuvar yanıt ve önceden var olan nötralizan antikorların COVID-19'da hastalık ilerlemesi ve şiddeti ile ilişkisi daha fazla araştırma gerektirmektedir (51).

2.4. COVID-19 PATOGENEZİ VE İMMÜN YANIT

Sağlıklı ve tam bir bağışıklık sisteminin ilk tepkisi, virüs yayılmaya başlamadan önce enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırması için enfeksiyon bölgesine virüse spesifik T hücrelerinin çekilmesidir. Humoral bağışıklığın devreye girmesiyle nötralizan antikorlar viral enfeksiyonu inaktive ederler. Alveolar makrofaj hücreleri nötralizan antikorlarla işaretlenmiş bu viral hücreleri tanır ve apoptik hücreleri fagositozla temizler. Sonuç olarak virüsün temizlenmesi sağlanır ve minimum akciğer hasarı ile iyileşme dönemi başlar.

Kusurlu bir bağışıklıkta, DAMP'lar çevredeki epitel, endotel ve alveolar makrofaj hücreleri tarafından tanınarak proinflamatuar sitokin ve kemokinlerin salınmasını indükleyerek enfeksiyon bölgesine daha fazla sayıda inflamatuar hücrenin çekilmesini sağlar. Bu döngü ile oluşan hiper inflamasyon ile akciğer dokusuna zarar veren aşırı sitokin üretimine ve sitokin fırtınasına sebep olur. Sitokin fırtınası başta akciğer dokusu olmak üzere çoklu organ hasarına sebep olurken plazma hücreleri tarafından üretilen nötralizan ve nötralizan olmayan antikorlar da ADE aracılığıyla organ hasarını yedi kata kadar şiddetlendirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Özetle, COVID-19'un patogenezine virüsün direkt etkileri ve konağın immün yanıtı birlikte rol alır (52).

2.5. COVID-19 BULAŞ YOLLARI

Hastalığın temel bulaş yolu, sıklıkla semptomatik daha az oranda da asemptomatik kişilerden yayılan enfeksiyöz damlacıkların duyarlı bireyler tarafından solunmasıyla doğrudan, kontamine yüzeylerle temas sonrası mukozalardan enfeksiyon etkeninin alınmasıyla dolaylı olarak gerçekleşir (56,57).

Solunum yoluyla bulaş, sekresyon damlacıkları üzerinde asılı duran viral partiküller ve aerosollerin buharlaşmasıyla ortaya çıkan damlacık çekirdekleriyle oluşur. Çapı 5 μm'den büyük olan damlacıklar yaklaşık 2 metre mesafede havada asılı kalarak yer çekiminin etkisiyle hareketsiz yüzeylere düşme eğilimindedirler. Çapı 5 μm'den küçük olan aerosoller ise hızla buharlaşarak damlacıklara oranla daha fazla yayılabilen ve çok daha uzun süre havada asılı kalan damlacık çekirdeklerini oluştururlar. Aerosoller özellikle iyi havalandırılmamış iç mekanlarda saatlerce enfeksiyöz olarak kalabilir ve akciğerlerin derinliklerine kadar solunabilirler. Büyük damlacıklar ise genellikle üst solunum yollarında tutunurlar. Bu sebeple aerosollere bağlı damlacık çekirdekleriyle oluşan enfeksiyonun daha şiddetli olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (55–58).

Bulaşta önemli olan bir diğer etken de viral yük ve kinetiktir. Solunum sekresyonunda yüksek viral yüke (2,35x109 kopya/ml) sahip birey tek bir öksürüğüyle 10 saniye sonrasında dahi havada asılı kalabilen 1,23 x 105 viral kopya oluşturmaktadır. Bu sayı normal seyirli enfekte bir hastada (7,00 x106 kopya/ml) 386 kopya bulunmuştur (59). Enfekte kişideki viral yükün pik yaptığı dönem semptom başlangıcında ve hastalığın ilk haftasındadır, ilerleyen dönemlerde bu yük titresi düşmeye başlar. Bu dönemde bulaş potansiyelinin en yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik hastalar da bulaş ve hastalığın yayılmasında etkilidirler. (53).

COVID-19 bulaşında rol oynayan bir diğer yol da virüsle enfekte kişilerin virüs yüklü damlacıkları cansız yüzeylere yayarak, hastalığa duyarlı kişilerin bu yüzeylere temasıyla mukozal bölgelerine temas ettirmesiyle bulaş zincirinin tamamlandığı fomitler yoludur (62,63). Buna rağmen, çevresel yüzeylerde viral RNA yükü insan nazofarenksine oranla çok daha düşüktür. Bulaşta temel yol enfekte insandan duyarlı insana solunum yoluyla doğrudan temastır, teorik anlamda fomitler hastalığın yayıldığı yollardan biri olsa

da, yüzeylerde geçici olarak kalan viral RNA ve enfeksiyöz virüsün tek başına enfeksiyona neden olma olasılığının düşük olduğu varsayılmaktadır (56).

2.6. RİSK FAKTÖRLERİ

COVID-19 herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde ciddi hastalık tablosuna yol açabilir ancak ağır seyirli hastalık genel olarak ileri yaş ve altta yatan bazı komorbiditeleri olan yetişkinlerde görülmektedir. Amerikan Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından, spesifik demografik bazı özellikler, laboratuvar bulgularındaki anomalilikler ve konak immün yanıtındaki bozuklukların hastalığın seyri ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir (61).

En az bir meta-analiz veya derlemede, gözlemsel çalışmalarda ve vaka sunumlarında aşağıdaki tablo 2.1' de sıralanmış komorbiditeler şiddetli COVID-19 hastalığıyla ilişkilendirilmiştir. Bu komorbiditelerin hastalığın prognozunu büyük ölçüde etkileyebildiği gösterilmiştir. Hastalık her yaştan bireyi etkilerken, özellikle çocukluk çağında altta yatan bu komorbiditelerden bir ya da daha fazlasına sahip olan çocuklarda şiddetli hastalık riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (62–64).

Tablo 2.1: COVID-19 ile ilişkili komorbiditeler

Erkek cinsiyet	>65 yaş	HIV	Ruh sağlığı bozuklukları
Hipertansiyon	DM	Nörolojik durumlar (demans)	Obezite
Kardiyovasküler hastalıklar	Astım	Fiziksel hareketsizlik	İmmün yetmezlikler
Kanser	Serebrovasküler hastalıklar	Orak hücre anemili ve talesemili kişiler	Solid organ ve kök hücre alıcıları
Kronik böbrek hastalığı	Kronik akciğer hastalığı	Damar içi ilaç bağımlılığı	Tüberküloz
Kronik karaciğer hastalığı	Kistik fibrozis	Kortikosteroid veya diğer immunsupresif ajan kullanımı	

Asemptomatik ya da hafif klinik bulgularla hastalığı geçiren 211 hastanın izlendiği retrospektif bir çalışmada ise tedavi alıp sonrasında taburcu edilmiş ve kritik aşamaya geçiş yapmış gruplar arasındaki demografik ve klinik bulgular karşılaştırıldığında yüksek ateş, titreme, hastanın ilk radyolojik bulguları ve diyabet varlığının asemptomatik ya da hafif seyirli hastalığın kritik evreye ilerlemesini tahmin etmede önemli prognostik faktörker olduğunu göstermiştir. Hastalar asemptomatik veya hafif semptomlu olsa bile, özellikle üşüme, titreme 37℃'nin üzerinde ateş, akciğer grafisinde pnömoni bulguları ve/veya diyabeti varsa, bu hastaların yakından izlenmesinin gerekli olduğu vurgulanmıştır (65).

2.7. HASTALIĞIN SEYRİ VE KLİNİK BULGULAR

COVID-19'un asemptomatik tablodan akut solunum yetmezliğiyle ölüme kadar ilerleyebilen geniş bir klinik seyri vardır. En sık karşılaşılan semptomlar ateş, nefes darlığı ve öksürüktür. Bu belirtilerle birlikte miyalji, bağ ve boğaz ağrısı, halsizlik de görülebilmektedir. SARS-CoV-2'ye bağlı pnömonisi olan 99 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastalarda rastlanan en sık bulgular ateş, öksürük, kas, eklem ve baş ağrıları, konfüzyon, göğüs ağrısı ve ishal bildirilmiştir (17). Eastin ve ark.'nın yaptığı ve 43 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde hastalar arasında ateş, öksürük ve kırgınlık en yaygın klinik semptomlar olarak belirtilmiştir (66). Daha az sıklıkta ise koku ve tat alma bozuklukları, bulantı, ishal ve benzeri gastrointestinal sistem belirtileri de eklenebilmekte ve ileri yaş, eşlik eden komorbid durumların varlığı hastalığın klinik tablosunun ağırlaşmasına neden olabilmektedir (67). Asemptomatik geçebilen hastalık sürecinin yanı sıra, mekanik ventilasyona gerek duyulacak seviyede solunum yetmezliği, sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine giden vakalarda görülebilmektedir. Wu ve ark.'nın hazırladıkları raporda hastalık tanısı doğrulanmış 44500 olgunun hastalığı geçirdikleri seyrin ağırlık dereceleri incelenmiştir. Rapora göre pnömoni saptanmamış ya da hafif pnömonisi olan olgu sayısı %81 iken, ağır hastalık olarak nitelendirilen hipoksi, dispne, 24-48 saat içerisinde %50'den fazla akciğer tutulumu, solunum sayısının dakikada 30 ve üzerinde, oksijen satürasyonunun %93'ten düşük olduğu vakaların oranı %14, solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği veya şok bulgularının olduğu kritik olgu oranı ise %5 olarak bildirilmiştir (68).

Tablo 2.2: WHO hastalık şiddeti tablosu **(**69)

1. Hafif Hastalık Tablosu: Viral pnömoni veya hipoksi kanıtı olmadan COVID- 19 için vaka tanımını karşılayan semptomatik hastalar,
2. Orta Hastalık Tablosu: Klinik olarak pnömoni belirtileri olan (ateş, öksürük, dispne, hızlı nefes alma) ancak oda havasında SpO2 değeri ≥%90 olması da dahil olmak üzere şiddetli pnömoni belirtisi olmayan yetişkin ve adölesanlar,
3. Şiddetli Hastalık Tablosu: Klinik olarak pnömoni belirtilerine (ateş, öksürük, dispne, hızlı solunum) ek olarak solunum hızının >30 nefes/dakika olması, şiddetli solunum sıkıntısı olması veya oda havasında SpO_2 değerinin <%90 olması özelliklerinden biri olan adölesan veya yetişkinler
4. Kritik Hastalık Tablosu: ARDS, sepsis ya da şeptik şok tablosu olan COVID-19 hastalar

COVID-19'da pulmoner semptomların yanında gastrointestinal sistem (GİS) semptomları da ilk belirtiler arasında görülebilmektedir. Özellikle hastalığın başlangıcında GİS semptomları gibi ekstrapulmoner semptomları olan kişilerde bir hafta içerisinde belirti ve bulguların progresyon gösterebildiği saptanmıştır. Pnömonisi olan COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada, semptom başlangıcından yaklaşık 5 gün sonra dispne gelişebildiği ve yedinci günde de hastaların hastaneye yatış ve yoğun bakım ünitesinde takibe ihtiyaç duydukları bilinmektedir. Dispneyi takiben gelişen Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), hastalığı ağır geçiren kişilerde görülen majör komplikasyondur ve bu hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı diğer hastalara oranla daha fazladır. ARDS 65 yaş üstü hastalarda, diyabet ve hipertansiyon gibi ko-morbiditesi olan olgularda daha sık görülmektedir. Klinik durumu ağır seyreden ve akciğer tutulumunun hızlı ilerlediği olgularda klinik tabloya ARDS, sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi durumlar da eklenebilmektedir (70).

COVID-19'la ilişkili kardiyak komplikasyonlar; göğüs ağrısı, nefes darlığı ve çarpıntı belirtileriyle seyreden kardiyomegali ve plevral-perikardiyal efüzyon olarak saptanmıştır. Bu komplikasyonlar en sık akut kroner sendrom (AKS), aritmi, konjestif kalp yetmezliği (KKY), miyokardit, ani kardiyak ölüm şeklindedir. Kardiyak tutulum ve hasarın, viral hasar, stabil olmayan kan değerleri, hipoksemi, aşırı sistemik inflamatuar yanıt ve ilaç ilişkili toksik durumlar gibi birçok farklı mekanizmaya bağlı olduğu bildirilmiştir. Kardiyak tutulumu olan COVID-19 hastalarının tıpkı ARDS'de olduğu gibi

mekanik ventilasyona daha çok ihtiyaç duydukları ve mortalite oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (71).

COVID-19 hastalarının uzun dönem takibinin yapılabilmesiyle bazı hastalardaki belirtilerin çok daha uzun sürdüğünü gösteren yayınlar çıkmıştır. Uzun dönem izlemli çalışmalarda hastalık belirtilerinin kişilerin %20'ye yakınında dört haftadan, %3'ünde ise 12 haftadan daha uzun sürdüğü bildirilmiştir. Bu durum akut-COVID, Long-COVID ve post-COVID kavramlarının temelini oluşturmuştur. Hastalık belirtilerinin 4 haftadan kısa sürmesi akut-COVID, 4-12 hafta kadar devam etmesi Long-COVID ve 12 haftadan uzun sürmesi ve belirtileri açıklayan başka nedenlerin bulunmaması ise post-COVID olarak açıklanmaktadır. Devam eden bu belirtilerde en sık baş ağrısı, duygu durum bozukluğu, halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, kognitif bozukluklar, GİS şikayetleri ve döküntü olarak saptanmıştır (72).

Hastalığı hafif, şiddetli ve asemptomatik geçiren ve hiçbir zaman enfeksiyon geçirmemiş kişilerin dahil edildiği bir kohort çalışmasında semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben 6-18 ay arasında, enfekte kişilerin yarısında tam bir iyileşmenin olmadığını veya devam eden komplikasyonlar olduğu gösterilmiştir. Sosyodemografik faktörler ve komorbid faktörlerden bağımsız olarak, kişilerin günlük aktivitesinde bozulma, tat ve koku değişikliği, yaşam kalitesinde azalma, kardiyovasküler semptomlar ve konfüzyon gözlenmiştir. Tam iyileşme durumunun aksamasının bir diğer sebebi olarak daha şiddetli geçirilmiş enfeksiyon, ileri yaş, kadın cinsiyet, beyaz etnik köken, yoksulluk, önceden var olan komorbid hastalıklar olarak belirtilmiştir. Ancak enfeksiyon öncesi tam aşılama yapılan kişilerde ve asemptomatik bireylerde kalıcı semptom riskinin azaldığı gösterilmiştir (73).

Long-COVID üzerinde enfeksiyon öncesi aşılamanın etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, tam aşılanmış kişiler arasında enfeksiyondan 1-6 ay sonra yorgunluk, baş ağrısı, kas zayıflığı ve ağrısı, nefes darlığı, baş dönmesi ve koku değişikliği semptomlarının daha az olduğu bildirilmiştir (74–79). Bu bulgulara ek olarak yapılan diğer çalışmalarda kısmi aşılamanın bile Long-COVID ve Post-COVID'de kalıcı semptomlara karşı riski azalttığını göstermiştir (73). Benzer şekilde enfeksiyon öncesinde aşılanmamış kişilerde, tedavi sonrası erken aşılama yapıldığında Long-COVID semptomları riskini ve şiddetini azalttığını bildirmiştir (78).

2.8. COVID-19'DA LABORATUVAR BULGULARI

COVID-19 enfeksiyonu sırasında laboratuvar bulgularının izlenmesi hastalığın tanısı, şiddeti, prognozu ve mortalite riskini değerlendirmede ve tedaviye yanıtın izlenmesinde çok değerlidir. Laboratuvar parametreleri aynı zamanda kritik hastalarda görülen ARDS, yaygın damar içi koagülasyon (DIC) ve organ yetmezliği gibi komplikasyon risklerini öngörmede de kullanılmaktadır (84,85). Özellikle ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi henüz sonuçlanmadan önce incelenen laboratuvar parametreleri testin pozitif gelebileceği hakkında fikir vermektedir. Akut faz reaktanlarında artış, troponin, miyoglobin, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmeler kritik hasta gruplarında artış göstermektedir (82). Hastalık tablosuna sekonder bir bakteriyel enfeksiyon eklenmedikçe ilk tanıda prokalsitonin düzeyi sıklıkla normal değerlerdedir, ancak yoğun bakımda yatan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (86,87).

Hastalığın başlangıcında ve süresince devam eden lenfositopeni kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkilidir. Tanı ve takipte yükselen D-dimer, ferritin, troponin I, LDH, $Pa0_2$ <90 mmHg ve IL-6 düzeyleri ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili "kötü prognostik faktörler" olarak tanımlanmıştır (84). Ağır pnömonili vakalarda laboratuvar parametrelerinin takibi hastalığın sitokin fırtınası (MAS) ve ARDS'ye ilerlemesi riskinin tahmininde yararlı olduğu gösterilmiştir (85).

COVID-19, özellikle komorbiditesi olan ve ileri yaştaki hastalarda, ARDS ve solunum yetmezliğine ilerlediğinde yüksek mortaliteyle seyretmektedir. Yüksek ateş, nefes darlığı, öksürük, hipoksi gibi ağır pnömoninin düşünüldüğü klinik bulgular ve kötü prognozu gösteren laboratuvar parametrelerinin yakın takibi mortalite riski olan hastaların erken tanınmasında ve zamanında müdahaleyi getireceği için önemlidir.

2.8.1. COVID-19 Takibinde Kullanılan Biyobelirteçler

COVID-19 tanısında biyobelirteçler non-spesifik kabul edilse de özellikle akut faz reaktanları (CRP, ferritin, prokalsitonin) hastalığın prognozu ile ilgili dikkat edilmesi gereken belirteçler olarak raporlanmıştır (86).

2.8.1.1. C-reaktif Protein (CRP): C-reaktif protein (CRP) IL-6; etkisiyle indüklenen, enfeksiyon ve enflamasyon halinde karaciğer tarafından sentezlenen akut faz reaktanlarındandır. İmmün sistemde görev alan fagositik hücreleri ve komplemanı aktive

eder, enflamatuvar yanıtın başlamasıyla hızla yükselir ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla düşüşe başlar. Kronik enflamasyonda serumda uzun süre yüksek titrelerde seyredebilir (87).

CRP sınır değeri 0-5 mg/l aralığındadır. Romatolojik enflamasyonda, malign tümörlerde ve doku hasarında CRP düzeyi artmaktadır. Akut enflamasyonu takiben ilk 4-6 saat içerisinde CRP düzeyi artmakta, 36-52 saat sonrasında ise 100 ila 1000 katına kadar çıkabilmektedir. Enflamasyonun kontrol altına alınmasını takiben 3-7 gün içerisinde normal değerlerine dönmektedir. Enflamasyonu takiben bu kadar hızlı değişkenlik göstermesi sebebiyle de CRP enflamasyon ve enfeksiyonun değerlendirilmesi ve enfeksiyonunun prognozunun izlenmesinde son derece önemli bir biyobelirteçtir (88).

COVID-19'da yüksek CRP değerlerinin şiddetli hastalık, kötü prognoz, YBÜ ihtiyacı ve mortalite ön görüsü açısından değerlendiren ve artmış CRP değerlerinin hastalık şiddetini artırdığını gösteren meta-analizler mevcuttur. Benzer şekilde hastalık sürecinde serum CRP düzeyindeki düşüş de hastalığın iyileşmeye doğru gidişiyle paralellik göstermiştir. Dolayısıyla COVID-19'da CRP parametresinin izlenmesi, hastalığın ilerlemesinin ve iyileşmesinin takibinde önemli bir faktördür (85,95).

2.8.1.2. Prokalsitonin: Prokalsitonin (PCT), tiroid nöroendokrin hücrelerinde ve daha az olarak da karaciğer ve böbrekte bulunan, bakteriyel enfeksiyonlar, TNFα, IL-1 ve IL-6 sitokinleriyle salınımı indüklenen bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyonla birlikte sitokinlerin salınmasıyla 4 saatte yükselmeye başlar, 6-12 saatte pik yapar ve uyaranın azalmasıyla 22-36 saatte serum düzeyi %50 azalır. Cerrahi, yanık, kronik böbrek hastalığı, şok gibi enfeksiyöz olmayan inflamasyon durumlarında ve sistemik tutulum yapan bakteriyel, paraziter, fungal enfeksiyonlara bağlı sepsis ve septik şok gibi durumlar da serum PCT düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

PCT, COVID-19 sırasında çoğunlukla sekonder gelişen bakteriyel enfeksiyonların saptanmasında ve YBÜ hastalarının takibinde kullanılan önemli hematolojik belirteçlerdendir.

COVID-19 enfeksiyonunda prokalsitonin seviyelerinin incelendiği çalışmalar, serum PCT düzeyinin şiddetli hastalarda orta şiddetteki hastalara göre dört kat yüksek olduğu, kritik hastalardaki serum düzeyinin ise yine orta şiddetteki hastalara göre yaklaşık sekiz kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (96,97).

2.8.1.3. Kreatin kinaz: Kreatin kinaz (CK-MB) miyokardiyal hücrelerin plazma tabakasında bulunur ve miyokard hasarın teşhisi için kullanılan en spesifik enzimdir. Koroner sendrom şüphesi olan hastalarda troponin ile CK-MB değerlendirmede sıklıkla kullanılır. CK-MB miyokardiyal doku hasarını göstermekle birlikte bazı viral enfeksiyonlarda da artmış ölüm oranıyla ilişkili bulunmuştur. COVID-19'da yüksek CK-MB seviyeleri daha şiddetli klinik tablo ve mortaliteyi beraberinde getirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, daha yüksek CK-MB, COVID-19 enfeksiyonun prognozunu belirlemek için bir belirteç olarak kullanılmaktadır ve mortalite öngörüsünü belirtmek için prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (98,99).

2.8.1.4. Troponin I (cT-I): Troponin, iskelet kası ve kalp kası kasılmalarında görev alan protein kompleksidir. Kardiyak troponinler (cTn) miyokard kasılmalarında görev alan ve cTn-T, cT-I ve c-Tn-C olmak üzere üç alt formu bulunur. Troponin I, akut kroner sendromların teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (94).

COVID-19 hastalarında cT-I faktörünün araştırıldığı çalışmalarda cT-I değerinin, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda, daha hafif hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, özellikle hastaneye ve yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında cT-I ve CK-MB düzeylerinin, kardiyak riskleri öngörmede ve hastalığın prognozunu tahmin etmede yardımcı belirteçler olduğu düşünülmektedir (95, 96).

2.8.1.5. Lökositler: Lökositler, kemik iliğinde üretilen, kan ve lenf dokularında bulunan, sitoplazmalarında mikroskobik granüllerin varlığına veya yokluğuna göre granülositler ve agranülositler olarak sınıflandırılan beyaz kan hücreleridir. Gronülositler nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerdir. Agronülositler ise lenfositler ve monositlerden oluşur. Lökositler, bağışıklık sisteminin bir parçasıdır, vücuda giren yabancı mikroorganizmaları, enfeksiyöz maddeleri, inflamasyona neden olan etkenleri ve ölü ya da yaşlanmış hücrelerin vücuttan temizlenmesinde görev alırlar (97).

Özellikle bakteriyel inflamasyona bağlı olarak lökosit sayısının artış lökositoz olarak değerlendirilir. Lökositoz, kronik inflamatuar hastalıklar, lösemi, lenfoma, kemik iliği hastalıklarının yanı sıra stres, sigara, ameliyat, yanık, obezite ve ilaçlara bağlı olarak da görülebilir. Lökositozun COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyon veya süper enfeksiyonun habercisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan meta-analizlerde, şiddetli hastalığı olan hastaların %11,4'ünde, hafif-orta derecede hastalığı

olan hastaların %4,8’,nde lökositoz tespit edilmiştir (90,98). Lökosit sayısında enfeksiyöz veya kemik iliği hastalıkları, anemi ve kemoterapi gibi durumlara bağlı olarak düşüş gözlenmesi lökopeni olarak değerlendirilir. COVID-19’da özellikle enfeksiyonun ilk günlerinde hastalarda geçici bir lökopeni gözlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur yine de COVID-19 hastalarında lökopenin lenfopeniye oranla daha düşük olduğunu belirtilmektedir (105,18,106).

2.8.1.6. Lenfosit: Lenfositler farklı boyutlarda ve mononükleer hücrelerdir ve farklılaşma kümesi (CD) belirteçleri kullanılarak gruplara ayrılır. Ana gruplar B lenfositler, T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden oluşur. Toplam lökosit sayısının %20 ila 40'ını oluşturan agranülosit hücrelerdir ve adaptif bağışıklık sisteminin parçasıdırlar. Lenfositler, dolaşımdaki immünokompetan hücreler olarak görev alarak antijenleri tanıma ve immün yanıt oluşturma özelliğindedirler (101).

2.8.1.7. Nötrofil: Nötrofiller, lökositlerin yaklaşık %65-75’ini oluşturan periferik kan hücreleri grubunun önemli hücreleridir. Fagositoz, mikrobisid aktiviteyi oluşturan moleküllerin degranülasyonu ve mikrop öldürme efektör özellikleriyle inflamasyon ve bağışıklıkta rol alırlar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar kanda nötrofil sayısının hızla artışına sebep olabilmektedir (102).

2.8.1.8. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR): NLR; mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına oranıyla hesaplanan ve genel inflamatuar durumu takip etmede önemli bir yere sahip olan orandır. Birçok enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalığın tanı ve takibinde oldukça faydalı bir parametredir (114,115).

2.8.1.9. Trombosit: Trombositler inflamasyon durumunda koagülasyonun başlatılmasından ve birincil hemostazın gerçekleştirilmesinden sorumlu hücrelerdendir. Nötrofil ve monositlere benzer şekilde antimikrobiyal etkiyle akut inflamatuar yanıtta ve yara iyileşmesinde rol alırlar.

2.8.1.10. Platelet Lenfosit Oranı (PLR): PLR, bakteriyel ve viral birçok enfeksiyonun hastalık şiddeti ve tanısını belirlemek amacıyla kullanılan bir parametredir (104). COVID-19 hastalarında lenfopeni ve trombositopeni sıklıkla görülmekle birlikte hastaneye yatış ve hastalık şiddeti artışı yüksek PLR değerine sahip hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. COVID-19 hastalığının prognozu açısından risk faktörü olarak değerlendirilen PLR, hastaların hiperinflamasyon ve makrofaj aktivasyon sendromu

(MAS) geliştirmesi açısından da uyarıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (122,116,118).

2.8.1.11. Monosit ve Monosit Lenfosit Oranı (MLR): Lökositlerin yaklaşık %7'sini oluşturan monositler kemik iliğinde oluşturularak kan dolaşımına ve dokulara geçen, fagositoz ve antikor bağımlı hücresel sitotoksisitede görev alan hücrelerdir (108).

2.8.1.12. Laktat Dehidrogenaz (LDH): LDH pirüvatın laktata oksidasyonunda hidrojen aktarıcı olarak katalizör görevi gören hücre içi bir enzimdir. Vücuttaki birçok organ ve dokuda bulunan LDH'ın çeşitli doku konsantrasyonları serumdaki normal fizyolojik düzeyinden 1500 ila 5000 kat daha fazladır. Bu nedenle küçük bir hasarlı doku kütlesinden LDH'ın sızması serum aktivitesini önemli ölçüde artırmaktadır. Hastalık veya travma sonrası zarar gören hücre ve dokulardan sızan LDH kan dolaşımına katılmakta ve kan seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Yüksek LDH seviyesi akut veya kronik hücre hasarına işaret etmektedir (109).

2.8.1.13. D-Dimer: D-Dimer, fibrinolitik sistemde trombüsün parçalanmasıyla ortaya çıkan fibrin yıkım ürünüdür. Akut tromboz geliştiği zaman, pıhtılaşma ve fibrinolizin aynı anda meydana gelerek plazmada D-Dimer düzeyinin artmasına neden olur. Plazmada normal düzeyde olan D-Dimer değeri tromboembolizm ihtimalini dışlarken, travma, sepsis, ileri yaş, aktif malignite varlığı, immobilizasyon, cerrahi girişim, enflamatuvar ve şiddetli enfeksiyon hastalıklarında D-Dimer seviyesi yükselir (110).

2.8.1.14. Fibrinojen: Fibrinojen, fibrin oluşumu için endojen bir substrat olarak karaciğer tarafından sentezlenen, pıhtı oluşumunu ve trombositlerin agregasyonunu indükleyerek hemostazda önemli bir rol oynayan plazma glikoproteinidir. Ayrıca IL-6 sentezlenmesiyle indüklenen akut faz reaktanıdır. İnflamatuar yanıtın uyarılmasıyla 3 ila 5 günde pik düzeyine ulaşıp, uyaranın inhibe olmasıyla başlangıç düzeyine dönmektedir. COVID-19'da hiperkoagülopatiye bağlı düştüğü ve sitokin fırtınası ile arttığını gösterilmiştir (111).

2.8.1.15. Ferritin: Ferritin, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynayan ve demir homeostazı için gerekli önemli bir demir depolama proteinidir (112).

Şiddetli COVID-19 vakalarında sitokin fırtınasına bağlı olarak IL-6 düzeyinin artması ferritin ve hepsidin sentezini uyarmaktadır. Hepsidin tarafından sekestre edilen

demir hücre içi ferritin artışına neden olmaktadır. Artan hücre içi demir, moleküler oksijenle etkileşime girerek reaktif nitrojen, kükürt molekülleri ve reaktif oksijen üretimine yol açarak hücrenin ferroptoza girmesine neden olmaktadır. Artan ferritin düzeyi mitokondri fonksiyonu, kan pıhtılaşmasını ve mikrobiyota çeşitliliğini de etkilemektedir (113).

Tablo 2.3: COVID-19 hastalarında anormal laboratuvar değerlerinin potansiyel klinik ve biyolojik önemi (98)

Laboratuvar Parametreleri	**Potansiyel Klinik Belirtiler**
Lenfopeni	Virüse karşı immün yanıtta düşüş
Lökositoz	Bakteriyel süper enfeksiyon
Nötrofili	Bakteriyel süper enfeksiyon
WBC yüksekliği	Şiddetli viral enfeksiyon/viremi/viral sepsis
Trombositopeni	Yaygın koagülopati
CRP yüksekliği	Şiddetli viral enfeksiyon/viremi/viral sepsis
Prokalsitonin yüksekliği	Bakteriyel süper enfeksiyon
LDH yüksekliği	Dolaşım bozukluğu ve/veya çoklu organ hasarı
AST yüksekliği	Karaciğer hasarı ve/veya çoklu organ hasarı
Kreatin yüksekliği	Böbrek hasarı
D-Dimer artışı	Pıhtılaşma ve/veya yaygın koagülopatinin aktivasyonu

2.8.2. COVID-19 Tanısında Kullanılan Testler

2.8.2.1. Moleküler Testler: COVID-19 tanısında en sık kullanılan moleküler testler PCR tabanlı ya da virüsü tespit eden genomik sekanslama testleridir (114). Şüpheli vakaların doğrulanması için birincil testler moleküler testlerdir. Tüm virüslerde olduğu gibi viral antijen ve antikorları gösteren testlerin geliştirilmesi, viral genomun tamamlanmasından sonra devreye girmiştir. RT-qPCR, enfeksiyonun erken dönemde tespitinde duyarlılığı yüksek olan spesifik, hassas ve basit bir kantitatif test

olarak uygulanan en yaygın yöntemdir. RT-qPCR yöntemi, SARS-CoV-2'nin zarf proteinini kodlayan E geninin RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzim genini göstererek tespit eder (115). Testin performansı; örnek türü, uygun örnek alımı, enfeksiyonun safhası ve kullanılan test kitinin kalitesi ve tutarlılığı gibi faktörlere bağlıdır (116).

Ülkemizde tanı için kullanılan moleküler yöntemler, RT-PCR ve RdRp (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) gen fragmanını hedefleyen tek adımlı ters transkripsiyon (RT) testleridir (117)

2.8.2.2. Serolojik Testler: SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikorların tespiti hem tanıda hem de aşı etkinliğinin saptanmasında önemli serolojik yöntemlerdir. Serolojik testler özellikle negatif RT-qPCR sonucu olan şüpheli vakalarda ve asemptomatik enfeksiyonların tanımlanmasında nükleik asit testlerine görece uygulaması basit tamamlayıcı testler olarak kullanılmaktadır (118).

COVID-19'a karşı oluşan nötralizan antikorlar, enfeksiyondan günler ila haftalar sonra üretilir ve saptanabilir düzeye ulaşır. Çalışmalar COVID-19 enfeksiyonu sırasında IgM antikorlarının semptom başlangıcından sonraki 4-16 gün içinde saptanabildiği, üç haftalık periyodun sonunda pik yaptığı ve sekiz haftadan sonra saptanamaz düzeye indiğini göstermektedir. IgG ise semptom başlangıcından 12-20 gün sonra serumda gösterilmeye başlamakta ve ortalama 73 gün sonra saptanamaz düzeye gerilemektedir (119). COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerin birçoğu doğal bağışıklıkla nötralizan antikor oluşturmaktadır. Bu antikorlar, hastalık başlangıcından 7-10 gün sonra saptanabilmekte ve 3 haftada serumda pik düzeye ulaşmakta daha sonra azalmaya başlamaktadır (120).

Tanıda kullanılan bir diğer yöntemse viral antijenin gösterilmesidir. Hızlı tanı testi olarak tanımlanan bu testler oldukça kısa sürede sonuç vermekle birlikte doğru sonuç için virüsün aktif olarak replike olduğu dönemde çalışılmalıdır. Bu nedenle bu tür testler enfeksiyonun akut ve erken enfeksiyon döneminde kullanılmaktadır (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPÜLASYON

Çalışmaya Prof. Dr. Murat Dilmener Acil Durum Hastanesi'nde SARS-CoV-2 RT-PCR testi ve diğer tanısal parametreleri pozitif olan 80 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilen hastaların demografik özellikleri, altta yatan veya eşlik eden hastalıklarının olup olmaması, hastalık ve pnömoni şiddeti, aşılama durumları, yoğun bakım gereksinimleri, tanı ve izlemde kullanılan laboratuvar parametreleri sonuçlarına göre gruplandırılmıştır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/24-25 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya; 18 yaş üstü, serviste tedavisi ve izlemi yapılan RT-PCR testi pozitif hastalar dahil edilmiş, gebe, çocuk, bağışıklık bozukluğu veya yetmezliği olan, immün düzenleyici ilaç kullanan, immün sistem hastalıklarıyla ilgili tedavi alan, solid organ nakli veya kök hücre alıcısı olan ve organ yetmezliği olan kişiler dahil edilmemiştir.

Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş onam formunu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. NUMUNELERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

RT-PCR testi pozitif olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan, PCR pozitifliğini takiben 18. Günde, serum separatör tüplere (Becton, Dickinson and Co, NJ) en az 5 ml olacak şekilde kan örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlar etiketlenerek çalışmanın deney aşamasının yapılacağı tarihe kadar mikrosantrifüj tüplerinde -80 °C'de saklanmıştır. Hastaların PCR pozitif oldukları tarih, örneklerin alınma tarihi, diğer laboratuvar parametreleri ve klinik özellikleri kaydedilmiştir.

3.5. YÖNTEM

Hastalardan elde edilen serum örnekleri floresan algılamalı iki aşamalı sandviç enzim immünoassay (ELFA) yöntemine dayalı VIDAS Anti-SARS CoV-2 IgG ve IgM (BioMérieux, Fransa) kitleriyle VIDAS analizöründe (BioMérieux, Fransa) çalışılmıştır. Hastalarda araştırılmak istenen nötralizan antikorları IgG ve IgM olarak ayrı ayrı tespit etmek amacıyla seçilen bu yöntem, antijenik determinant olarak SARS CoV-2'nin S proteinini kullanmaktadır. Test prensibi; klinik örnekteki IgM ve IgG antikorların katı bir faz üzerine kaplanmış rekombinant SARS-CoV-2 S alt alan antijeni tarafından yakalanması, ardından alkalin fosfataz ile işaretlenmiş anti-insan IgG eklenmesi ve substrat hidrolizi reaksiyonu sonucunda oluşan floresan yoğunluğunun 450 nm dalga boyunda ölçülerek antikor seviyesinin orantılı olarak tespit edilmesi esasına dayanır. Numunede ölçülen nispi floresan değeri (RFV) ile kalibratör (rekombinant anti-SARS CoV-2 IgG veya IgM) için elde edilen RFV arasındaki oran baz alınarak bir indeks hesaplanır, negatif (indeks <1) veya pozitif (indeks ≥1) olarak yorumlanır.

Test üretici firmanın önerileri doğrultusunda aşağıdaki aşamalarla tamamlanmıştır.

- Çalışma öncesinde serum örnekleri, cihazın kontrol ve kalibrasyon için test içeriğinde bulunan reaktifler ve test kitleri oda sıcaklığına (+18 °C ile +25 °C arasında) getirilmiştir.
- Hasta örnekleri çalışılmadan önce VIDAS analizörü (BioMérieux, Fransa) ve test kitlerinin kontrol ve kalibrasyonları yapılmıştır.
- Kitlerde yer alan örnek kuyucuklarına 100 µl hasta serumu pipetlenmiş ve okuma yapması için analizöre yerleştirilmiştir.
- Her bir hasta için bir adet VIDAS Anti-SARS CoV-2 IgG kiti bir adet de VIDAS Anti-SARS CoV-2 IgM kiti kullanılmıştır.
- Çalışılan her hastanın IgG ve IgM antikor sonuçları kaydedilmiştir.

3.6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla ise Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Bununla birlikte verilerin

normallik göstergesi olarak çarpıklık ve basıklık katsayıları da dikkate alınmıştır. Çarpıklık ve basıklık katsayılarının kendi standart hatalarına bölümünden elde edilen değerlerin -1,96 ile +1,96 arasında olması, ilgili değişkenin normal dağıldığını ifade etmektedir. Yapılan Kolmogorov-Smirnov normallik testi sonucunda değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermediği belirlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca değişkenlere ait çarpıklık/standart hata ve basıklık/standart hata değerlerinin -1,96 ile +1,96 aralığında değer almadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, araştırmada kullanılan değişkenlerin normal dağılmadığını göstermiştir. Bu nedenle, araştırmada non-parametrik yöntemlerin kullanımı tercih edilmiştir. Hastaların IgM ve IgG değerlerinin karşılaştırılmasında iki kategoriden oluşan değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla kategoriden oluşan değişkenlerin analiznde ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde ise Spearman sıra korelasyon katsayısından yararlanılmıştır.

Söz konusu istatistiksel tekniklerin uygulanmasında IBM SPSS 25.0 paket programından yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamının yapılması amacıyla Prof. Dr. Murat Dilmener Acil Durum Hastanesi'ne başvurmuş, SARS-CoV-2 RT-PCR testi ve diğer tanısal parametreleri pozitif olan 80 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilen hastaların demografik özellikleri, altta yatan veya eşlik eden hastalıklarının olup olmaması, hastalık ve pnömoni şiddeti, aşılama durumları, yoğun bakım gereksinimleri, tanı ve izlemde kullanılan laboratuvar parametreleri sonuçlarıyla nötralizan antikor yanıtlarıyla olan ilişkisi irdelenmiştir.

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerinden cinsiyet ve yaş ile birlikte yaptırdığı toplam aşı sayısı, yoğun bakım ihtiyacı, WHO hastalık şiddeti sınıflaması, pnömoni şidddeti ve ek hastalığın olması durumlarına ilişkin veriler toplanmıştır. Bu verilere ilişkin frekans dağılımlarını gösteren tablolar aşağıda yer almaktadır.

Tablo 4.1: Cinsiyete göre frekans dağılımı

Cinsiyet	Frekans	Yüzde (%)
Erkek	38	47,5
Kadın	42	52,5
Toplam	80	100,0

Çalışmaya dahil edilen toplam 80 hastanın %52,5'i (42 kişi) kadınlardan, %47,5'i (38 kişi) erkek hastalardan oluşmaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.2: Yaşa göre frekans dağılımı

Yaş	Frekans	Yüzde (%)
65 Yaş ve Atı	15	18,8
65 Yaş Üstü	65	81,2
Toplam	80	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların %81,2'si 65 yaş üstüdür (Tablo 4.2). Çalışmanın yapıldığı dönemde, sıklıkla 65 yaş üstü ve sadece orta-ağır kliniği olan COVID-19 olguları hospitalize edildiğinden böyle bir hasta popülasyonu oluşmuştur. Ayrıca YBÜ'de tedavi gören hastaların yaş ortalaması 82,4 serviste tedavi edilen hastaların yaş ortalaması ise 71,9 olarak kaydedilmiştir.

Tablo 4.3: Toplam aşı doz sayısına göre frekans dağılımı

Toplam Doz Sayısı	Frekans	Yüzde (%)
0	23	28,75
1	0	0
2	25	31,25
≥3	32	40
Toplam	80	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların %40'ı COVID-19'a karşı en az 3 ve daha fazla dozda aşılanmışken %28,75'i hiç aşılanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.4: YBÜ yatış sayısına göre frekans dağılımı

YBÜ Yatış	Frekans	Yüzde (%)
Hayır	70	87,5
Evet	10	12,5
Toplam	80	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların %12,5'i entübe edilerek YBÜ'de takip ve tedavi edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu (%87,5) YBÜ'ne yatışı yapılmadan takip ve tedavileri yapılmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5: WHO hastalık şiddeti sınıflamasına göre frekans dağılımı

WHO Hastalık Şiddeti	Frekans	Yüzde (%)
Orta	14	17,5
Şiddetli	59	73,7
Kritik	7	8,8
Toplam	80	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların 66'sı (%82,5) şiddetli ve kritik olgulardan oluşmaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Pnömoni şiddetine göre frekans dağılımı

Pnömoni Şiddeti	Frekans	Yüzde (%)
Hafif	10	12,5
Orta	63	78,7
Şiddetli	7	8,8
Toplam	80	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların 70'i (%87,5) orta ve şiddetli pnömonisi olan hastalardan oluşmaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.7: Ek hastalık varlığına göre frekans dağılım

Ek Hastalık	Frekans	Yüzde (%)
Yok	19	23,7
Var	61	76,3
Toplam	80	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların %76,3'ünün eşlik eden en az bir ek hastalığı olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.7). Ek hastalıklar içerisinde en çok gözlenen %57,5 (46 kişi) oran ile hipertansiyondur.

Tablo 4.8: Tanısal biyobelirteçlere ilişkin betimleyici istatistikler

Değer	Referans	Min.	Max.	Ort.	ss.
CRP (mg/L)	0-5	7,16	376,93	124,14	76,33
Ferritin (µg/L)	23,9-336,2	24,44	6234,00	573,01	829,86
Prokalsitonin (ng/mL)	<0,5	0,03	17,00	0,83	2,56
Lenf ($10e^3$/uL)	0,8-3,1	0,19	28,90	1,56	3,38
WBC ($10e^3$/uL)	3,7-10,1	1,89	33,07	8,75	4,52
HGB (g/dL)	12,9-15,9	7,30	161,00	14,17	17,46
PLT ($10e^3$/uL)	155-336	29,90	573,00	221,05	97,47
D-Dimer (µg/mL)	0-0,05	1,55	22,00	188,08	232,58
Fibrinojen (mg/dL)	200-400	92,00	1200,00	656,42	208,29
NLR	0,78-3,53	0,29	46,58	9,22	7,97
MLR	0,24-0,48	0,01	17,00	0,76	1,90
PLR	40,14-309,57	6,30	892,31	280,98	190,37

Tablo 4.8'deki bulgulara göre, çalışmaya dahil edilen hastaların CRP, ferritin, prokalsitonin, D-Dimer, fibrinojen, NLR, MLR ve PLR değerlerinin ortalamaları, referans değerlere kıyasla oldukça yüksekti.

Tablo 4.9, 4.10, 4.11, 4.12 ve 4.13'te, hastaların ortalama IgM ve IgG değerlerinin çalışmamızda incelenen COVID-19 ile ilişkili prognostik parametrelere ve demografik değişkenlere göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği özetlenmiştir.

Tablo 4.9: Toplam aşı durumuna göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi

Antikor	Toplam Doz Sayısı	N	Q_1-Q_3 (Medyan)	U	z	p
IgM	0	23	0,27-1,76 (0,43)	595,0	-0,643	0,520
	≥2	57	0,30-2,20 (0,80)			
IgG	0	23	1,09-23,71 (8,08)	168,5	-5,177	**0,000**
	≥2	57	49,33-57,93 (56,07)			

Çalışmaya dahil edilen hastaların IgM titresi medyan değerlerinin katılımcıların olduğu toplam aşı doz sayısına göre anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (z=-0,643; p>0,05). IgG titresi medyan değerleri ise hastaların yaptırdığı toplam doz sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (z=-5,177; p<0,05). Buna göre, en az iki doz aşı olan kişilerin IgG antikoruna ait medyan değerlerinin (56,07) hiç aşı olmayanlara (8,08) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.10: Cinsiyete göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi sonuçları

Antikor	Cinsiyet	N	Q_1-Q_3 (Medyan)	U	z	p
IgM	Erkek	38	0,35-1,92 (0,79)	721,5	-0,737	0,461
	Kadın	42	0,25-3,25 (0,51)			
IgG	Erkek	38	21,73-57,91 (54,99)	664,0	-1,291	0,197
	Kadın	42	4,87-57,36 (50,48)			

Tablo 4.10'daki bulgulara göre, hastaların IgM titresi medyan değerleri cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir (z=-0,737; p>0,05). Benzer şekilde, IgG titresi medyan değerleri de cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (z=-1,291; p>0,05).

Tablo 4.11: Yaşa göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi

Antikor	Yaş	N	Q_1-Q_3 (Medyan)	U	z	p
IgM	65 Yaş ve Altı	15	0,40-9,59 (1,76)	331,5	-1,923	0,054
	65 Yaş Üstü	65	0,26-1,75 (0,57)			
IgG	65 Yaş ve Altı	15	5,91-56,07 (18,39)	339,5	-1,824	0,038
	65 Yaş Üstü	65	23,07-57,71 (54,64)			

Çalışmaya dahil edilen hastaların IgM titresi medyan değerlerinin yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (z=-1,923; p>0,05). 65 Yaş ve altındaki bireylerin IgM antikoruna ait medyan değeri (1,76) 65 yaş üstündeki bireylere (0,57) göre daha yüksek olarak saptansa da gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastaların IgG titresi medyan değerleri yaşa göre anlamlı bir farklılık göstermektedir (z=-1,824; p<0,05). 65 Yaş üstündeki bireylerin IgG antikoruna ait medyan değeri (54,64) 65 yaş ve altındaki bireylere (18,39) göre istatistiksel olarak daha yüksektir (Tablo 4.11).

Tablo 4.12: YBÜ yatışına göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi

Antikor	YBÜ Yatış Sayısı	N	Q_1-Q_3 (Medyan)	U	z	p
IgM	0	70	0,30-2,60 (0,74)	263,5	-1,259	0,208
	1	10	0,22-0,87 (0,43)			
IgG	0	70	23,60-57,69(54,56)	170	-2,61	**0,009**
	1	10	0,84-23,49(3,74)			

Çalışmaya dahil edilen hastaların IgM titresi medyan değerlerinin kişilerin YBÜ yatışına göre anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (z=-1,259; p>0,05). Buna göre, hiç YBÜ'de yatmayan bireylerin IgM antikoruna ait medyan değeri (0,74) yatan hastalara (0,43) göre daha yüksek bulunmuş, ancak gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IgG titresi medyan değerlerinin ise YBÜ yatışına göre

anlamlı bir farklılık göstermiştir. YBÜ'de yatan hastaların IgG titresi yatmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (z=-2,62, p<0.05) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13: WHO hastalık şiddetine göre IgM ve IgG titresine ilişkin Kruskal-Wallis Testi

Antikor	Hastalık Şiddeti	N	Q_1-Q_3 (Medyan)	χ^2	s.d	p
IgM	Orta	14	0,14-0,43 (0,24)	9,337	2	0,009
	Şiddetli	59	0,34-2,46 (0,83)			
	Kritik	7	0,30-8,62 (0,49)			
IgG	Orta	14	0,25-4,20 (1,62)	21,831	2	**<,001**
	Şiddetli	59	32,41-57,46 (54,64)			
	Kritik	7	58,91-59,80 (59,37)			

Çalışmaya dahil edilen hastaların IgM titresi medyanı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir farklılık vardır, kritik hastaların IgM değerleri orta ve şiddetli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (χ^2=9,337; p<0,05). Benzer şekilde IgG titresi medyan değeri incelendiğinde kritik hastaların orta ve şiddetli gruptaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (χ^2=21,831; p<0,05) (Tablo 4.13). Bu anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu netleştirmek için, ikili gruplara (orta-şiddetli, orta-kritik ve şiddetli-kritik olacak şekilde) Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 4.14: Hastalık şiddeti grupları ile IgM ve IgG antikorlarına ilişkin Mann-Whitney U Testi

Antikor	Hastalık Şiddeti	Q1-Q3 (Medyan)	N	U	Z	p
IgM	Orta	0,14-0,43 (0,24)	14	161,5	-3,524	**0,015**
	Şiddetli	0,34-2,46 (0,83)	59			
IgG	Orta	0,25-4,20 (0,24)	14	11	-5,633	**<,001**
	Şiddetli	32,41-57,46 (54,64)	59			
IgM	Orta	0,14-0,43 (0,24)	14	42	-0,523	**0,601**
	Kritik	0,30-8,62 (0,49)	7			
IgG	Orta	0,25-4,20 (0,24)	14	105	-3,66	**<0,001**
	Kritik	58,91-59,80 (59,37)	7			
IgM	Kritik	0,30-8,62 (0,49)	7	191,5	-0,312	0,755
	Şiddetli	0,34-2,46 (0,83)	59			
IgG	Kritik	58,91-59,80 (59,37)	7	0,002	-4,3	**<,001**
	Şiddetli	32,41-57,46 (54,64)	59			

Hastalık derecesi gruplarına göre yapılan analizde; hastalığı şiddetli geçirenlerin oluşturduğu IgM ve IgG antikor titreleri orta geçirenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (z=-3,524; p<0,05, z=-5,633; p<0,05). Kritik hasta grubuna ait IgM değerleri ile orta hasta grubuna ait IgM değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur (z=-0,523; p<0,05) Kritik grubun IgG titreleri orta hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (z=-3,660; p<0,05). Kritik hastalarla şiddetli hastaların oluşturdukları antikor titreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise IgM antikorunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yokken IgG antikor titresi kritik hasta grubunda şiddetli hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (z=-4,300; p<0,05) (Tablo 4.14).

Pnömoninin şiddetine göre çalışmaya dahil edilen olguların IgM ve IgG median değerleri Tablo 4.15'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.15: Pnömoni şiddetine göre IgM ve IgG titresine ilişkin Kruskal-Wallis Testi

Antikor	Pnömoni Şiddeti	N	Q_1-Q_3 (Medyan)	χ^2	s.d	p
IgM	Hafif	10	0,33-3,72 (1,22)	0,594	2	0,743
	Orta	63	0,27-1,76 (0,60)			
	Şiddetli	7	0,34-3,73 (1,73)			
IgG	Hafif	10	9,02-57,95 (40,59)	0,119	2	0,942
	Orta	63	13,48-57,33 (53,19)			
	Şiddetli	7	2,16-58,24 (56,74)			

Çalışmaya dahil edilen hastaların IgM titresi medyan değerlerinin pnömoni şiddetine göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir (χ^2=0,594; p>0,05). Benzer şekilde, IgG titresi medyan değerlerinin de pnömoni şiddetine göre anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır (χ^2=0,119; p>0,05). Buna göre, her ne kadar hastaların pnömoni şiddeti arttıkça IgG titresi medyan değerleri de artsa da gözlenen bu farklılık anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.15).

Olguların eşlik eden ek hastalıkları ve yarısından fazla saptanan hipertansiyon varlığı açısından karşılaştırması yapıldı. Karşılaştırma ek hastalığın var olup olmamasına temelinde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Yapılan analize ilişkin bulgulara Tablo 4.16 ve Tablo 4.17 verildi.

Tablo 4.16: Ek Hastalık varlığına göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi

Antikor	Ek Hastalık	N	Q_1-Q_3 (Medyan)	U	z	p
IgM	Yok	19	0,24-1,76 (0,36)	479,50	-1,131	0,258
	Var	61	0,32-2,75 (0,80)			
IgG	Yok	19	12,01-57,69 (47,62)	550,0	-0,334	0,739
	Var	61	12,06-57,68 (54,48)			

Çalışmaya dahil edilen hastaların IgM titresi medyan değerlerinin ek hastalık varlığına göre anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (z=-1,131; p>0,05). Benzer şekilde, IgG titresi medyan değerleri de katılımcıların ek hastalığının olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (z=-0,334; p>0,05) (Tablo 4.16).

Hastaların yarısından fazlasında ortak olan hipertansiyon varlığı nedeniyle, antikor titresi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi belirlemek için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 4.17: Hipertansiyon varlığına göre IgM ve IgG titresine ilişkin Mann-Whitney U Testi

Antikor	HT	N	Q_1-Q_3 (Medyan)	U	z	p
IgM	Yok	34	0,36-4,30 (1,06)	572,0	-2,044	0,041
	Var	46	0,24-1,79 (0,51)			
IgG	Yok	34	33,04-57,99 (55,15)	0,001	-7,611	**<,001**
	Var	46	4,81-44,79 (14,5)			

Çalışmaya dahil edilen hastaların IgM ve IgG titresi medyan değerlerinin hipertansiyon varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. (z=-2,044; p<0,05, <=-7,611; p<0,05). Hipertansiyonu olan hastalar olmayanlara göre daha düşük titrelerde IgM ve IgG oluşturmuşlardır (Tablo 4.17).

Olguların antikor titreleriyle, laboratuvar testleri içinden COVID-19 açısından prognostik olduğu bilinen biyo-belirteçlerin değerleri arasındaki ilişkiye yönelik korelasyon analizi Tablo 4.18'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların IgM titresi ile CRP, Ferritin, Prokalsitonin, lenfosit, WBC, HGB, PLT, D-Dimer, Fibrinojen, NLR, MNR ve PLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.18: IgM ve IgG titresi değerleri ile tanısal biyobelirteçlerin değerleri arasındaki ilişkiye yönelik korelasyon analizi

		IgM	**IgG**
CRP	r	0,170	,276*
	p	0,132	**0,013**
Ferritin	r	0,043	,235*
	p	0,704	**0,036**
Prokalsitonin	r	0,123	0,132
	p	0,279	0,244
Lenfosit	r	0,103	-0,055
	p	0,364	0,631
WBC	r	0,196	0,140
	p	0,082	0,215
HGB	r	-0,094	-0,039
	p	0,407	0,732
PLT	r	0,015	0,310
	p	0,896	**0,005**
D-Dimer	r	-0,011	0,318
	p	0,920	**0,008**
Fibrinojen	r	0,036	0,125
	p	0,753	0,271
NLR	r	0,114	0,201
	p	0,316	**0,015**
MLR	r	-0,095	0,247
	p	0,402	**0,028**
PLR	r	0,122	0,145
	p	0,281	**0,015**
*p<0,05			

Hastaların IgG titresi ile CRP değeri arasında pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki tespit edilmiştir (r=0,276; p<0,05). Hastaların IgG titresi ile Ferritin, D-dimer ve PLT değeri arasında da pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir (r=0,235; p<0,05, r=0,318; p<0,05, r=0,310; p<0.05). Benzer şekilde NLR, MLR ve PLR değerleri ile IgG titresi arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon görülmüştür (r=0,201; p<0,05, r=0,247; p<0,05, r=1,145; p<0,05) (Tablo 4.18).

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü COVID-19'u Mayıs 2023 tarihinden itibaren küresel acil durum kategorisinden çıkarmakla birlikte pandeminin devam ettiğini ve COVID-19 virüsünün tüm dünya için önemli bir tehdit oluşturduğunu belirtmektedir (122). COVID-19 pandemisi, virüsün varyantlarının etkisi ile tüm dünyayı etkilemeye devam etmektedir. Virüsle mücadelede; hastaların erken teşhisi, toplumdan izole edilmesi ve bulaşın önlenmesi için alınan tedbirler oldukça önemlidir.

Betacoronavirüs cinsinin bir üyesi olan SARS-CoV-2, Nükleokapsid (N), Spike (S), zarf (E) ve membran (M) proteinlerini içerir. Bu dört yapısal proteinin içerisinde S ve N proteinleri virüsün başlıca immünojen proteinleridir. SARS-CoV-2'nin S1 birimindeki RBD anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE)'ye bağlanır. RBD, yüksek düzeyde immünojeniktir ve virüsün nötralizasyonu ile ilişkili antikorların oluşmasında önemli rol oynar.

SARS-CoV-2'yi nötralize eden antikorların ilk hedefi, S1 ve S2 alt birimlerinden oluşan S antijenidir. Bu nedenle enfeksiyonu önlemenin esas yolu virüse ait S1 bölgesinde yer alan RBD'yi nötralize etmektir. Virüsün enfeksiyonunda bağışıklık sisteminin hangi bileşenlerinin en önemli olduğu ve sağlıklı bir bağışık yanıt için hangi antikor seviyelerinin gerekli olduğu belirsizdir (123).

COVID-19 hastalarının çoğunda erken dönemde ELISA gibi yöntemlerle kolaylıkla saptanabilen hümoral bağışıklık yanıtı gelişir. Enfeksiyonu geçiren kişilerin büyük çoğunluğu nötralize edici antikorlar (NAb) oluştururlar. Ancak hümoral immün yanıtın koruyuculuk süresi ve kapasitesi halen tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar, enfeksiyondan sonra nötralize edici ve koruyucu anti-SARS-CoV-2 antikorlarının ortaya çıktığını ve bu antikorların enfeksiyondan sonraki 1-3 ay içerisinde yeniden enfeksiyon gelişme riskini azalttığını göstermiştir. Nötralizan antikorların ölçüldüğü çalışmalarda, antikorların semptom başlangıcından yaklaşık 6 gün sonra saptandığını, sonraki 3-4 hafta boyunca arttığını ve hastaların birçoğunda enfeksiyondan 2 hafta sonra serokonversiyonun geliştiğini göstermiştir (124).

COVID-19'un laboratuvar tanısında kullanılan en yaygın yöntem SARS-CoV-2 RT-PCR yöntemidir. RT-PCR testinin duyarlılığını; örneğin tipi, hastalığın evresi,

örnek kalitesi, saklanması ve transferi önemli oranda etkilemektedir (125). Nötralizasyon testleri (NT) ise, SARS-CoV-2'ye maruziyet sonrasında oluşan antikorların virüsü nötralize edip edemeyeceğini ve sonraki olası maruziyette bu antikorların koruma seviyesi hakkında fikir vermektedir (126). Virüse karşı üretilen NAb'ları saptamak ve ölçmek için altın standart olarak belirtilen nötralizan test yöntemi hücre kültüründe üretilen SARS-CoV-2 virüsleri ile BSL-3 laboratuvar koşullarında çalışılan testlerdir. Bu testlerin uygulanmasında uzman personel ve yüksek güvenlikli laboratuvar koşullarının gerekmesi nedeniyle pratikte kullanım alanını kısıtlamaktadır (127).

Enfeksiyona karşı gelişen antikor yanıtı gösteren testler "serolojik testler" olarak tanımlanabilir. Bu testler; antikor yanıtının nicel olarak gösterilmesi, aşı ve hastalık sonrasında kazanılan hümoral bağışık yanıtın değerlendirilmesi ve seroprevelans çalışmalarında kullanılmaktadır (128). Tanıda RT-PCR ve NT testleri ile kıyaslandığında, antikor saptanması daha hızlı, ucuz, uygulaması kolay ve dolayısıyla erişilebilirliği yüksek testlerdir (82). Kantitatif serolojik testler, SARS-CoV-2'ye bağlı enfeksiyon ve aşılama sonrası oluşan antikor tepkilerini ölçerek bağışıklık yanıtının titrelerini nicel olarak gösterir (14). Bu sonuçlar antikor yanıtının yanı sıra hastalık şiddeti, asemptomatik enfeksiyon ve oluşan hümoral yanıt arasındaki ilişkinin araştırılmasında kullanılan değerli araçlardır (163,164).

Çalışmamızda, RT-PCR testi pozitif olan ve hastanede yatarak tedavi gören hastalarda Nab kinetiği araştırılmış ve antikor pozitifliğinin hastaların demografik özellikleri, komorbidite durumları, hastalığın seyri, şiddeti ve diğer laboratuvar parametreleriyle ilişkisi irdelenmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %52,5'i kadın %47,5'i erkekti ve tamamı hospitalize hastalardı. Bu hastalar içerisinde nötralizan antikor (IgM ve/veya IgG) cevabı oluşturmayanların oranı sadece %6.25 (5/80)'dir. Bu hastaların tamamı kadın, 65 yaş üstü, 5'i de hipertansiyon olmak üzere en az 1 komorbiditeye sahip, YBÜ'de takip edilen, WHO hastalık şiddeti şiddetli olarak değerlendirilmiş ve şiddetli pnömonisi olan hastalardır. Kalan hastaların tamamı (%93,75) tespit edilebilir düzeyde IgM ve IgG oluşturmuşlardır.

Yapılan çalışmalarda yaşın COVID-19'a bağlı daha ciddi hastalık ve ölüm için en büyük risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Literatürde bu bağlamda yapılan

çalışmalar incelendiğinde birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Young ve ark.'nın 181 COVID-19 hastasıyla yapmış oldukları çalışmada tespit edilen IgG, IgM ve IgA antikor düzeyiyle hastaların yaşı arasında ilişki bulunamamıştır (131). Luo ve ark.'nın 678 COVID-19 hastasıyla yapmış oldukları çalışmada ise IgM ve IgG antikor titrelerinin yaşla birlikte önemli ölçüde arttığı tespit edilmiş, yaşlı hastaların SARS-CoV-2'ye karşı genç hastalara göre daha güçlü bir bağışıklık tepkisine sahip olduğu belirtilmiştir (132). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise antikor yanıtını şekillendiren faktörlerden birinin de yaş olduğu belirtilmiş ve yaş arttıkça hastalığa karşı gelişen nötralizan antikor titresinin de yükseldiği tespit edilmiştir (133). Luo ve Özgeçer'in çalışmalarına paralel bir şekilde çalışmamızda da 80 COVID-19 hastasının %81,2'si (65/80) 65 yaş üstü idi. Ancak bulgularımıza göre 65 yaş üstü hastaların IgM titresinin medyan değeri (1,76) 65 yaş ve altı hastaların medyan değerine (0,57) göre daha yüksek bulunmuş olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z=-1,923$; $p>0.05$). 65 yaş üstü hastaların IgG antikor titresinin medyan değeri (54,64) ise 65 yaş ve altı hastaların medyan değerine (18,39) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($z=-1,824$; $p<0.05$). Bu sonuçlara göre çalışmamız oluşan IgG antikor titresi ile yaş arasında ilişki olduğu, yaş arttıkça IgG düzeyinin de arttığını göstermiştir.

Yapılan meta-analizler sonucunda elde edilen kanıtlar COVID-19'a bağlı kritik hastalık ve ölüm oranının erkekler arasında daha yüksek olduğunu göstermektedir (134). Asemptomatik ve semptomatik hastalarla yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'nin S proteinine karşı oluşan nötralizan antikorların özellikle hastalığın erken evresinde kadın hastalarda erkeklere oranla daha yüksek titrelerde seyrettiği gösterilmiştir (135). Hastaların cinsiyet ve hastalık şiddetine göre ayırılıp nötralizan antikor titrelerinin incelendiği başka bir çalışmada ise şiddetli hastalık geçiren kadın hastaların benzer şiddette hasta olan erkeklere kıyasla daha yüksek antikor titresine sahip olduğunu, şiddetli hastalık geçiren erkek hastalarda YBÜ ihtiyacı ve mortalitenin daha fazla görüldüğünü fakat hastalık sonrası sağ kalan hastalarda nötralizan antikor kinetiğinin cinsiyete bağlı istatistiksel olarak anlamlı değişmediğini belirtmiştir (166,170,171).

Danimarka'da yapılan ve 17971 sağlık çalışanının COVID-19'a karşı gelişen Nab değerlerinin incelendiği çok merkezli bir çalışmada cinsiyete göre seropozitiflik

açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (138). COVID-19'a karşı oluşan nötralizan antikor oluşumunun incelendiği bir başka çalışmada cinsiyet ve antikor gelişimi arasında bir ilişki gözlenmemiştir (139). Wuhan'da sağlık çalışanları ve hastaları içeren çalışmasında cinsiyet ve seropozitiflik arasında önemli bir farklılık bulunmadığını ancak seropozitifliğin 65 yaş üzerindeki bireylerde önemli ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir (140). Benzer şekilde İsveç ve Belçika'da yapılan çalışmalarda da yaş-cinsiyet ve seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (175,176).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 42 kadın ve 38 erkek hastanın cinsiyetlerine göre IgM ve IgG antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($z=-0,737$; $p>0.05$, $z=-1,291$; $p>0.05$). Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının diğer çalışmalara kıyasla düşük olması, bu sonucu doğurmuş olabilir.

Enfeksiyon hastalıklara karşı oluşan bağışıklık yanıtı iki şekilde meydana gelir. Birincisi enfeksiyona sebep olan mikroorganizmayla temas sonrası, ikincisi ise aşılama ile mümkündür. COVID-19 enfeksiyonuna karşı hastalığı geçirerek oluşan nötralizan antikorlar ile aşılama sonrası gelişen nötralizan antikorların irdelendiği birçok çalışma mevcuttur (116,143–145). Her iki durumda da hastalığa karşı koruyucu antikorların gelişmesine rağmen, aşı ile yapılan bağışıklamada özellikle komorbiditesi olan kişilerde COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ölüm oranları ciddi şekilde azalmakta dolayısı ile bulaş ve hastalığın prognozunun ağır seyretmesi de önemli ölçüde düşmektedir (146). Ülkemizde yapılan COVID-19 hastalarına ait IgG antikor yanıtının değerlendirildiği çalışmada klinik hastalık skoru birbirinden farklı olan 22 aşılanmış 42 aşılanmamış hastanın IgG antikor titreleri karşılaştırılmış ve aşılanmış hastaların antikor titresinin aşı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (147).

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların %28,75'i hiç aşılanmamış, %31,25'i iki doz aşılı ve %40'ı üç ve daha fazla doz aşılıydı. Toplam aşılanma durumuna göre IgM ve IgG antikor titresini değerlendirdiğimizde, IgM titresi medyan değerinin hastaların aşılanma durumuna ve toplam aşı dozuna anlamlı bir fark göstermemiştir ($z=-0,643$; $p>0,05$). Aynı değerlendirmeyi IgG antikoru için yaptığımızda ise literatürdeki benzer çalışmalarda olduğu gibi en az 2 ve daha fazla doz aşı olan hastaların IgG titresinin medyan değeri (56,07) hiç aşı olmamış hastalara (8,08) göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($z=-5,177$; $p<0,05$).

COVID-19 hastalarının oluşturdukları Nab düzeyleri ile YBÜ'ye yatışları arasındaki ilişkinin irdelendiği çalışmaların çoğunda YBÜ'de takip edilen hastaların Nab düzeylerinin diğer hastalara göre daha yüksek tespit edildiği gösterilmiştir (148–151). Bu çalışmalara karşılık başka bir çalışmada 11'i yoğun bakım ünitesinde yatan toplam 38 hastayla yaptığı çalışmada IgG antikorlarının YBÜ hastalarında diğer hastalara kıyasla anlamlı derece düşük olduğunu belirtmişlerdir (152).

Çalışmaya dahil ettiğimiz 80 hastanın %12,5'i YBÜ'de kalanları ise serviste takip edilen hastalardan oluşuyordu. YBÜ hastalarına ait IgM antikor titresi medyanı (0,43) diğer hastaların antikor titresi medyanına (0,74) göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. YBÜ hastalarının IgG medyan titresi (3,74) ise serviste takip edilen hastalara (54,56) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($z=-2,16$; $p<0,05$). Sun ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçla birlikte, YBÜ'de takip edilen kritik COVID-19 hastalarının yeterli düzeyde IgG tipi nötralizan antikor yanıtı oluşturamadığı düşünülebilir. Ancak, çalışmamızdaki 80 hastanın da, YBÜ'de izlenen 10 hastanın da yaş ortalamaları literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla daha yüksektir. Bu nedenle hastalarımızda, COVID-19'dan bağımsız olarak, ileri yaşa bağlı yetersiz immun yanıtla ilişkili olarak düşük IgM ve IgG titreleri de saptanmış olabilir.

COVID-19 hastalarında antikor yanıtı ile hastalığın ağırlık derecesinin ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda araştırma vardır. 30 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, hastalığı semptomatik ve ağır geçirenlerin asemptomatik ve hafif geçirenlere oranla daha fazla Nab yanıtı oluşturduğunu göstermiştir. Çalışma aynı zamanda hafif hastalarda oluşan nötralizan antikorların ağır hastalara göre daha kısa sürede kaybolduğunu vurgulamıştır (153). Çin'de 285 hastanın antikor titrelerinin araştırıldığı bir çalışmada şiddetli COVID-19 hastaların bulunduğu grubun antikor titreleri hafif ve orta seyirli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (5). Tan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalık ve pnömoni şiddeti arttıkça oluşan nötralizan antikor titresinde de anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (154). Semptomatik ve asemptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçiren iki grup hastanın IgG antikorlarının incelendiği çalışmada semptomatik grubun asemptomatik gruba göre daha yüksek titrede IgG oluşturduğu kaydedilmiştir (155). Hastalık şiddetine göre gruplandırılmış 254 COVID-19 hastasının 5 aylık takibi sonucu oluşturdukları antikor titrelerinin araştırıldığı

çalışmada hastalığı hafif geçirmiş hastalarda daha düşük antikor titresi ve antikor titrelerinde daha hızlı düşüş olduğu gözlenmiştir (156). Seronegatiflikte etkili faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada ise hastanede yatan olgularda semptom başlangıcından en az iki hafta sonra seronegatiflik oranı %0 iken asemptomatik hastalarda bu oran %11 bulunmuştur (157). Toplam hasta sayısının otuz olduğu ve hastaları hafif/orta ve şiddetli şekilde gruplandırdıkları ve 46 gün içerisinde toplanan iki farklı serum örneğindeki antikor yanıtını değerlendirdikleri çalışmada şiddetli hasta grubunda antikor yanıtının daha geç geliştiği saptanmıştır; fakat antikor titre değerlerinde bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (158). Bu durum çalışmanın özellikle erken dönem ve geç dönem ölçümlerinde örneklem büyüklüğünün az olması ve takip süresiyle ilişkili olabilir. Serolojik olarak saptanan antikor titresinden çok, oluşan antikorların nötralizan etkinliğinin humoral immunitenin esasını oluşturduğu temel bilgisinden hareketle; şiddetli hastalık geçirenlerde yeterli nötralizan antikor cevabının olmaması hatta geç dönemde ortaya çıkışının, humoral immunitedeki bu zaafiyetin hastalığın şiddetli ve ağır geçirilmesine sebep olduğu düşünülebilir.

Hastalık şiddetinin yanı sıra pnömoni şiddeti ile Nab arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarda da pnömoni şiddeti arttıkça hastaların oluşturdukları antikor titrelerinin de arttığı tespit edilmiştir (159–161). Ancak saptanan bu titrelerin, antikorların nötralize edici fonksiyonlarını ne derecede yansıttığı, yüksek nötralizan antikor titrelerinin saptandığı bu hastaların iyileşmesi gerekirken niçin ağır geçridikleri konusu hala tartışmalıdır ve net değildir.

Çalışmamızdaki hastalar WHO'nun kriterleri doğrultusunda hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında; hastaların %17,5 (14/80) orta seyirli, %73,7'i (59/80) şiddetli ve %8,8'i (7/80) kritik olarak değerlendirilmiştir. Hastalık şiddeti ile antikor titresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için uygulanan Kruskal-Wallis testi sonucunda oluşan IgM ve IgG antikorlarıyla hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (χ^2=9,337; p<0,05, χ^2=21,831; p<0,05). Kritik hasta grubunun oluşturduğu nötralizan antikorlar şiddetli ve orta seyirli hasta gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu anlamlı farklılığın ikili gruplar arasındaki (Orta-Şiddetli/ Kritik-Orta/ Şiddetli-Kritik) değişimini belirlemek için gruplara Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Hastalık derecesi gruplarıyla oluşturulan antikor titreleri arasındaki farklılığın tespit edildiği analiz sonucuna göre; hastalığı şiddetli geçirenlerin IgM ve IgG antikor titreleri

orta seyirli geçirenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (z=-3,524; p<0,15, z=-5,633; p<0,05). Kritik hasta grubuna ait IgM değerleri ile orta hasta grubunun oluşturduğu IgM değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, kritik hasta grubunun IgG titreleri orta seyirli gruba göre anlamlı derecede yüksektir (z=-0,523 p>0,05, z=-3,660; p<0,05). Kritik hastalarla şiddetli hastaların antikor titreleri arasındaki ilişkide ise IgM antikor titrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yokken IgG antikor titresi kritik hasta grubunda şiddetli hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (z=-0,312; p>0,05, z=-4,300; p<0,05). Bu sonuçlara göre literatürdeki çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da hastalık şiddeti arttıkça hastaların oluşturduğu Nab titreleri de artmaktadır.

Antikor pozitifliği ve titresi üzerine etki eden diğer faktörleri araştıran pek çok çalışma mevcuttur. COVID-19 hastalığında antikor yanıtı, hastalık şiddeti ve mortaliteyi irdeleyen çalışmalarda olgularda en sık HT, DM, kalp hastalıkları (kroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalıkları, akciğer hastalıkları (KOAH, astım) gibi komorbiditeler tespit edilmiştir ve özellikle hipertansiyonu olan hastalardaki antikor yanıtının eşlik eden hastalığı olmayan hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (64,162–165).

COVID-19 pnömonisine ve hastalık şiddetine en sık eşlik eden komorbidite hipertansiyondur ve mortalite ile ilişkili en önemli risk faktörlerindendir (84, 85). Enfeksiyonu geçirmiş ve aşılanmış sağlık çalışanlarının bağışık yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada; hipertansiyon, immünsupresyon, otoimmün hastalık ve kalp hastalığı gibi komorbiditelerin daha düşük antikor yanıtıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (166). 3027 COVID-19 hastasını kapsayan bir meta-analizde, kritik hastalık ya da ölümle sonuçlanmış olgularda hipertansiyon, tip 1-2 diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıkları gibi altta yatan hastalığı olan kişilerin oranı kritik olmayan COVID-19 hastalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (167). Toplumda yaşla beraber hipertansiyon sıklığı da artmakta olup, hipertansiyonu yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirmek güçtür (168).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz olgularda komorbiditesi olan hastalarımızın oranı %76,3 iken ek hastalığı olmayan hastalarımızın oranı %23,7'dir. En sık eşlik eden komorbiditeler; %57,5 ile HT, %37 DM, %36,5 kalp hastalıkları (kroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği), %17,5 ile akciğer hastalıkları (KOAH, astım), %7,5 kronik

böbrek yetmezliği ve %6,25 ile serebrovasküler hastalıklardır. Ek hastalığı olan ve olmayan hastaların oluşturdukları IgM ve IgG antikor titrelerinde anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (z=-1,131; p>0,05, z=-0,334; p> 0,05). Bunun sebebi olarak ek hastalığı olmayan olguların sayıca az olması (19/80) düşünülebilir. Diğer taraftan en sık rastlanan ek hastalık olan HT ile antikor titresi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde, hipertansiyonu olan hastaların olmayan hastalara göre IgM antikor titresinde anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir (z=-2,044; p<0,05). Aynı şekilde hipertansiyonu olan hastaların IgG titresi de olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktür (z=-7,611; p<0,05). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürle paralellik göstermekle birlikte, COVID-19 hastalarında sık görülen komorbiditelerden olan hipertansiyonun bağışıklık yanıtının zayıflamasına yol açtığını doğrulaması bakımından önemlidir.

COVID-19 enfeksiyonunda laboratuvar parametrelerinin kinetiğini inceleyen çalışmalarda bu parametrelerin enfeksiyon sırasındaki değişimi, önemi ve mortaliteyi öngörmedeki rolü sıklıkla araştırılmışken bu biyo-belirteçlerin antikorlarla ilişkisini irdeleyen çok az çalışma mevcuttur. Farklı şiddetlerde COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda gelişen serolojik yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada şiddetli vakalarda hafif vakalara oranla daha yüksek CRP, D-dimer ve NLR oranları olduğu gösterilmiş ve bu parametrelerle hastaların oluşturduğu IgM ve IgG antikorları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (169). Hospitalize hastalarla yapılan diğer bir çalışmada, hastaların yatış sonrasında ferritin, D-dimer, WBC ve CRP değerleri yükselirken fibrinojen ve lenfosit düzeylerinin düştüğü gösterilmiş. Bu parametreler ve antikor düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise şiddetli hastalarda gözlenen yüksek CRP ve WBC seviyelerinin yüksek IgG seviyesiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (170). COVID-19 hastalarında IgG antikorunun kalıcılığının araştırıldığı çalışmada, CRP ve NLR parametreleri ile IgG titresi arasında pozitif korelasyon bulunurken, IgM ile korelasyon bulunmamıştır (171). COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda serum inflamatuar belirteçleri ve antikor kinetiğinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise; şiddetli hastalarda giderek artan düzeyde serum ferritin, D-dimer, CRP, LDH ve IL-6 konsantrasyonlarının nötralizan antikor düzeyiyle olan korelasyonunu çok zayıf pozitif olarak değerlendirmiştir. Aynı çalışma lenfosit düzeyiyle IgG konsantrasyonu arasında da negatif yönlü bir korelasyon tespit etmiş ve COVID-19 hastalarındaki inflamasyon şiddetiyle antikor yanıtı arasında

güçlü bir ilişki olmadığı kanısına varmıştır (172). Benzer bir çalışmada YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastalarının IgG pozitifliği ve titresiyle laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve lökosit, lenfosit, nötrofil, CRP, prokalsitonin ve ferritin düzeyi için ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (173).

COVID-19 hastalarında görülen en yaygın laboratuvar anormallikleri, yüksek C-reaktif protein (CRP), azalmış lenfosit sayısı ve artmış laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi olduğunu gösteren meta-analizler mevcuttur (174). SARS-CoV-2 ile trombositin etkileşimi yüksek düzey trombosit aktivasyonu ve yıkımı ile sonuçlanarak doku hasarına bağlı enflamasyon, IL-6, lökosit ve endotel hücre aktivasyonu ve enflamatuvar mediyatör salınımıyla fibrinojen artışına neden olmaktadır (175).

COVID-19 hastalarında trombotik olaylara sık karşılaşıldığı gösterilmiş ve bu durumun hastalık şiddetini değerlendirmede kötü prognostik bir faktör olduğu belirtilmiştir. 560 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların yaklaşık %46'sında yüksek D-Dimer düzeyi bulunmuş ve hastalık şiddeti ile D-Dimer seviyesi arasında doğru orantı olduğu tespit edilmiştir (176).

COVID-19 hastalarında yüksek D-Dimer seviyelerinin (>1 µg/ml) artmış mortalite riskiyle ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Hastaneye yatışta özellikle 2 µg/ml'den yüksek D-Dimer değerlerinin mortalite açısından prediktif bir parametre olduğu düşünülmektedir (84). Fibrinojen ve COVID-19 ilişkisini irdeleyen çalışmaların bir kısmında özellikle ARDS ile takip edilen kritik hastalarda fibrinojen düzeyinin arttığı gösterilirken bir kısım çalışmada ise kötü prognoza giden hastalarda fibrinojen düzeyinin düştüğü tespit edilmiştir. COVID-19 komplikasyonlarından biri olan DİK olgularında düşüş beklenmiş olsa da artış gözlenmiş ve diğer DİK nedenlerinden farklılık göstermiştir(177–179) Viral enfeksiyonun olduğu hastalarda LDH seviyelerinin önemli ölçüde yüksek ve enfeksiyonun şiddetiyle orantılı olduğu bulunmuştur (180). COVID-19 hastalarında da yüksek LDH seviyeleri akciğer ve yaygın doku hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Klinik olarak kritik ve kritik olmayan hasta gruplarında LDH seviyelerinin karşılaştırıldığı meta analizde, yoğun bakıma alınan hastalarda alınmayanlara göre LDH seviyelerinin yaklaşık 6 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Benzer çalışmalar COVID-19 hastalarında yüksek LDH seviyesini 16 kat artmış olması mortalite riskiyle ilişkilendirmiştir (129,130).

Lenfopeni, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda yaygın bir bulgudur ve nedenlerinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler; lenfositlerin virüsün reseptörü olan ACE-2'yi ekspresse etmesine bağlı olarak virüsün lenfositleri doğrudan enfekte ederek lenfosit ölümüne neden olması, virüsün timüs ve dalak gibi organlara saldırarak lenfositik işlev bozukluğuna bağlı akut lenfopeniye yol açması, tümör nekroz faktör (TNFα), IL-6 ve diğer proinflamatuar sitokinlerin lenfosit apoptozunu indükleyebilmesi ve kandaki laktik asit seviyesinin metabolik bozukluklara bağlı olarak aşırı artışının lenfosit çoğalmasını inhibe edebilmesi olarak özetlenebilir (183).

COVID-19 hastalarının toplam lenfosit sayısı, B lenfosit, T lenfosit ve NK hücre sayılarının azaldığı tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak gelişen lenfopeni COVID-19'da bozulmuş immün yanıtı göstermektedir. COVID-19'da en sık saptanan laboratuvar bulgusu %39-85 oranında lenfopenidir ve hastalık şiddetinin önemli belirteçlerindendir. Dolayısıyla lenfopeni kötü prognoz ve hastalık şiddeti öngörüsü açısından yüksek prognostik değere sahiptir (108,109). COVID-19'da nötrofili ve lenfopeni sıklığının belirgin olması nedeniyle NLR değeri önemli prognostik bir belirteç olarak düşünülmektedir. Birçok çalışmada ciddi seyirli COVID-19 hastalarında daha yüksek NLR değerleri saptanmıştır. Yapılan çalışmaların NLR değeri açısından birbirinden farklı sınır değerlere sahip olmasına rağmen ortak sonuç, NLR artışının yüksek mortalite riski ve kötü prognozun belirteçlerinden olduğunu saptamıştır (106,185,107).

COVID-19 hastalarında görülen trombositopeni, hastalığın şiddeti ve mortalite riskiyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan retrospektif çalışmalar, hastaneye yatışta trombositopenisi olan hastaların olmayan hastalara kıyasla mortalite riskinin üç kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde hastalardaki trombosit sayısının artışın mortaliteyi %40 oranında azalttığı bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle trombosit sayısı, özellikle yoğun bakımdaki hastalarda hastalık şiddeti ve mortalite riski için basit, kolay uygulanabilir ve ucuz bir biyobelirteç görevi görmektedir (186–188).

COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti artıkça lenfopeniye ek olarak monosit sayısında da düşüş saptanmaktadır. Monositlerin hafif hastalarda virüsleri yok etmek için çoğalabileceği, kritik hastalarda ise baskılanmış doğal bağışıklık nedeniyle düşük monosit sayısının oluşabileceği düşünülmektedir (189).

MLR değeri ise COVID-19 hastalarının prognoz tayininde NLR ve PLR ile benzer şekilde kullanılan bir belirteçtir. Monosit olgunlaşması ve alt grupları yaş, eşlik

eden obezite, diyabet gibi ek hastalıklarla değişebildiğinden monosit ve MLR düzeylerinin COVID-19'daki prognostik yeri farklı sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir (117,125,126)

Benzer çalışmalarda ise hospitalize edilmiş hastaların epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik özellikleri araştırıldığında lenfopeni, uzamış protrombin zamanı ve lökopeni tespit edilmiştir (66, 70). Lenfosit ve eozinofil sayıları, plazma CRP, ferritin, D-dimer, LDH, fibrinojen, prokalsitonin ve albümin düzeyleri RT-PCR testinin yapılamadığı yerlerde hasta olan ve olmayan kişileri ayırt etmede bilgi verebileceği gibi aynı zamanda hasta bireylerin prognozunun ön görülmesinde de önemli yararlar sağlamaktadır (192).

Nötrofil sayısı COVID-19'da tanı ve takipte kullanılan önemli hematolojik biyobelirteçlerdendir. Yapılan meta-analizlerde özellikle yatarak tedavi edilen COVID-19 hastalarında hafif ve orta hasta gruplarına göre daha yüksek lökositoz ve nötrofili saptanmıştır. Yoğun bakımda tedavi edilen COVID-19 hastalarında, hastaneye yatışta yüksek nötrofili değerleri oldukça yaygındır (111,112). Nötrofilinin, COVID-19 enfeksiyonunda hiperinflamatuar bir durum olan sitokin fırtınasının bir belirteci olduğunu gösterilmiştir (111,113). Nötrofili COVID-19 hastalarında eşlik eden veya virüs enfeksiyonu sonrasında eklenen bakteriyel enfeksiyonun da belirteci olabilmektedir (98).

COVID-19 enfeksiyonunda hastalığın prognozunu tespit etmede en sık kullanılan biyobelirteçler; CRP, ferritin, D-dimer, fibrinojen, lenfosit, prokalsitonin, hemoglobin, trombosit ve LDH'tır. Özellikle hastalık şiddetini ve mortaliteyi öngörmede NLR, MLR ve PLR'nin de kullanıldığı çok sayıda araştırma mevcuttur (106, 107, 196–198). Hastalık şiddetinin araştırıldığı pek çok çalışmada da bu değerler referans değerlerden yüksek tespit edilmiştir. Hastalık şiddeti arttıkça özellikle CRP, ferritin, D-Dimer ve NLR değerlerinin arttığını lenfosit düzeyinin ise düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (72,150,154,166,168,189,201). Çalışmamızda da dahil ettiğimiz olguların CRP, ferritin, prokalsitonin, D-dimer ve fibrinojen, NLR ve MLR değerlerinin ortalamaları referans değerlerden yüksek bulunmuştur.

Hastalığın prognozunu öngörmede yardımcı olan bu biyobelirteçlerin hastalık sırasında oluşan nötralizan antikorlarla olan ilişkisini irdelemek için yaptığımız korelasyon analizinde; CRP, ferritin, platelet, D-dimer NLR, MLR, PLR ile IgG antikoru arasında güçlü pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,276$; $p<0,05$, $r=0,235$; $p<0,05$, $r=0,310$; $p<0,05$, $r=0,318$; $p<0,05$, $r=0,201$; $p<0,05$, $r=0,247$; $r<0,05$, $r=0,145$;

$p<0,05$) saptanmıştır. Aynı analiz seçilen biyobelirteçlerin tamamıyla IgM için yapıldığında korelasyon görülmemiştir.

Mevcut çalışmalar hastalık şiddetiyle nötralizan antikor varlığı ve miktarı doğrudan ilişkili olduğunu ve hastalığın şiddeti arttıkça antikor miktarının da arttığını göstermektedir. Benzer şekilde hastalık şiddetiyle serum biyobelirteçlerindeki değişimin yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda tespit ettiğimiz korelasyonun literatüre uygunluk gösterdiği; aynı zamanda çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun hastalık şiddetinin kritik-şiddetli olmasıyla da ilişkili olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı oluşan immün yanıta etki eden birçok faktör vardır. Demografik özellikleri, hastalık ve pnömoni şiddeti, komorbiditeleri, aşılanma durumlarına göre gruplandırılmış 80 hospitalize COVID-19 hastasının dahil edildiği çalışmamızda, hastalık süreci boyunca oluşan nötralizan antikorların varlığı ve miktarı; hastaların özellikleri, hastalık şiddeti ve tanısal laboratuvar sonuçlarıyla ilişkilendirilerek araştırılmıştır.

Çalışma sonuçlarından elde ettiğimiz veriler oluşan antikor yanıtının; yaş, toplam aşı sayısı, hastalık şiddetiyle, YBÜ'de tedavi görmekle, hipertansiyon varlığıyla ve COVID-19 açısından prognostik olduğu bilinen bazı serum biyo-belirteçleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Hastaların yaşı ve hastalık şiddeti arttıkça oluşturdukları IgG antikor titresinin de paralel olarak arttığı, en az 1 doz aşılanan hastalarda oluşan IgG antikor titresi aşılanmamış olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştirPrognozu öngörmede sıklıkla kullanılan serum biyobelirteçlerinden CRP, ferritin, PLT, D-dimer, NLR, MLR ve PLR düzeyleri oluşan IgG antikorlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçların aksine çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardaki IgG antikor titresi; COVID-19'da en sık gözlenen komorbiditelerden olan hipertansiyon varlığında daha düşük seviyelerde saptanmıştır. Benzer şekilde YBÜ'de takip edilen hastalarımızın oluşturdukları IgG antikor seviyesi de serviste takip edilenlere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmamızda oluşan antikor miktarıyla cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmezken şiddetli pnömonisi olan hastaların hem IgM hem de IgG antikor titreleri yüksek seyretse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

COVID-19 pandemisinin başından beri demografik farklılıklar, hastalık şiddeti, risk faktörleri, komorbiditeler, tanısal laboratuvar parametrelerle hastalığın ilişkisi ve immün yanıtı irdeleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatürle paralellik göstermekle birlikte; hastalıkla birlikte oluşan nötralizan antikorların miktarının özellikle prognostik biyobelirteçlerle ilişkisini de irdeleyen literatürdeki sayılı çalışmalardandır.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarımızın hospitalize ve çoğunun 65 yaş üstü bireylerden oluşması, PCR pozitifliğini takiben 18. günde alınan sadece tek

serum örneğiyle nötralizan antikor çalışılabilmiş olması, çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Farklı yaş gruplarını da içeren semptomatik hastalarla beraber asemptomatik COVID-19 hastalarının da dahil edildiği daha geniş çaplı ve sayılı popülasyonlarla yapılacak benzer çalışmalar, aşı etkinliğini ve oluşan nötralizan antikorların koruyuculuk süresini göstermesi bakımından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Retrieved 21 October 2022.
2. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. 2020. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol 58:e00512-20.
3. Gilbert M, Dewatripont M, Muraille E, Platteau J-P, Goldman M. 2020. Preparing for a responsible lockdown exit strategy. 5. Nat Med 26:643–644.
4. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, Yip CC-Y, Cai J-P, Chan JM-C, Chik TS-H, Lau DP-L, Choi CY-C, Chen L-L, Chan W-M, Chan K-H, Ip JD, Ng AC-K, Poon RW-S, Luo C-T, Cheng VC-C, Chan JF-W, Hung IF-N, Chen Z, Chen H, Yuen K-Y. 2020. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 20:565–574.
5. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, Liao P, Qiu J-F, Lin Y, Cai X-F, Wang D-Q, Hu Y, Ren J-H, Tang N, Xu Y-Y, Yu L-H, Mo Z, Gong F, Zhang X-L, Tian W-G, Hu L, Zhang X-X, Xiang J-L, Du H-X, Liu H-W, Lang C-H, Luo X-H, Wu S-B, Cui X-P, Zhou Z, Zhu M-M, Wang J, Xue C-J, Li X-F, Wang L, Li Z-J, Wang K, Niu C-C, Yang Q-J, Tang X-J, Zhang Y, Liu X-M, Li J-J, Zhang D-C, Zhang F, Liu P, Yuan J, Li Q, Hu J-L, Chen J, Huang A-L. 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med 26:845–848.
6. Gallagher TM, Buchmeier MJ. 2001. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. Virology 279:371–374.
7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 367:1260–1263.
8. Zhu Z, Zhang Z, Chen W, Cai Z, Ge X, Zhu H, Jiang T, Tan W, Peng Y. 2018. Predicting the receptor-binding domain usage of the coronavirus based on kmer frequency on spike protein. Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis 61:183–184.
9. Lippi G, Salvagno GL, Pegoraro M, Militello V, Caloi C, Peretti A, Gaino S, Bassi A, Bovo C, Lo Cascio G. 2020. Assessment of immune response to SARS-CoV-2 with fully automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. Clin Chem Lab Med 58:1156–1159.
10. Montesinos I, Gruson D, Kabamba B, Dahma H, Van den Wijngaert S, Reza S, Carbone V, Vandenberg O, Gulbis B, Wolff F, Rodriguez-Villalobos H. 2020. Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol 128:104413.
11. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian D, Plebani M. 2020. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. Clin Chem Lab Med 58:1081–1088.
12. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, Wang Q, Tan L, Wu W, Tang S, Xiong Z, Zheng S. 2020. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. J Clin Microbiol 58:e00461-20.
13. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang Q-W, Xu S-Y, Zhu H-D, Xu Y-C, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J. 2020. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 71:778–785.
14. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, Lamers MM, Sikkema RS, de Bruin E, Chandler FD, Yazdanpanah Y, Le Hingrat Q, Descamps D, Houhou-Fidouh N, Reusken CBEM, Bosch B-J, Drosten C, Koopmans MPG, Haagmans BL. 2020. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. Emerg Infect Dis 26:1478–1488.
15. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. 2020. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 71:2027–2034.
16. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, Wang Y-Y, Xiao G-F, Yan B, Shi Z-L, Zhou P. 2020. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect 9:386–389.

17. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, Sharma L. 2020. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA 323:1092–1093.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 395:497–506.
19. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. Retrieved 24 October 2022.
20. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 382:1199–1207.
21. Vabret A, Mourez T, Dina J, van der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, Brouard J, Freymuth F. 2005. Human coronavirus NL63, France. Emerg Infect Dis 11:1225–1229.
22. Kahn JS, McIntosh K. 2005. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. Pediatr Infect Dis J 24:S223.
23. Siddell SG, Anderson R, Cavanagh D, Fujiwara K, Klenk HD, Macnaughton MR, Pensaert M, Stohlman SA, Sturman L, van der Zeijst BAM. 1983. Coronaviridae. Intervirology 20:181–189.
24. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. 2016. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol 24:490–502.
25. Cui J, Li F, Shi Z-L. 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 17:181–192.
26. Perlman S, Netland J. 2009. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 7:439–450.
27. Vlasova AN, Zhang X, Hasoksuz M, Nagesha HS, Haynes LM, Fang Y, Lu S, Saif LJ. 2007. Two-way antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and group 1 animal CoVs is mediated through an antigenic site in the N-terminal region of the SARS-CoV nucleoprotein. J Virol 81:13365–13377.
28. Lissenberg A, Vrolijk MM, van Vliet ALW, Langereis MA, de Groot-Mijnes JDF, Rottier PJM, de Groot RJ. 2005. Luxury at a Cost? Recombinant Mouse Hepatitis Viruses Expressing the Accessory Hemagglutinin Esterase Protein Display Reduced Fitness In Vitro. J Virol 79:15054–15063.
29. Chang C, Lo S-C, Wang Y-S, Hou M-H. 2016. Recent insights into the development of therapeutics against coronavirus diseases by targeting N protein. Drug Discov Today 21:562–572.
30. Chen Y, Liu Q, Guo D. 2020. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol 92:418–423.
31. Delmas B, Laude H. 1990. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. J Virol 64:5367–5375.
32. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. 2020. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. 9. Acta Pharmacol Sin 41:1141–1149.
33. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. 2009. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. 3. Nat Rev Microbiol 7:226–236.
34. de Haan CAM, de Wit M, Kuo L, Montalto-Morrison C, Haagmans BL, Weiss SR, Masters PS, Rottier PJM. 2003. The glycosylation status of the murine hepatitis coronavirus M protein affects the interferogenic capacity of the virus in vitro and its ability to replicate in the liver but not the brain. Virology 312:395–406.
35. SATIJA N, LAL SK. 2007. The Molecular Biology of SARS Coronavirus. Ann N Y Acad Sci 1102:26–38.
36. Liao Y, Yuan Q, Torres J, Tam JP, Liu DX. 2006. Biochemical and functional characterization of the membrane association and membrane permeabilizing activity of the severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. Virology 349:264–275.
37. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, Castaño-Rodriguez C, Alcaraz A, Torres J, Aguilella VM, Enjuanes L. 2014. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel Activity Promotes Virus Fitness and Pathogenesis. PLoS Pathog 10:e1004077.
38. Báez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. 2015. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. Antiviral Res 115:21–38.

39. Ziebuhr J, Snijder EJ, Gorbalenya AE. 2000. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. J Gen Virol 81:853–879.
40. Li F. 2016. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. Annu Rev Virol 3:237–261.
41. Mousavizadeh L, Ghasemi S. 2021. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect 54:159–163.
42. Taneja V. 2018. Sex Hormones Determine Immune Response. Front Immunol 9:1931.
43. Frontera A, Cianfanelli L, Vlachos K, Landoni G, Cremona G. 2020. Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: The "double-hit" hypothesis. J Infect 81:255–259.
44. Shilts J, Crozier TWM, Greenwood EJD, Lehner PJ, Wright GJ. 2021. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. Sci Rep 11:413.
45. Ulrich H, Pillat MM. 2020. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. Stem Cell Rev Rep 16:434–440.
46. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. 2020. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell 181:281-292.e6.
47. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, Balmaseda A, Harris E. 2017. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. Science 358:929–932.
48. Roncati L, Nasillo V, Lusenti B, Riva G. 2020. Signals of Th2 immune response from COVID-19 patients requiring intensive care. Ann Hematol 99:1419–1420.
49. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. 2020. COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol Orlando Fla 215:108448.
50. Cao X. 2020. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol 20:269–270.
51. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, Chen Y, Zhang Y. 2020. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Signal Transduct Target Ther 5:128.
52. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. 2020. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 20:363–374.
53. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. 2020. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 26:842–847.
54. Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, Ng K-C, Bui CHT, Ho JCW, Ng MMT, Kuok DIT, Shih KC, Tsao S-W, Poon LLM, Peiris M, Nicholls JM, Chan MCW. 2020. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. Lancet Respir Med 8:687–695.
55. Klompas M, Baker MA, Rhee C. 2020. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. JAMA 324:441–442.
56. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. 2021. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Ann Intern Med 174:69–79.
57. Thomas RJ. 2013. Particle size and pathogenicity in the respiratory tract. Virulence 4:847–858.
58. Wonderlich ER, Swan ZD, Bissel SJ, Hartman AL, Carney JP, O'Malley KJ, Obadan AO, Santos J, Walker R, Sturgeon TJ, Frye LJ, Maiello P, Scanga CA, Bowling JD, Bouwer AL, Duangkhae PA, Wiley CA, Flynn JL, Wang J, Cole KS, Perez DR, Reed DS, Barratt-Boyes SM. 2017. Widespread virus replication in alveoli drives acute respiratory distress syndrome in aerosolized H5N1 influenza infection of macaques. J Immunol Baltim Md 1950 198:1616–1626.
59. Wang X, Tan L, Wang X, Liu W, Lu Y, Cheng L, Sun Z. 2020. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis 94:107–109.
60. Deng W, Bao L, Gao H, Xiang Z, Qu Y, Song Z, Gong S, Liu J, Liu J, Yu P, Qi F, Xu Y, Li F, Xiao C, Lv Q, Xue J, Wei Q, Liu M, Wang G, Wang S, Yu H, Chen T, Liu X, Zhao W, Han Y, Qin C. 2020. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. Nat Commun 11:4400.
61. CDC. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Cent Dis Control Prev. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html. Retrieved 31 October 2022.
62. CDC. 2020. Cases, Data, and Surveillance. Cent Dis Control Prev. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html. Retrieved 1 November 2022.
63. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. 2020. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 21:335–337.

64. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. 2020. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. Aging 12:6049–6057.
65. Chang MC, Park Y-K, Kim B-O, Park D. 2020. Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. BMC Infect Dis 20:445.
66. Eastin C, Eastin T. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. J Emerg Med 58:711–712.
67. 2020. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Chin Med J (Engl) 133:1087–1095.
68. Wu Z, McGoogan JM. 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 323:1239–1242.
69. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, Baillie K, Bauer M, Berry S, Blackwood B, Bonten M, Bozza F, Brunkhorst F, Cheng A, Clarke M, Dat VQ, Jong M de, Denholm J, Derde L, Dunning J, Feng X, Fletcher T, Foster N, Fowler R, Gobat N, Gomersall C, Gordon A, Glueck T, Harhay M, Hodgson C, Horby P, Kim Y, Kojan R, Kumar B, Laffey J, Malvey D, Martin-Loeches I, McArthur C, McAuley D, McBride S, McGuinness S, Merson L, Morpeth S, Needham D, Netea M, Oh M-D, Phyu S, Piva S, Qiu R, Salisu-Kabara H, Shi L, Shimizu N, Sinclair J, Tong S, Turgeon A, Uyeki T, Veerdonk F van de, Webb S, Williamson P, Wolf T, Zhang J. 2020. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis 20:e192–e197.
70. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 323:1061–1069.
71. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. 2021. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver 41:20–32.
72. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. 2020. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. Clin Imaging 66:35–41.
73. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Winter AJ, Mills NL, Black C, Scott JT, O'Donnell CA, Blane DN, Browne S, Ibbotson TR, Pell JP. 2022. Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. 1. Nat Commun 13:5663.
74. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. 2022. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat Med 28:1461–1467.
75. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, Canas LS, Graham MS, Klaser K, Modat M, Murray B, Kerfoot E, Chen L, Deng J, Österdahl MF, Cheetham NJ, Drew DA, Nguyen LH, Pujol JC, Hu C, Selvachandran S, Polidori L, May A, Wolf J, Chan AT, Hammers A, Duncan EL, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. 2022. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. Lancet Infect Dis 22:43–55.
76. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Wertheim O, Wiegler KB, Abu Jabal K, Dror AA, Nazzal S, Glikman D, Edelstein M. 2022. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel. NPJ Vaccines 7:101.
77. Senjam SS, Balhara YPS, Kumar P, Nichal N, Manna S, Madan K, Ahmed NH, Gupta N, Sharma R, Gupta Y, Ray A, Gupta V, Vashist P, Kumar A, Dar L, Titiyal JS, Tandon R, Gulleira R. 2021. Assessment of Post COVID-19 Health Problems and its Determinants in North India: A descriptive cross section study. medRxiv https://doi.org/10.1101/2021.10.03.21264490.
78. Simon MA, Luginbuhl RD, Parker R. 2021. Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After. medRxiv https://doi.org/10.1101/2021.11.17.21263608.
79. Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. 2022. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. Brain Behav Immun 103:154–162.
80. Henry BM, de Oliveira MHS, 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. Clin Chem Lab Med 58:1021–1028.
81. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. 2020. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. Ther Adv Respir Dis 14:1753466620937175.
82. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C, Deeks JJ, Dinnes J, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Spijker R, Takwoingi Y, Van den Bruel A, Wang J, Langendam M, Verbakel

JY, Leeflang MM, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. 2020. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. Cochrane Database Syst Rev 11:CD013787.
83. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. 2020. Clinical management of COVID-19. Indian J Med Res 151:401–410.
84. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet 395:1054–1062.
85. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. 2020. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 180:934–943.
86. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, Cray C. 2020. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. Arch Pathol Lab Med 144:1465–1474.
87. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. 2022. C Reactive ProteinStatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
88. Young B, Gleeson M, Cripps AW. 1991. C-reactive protein: a critical review. Pathology (Phila) 23:118–124.
89. Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, Long H, Wang Q, Wu Q. 2020. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. J Infect 80:646–655.
90. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. 2020. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. Int J Lab Hematol 42:11–18.
91. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. 2020. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. Int J Antimicrob Agents 56:106051.
92. Li J-W, Han T-W, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen Y-D, Neal B. 2020. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis 63:518–524.
93. Shi L, Wang Y, Wang Y, Duan G, Yang H. 2020. Meta-Analysis of Relation of Creatine kinase-MB to Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients. Am J Cardiol 130:163–165.
94. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS, the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. 2010. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care†. Eur Heart J 31:2197–2204.
95. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. 2020. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis 63:390–391.
96. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. 2020. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 63:364–374.
97. Prinyakupt J, Pluempitiwiriyawej C. 2015. Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. Biomed Eng OnLine 14:63.
98. Lippi G, Plebani M. 2020. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin Chem Lab Med CCLM 58:1063–1069.
99. Liu X, Zhang R, He G. 2020. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. Ann Hematol 99:1421–1428.
100. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Lond Engl 395:507–513.
101. Riley LK, Rupert J. 2015. Evaluation of Patients with Leukocytosis. Am Fam Physician 92:1004–1011.
102. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. 2000. Neutrophils: Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects. 5. Lab Invest 80:617–653.
103. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, Eterovic AK, Forget P. 2016. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. ecancermedicalscience 10:702.
104. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, Loonen AJM, Merekoulias GI, Baillie JK. 2019. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. J Infect 78:339–348.

105. Qu R, Ling Y, Zhang Y-H-Z, Wei L-Y, Chen X, Li X-M, Liu X-Y, Liu H-M, Guo Z, Ren H, Wang Q. 2020. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med Virol 92:1533–1541.
106. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. 2020. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol 84:106504.
107. Sezen Aİ, Yaşar KK. 2022. Predictive role of NLR, SII, and PLR in COVID-19 patient mortality and disease severity. 1. Arch Curr Med Res 3:43–50.
108. Ziegler-Heitbrock HWL. 2000. Definition of human blood monocytes. J Leukoc Biol 67:603–606.
109. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. 2017. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017:CD012645.
110. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. 2004. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 140:589–602.
111. Ornelas-Ricardo D, Jaloma-Cruz AR. 2020. Coronavirus Disease 2019: Hematological Anomalies and Antithrombotic Therapy. Tohoku J Exp Med 251:327–336.
112. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. 2009. Ferritin for the clinician. Blood Rev 23:95–104.
113. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaux C. 2020. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? Int J Infect Dis 97:303–305.
114. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette J-L, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance 25:2000045.
115. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. 2020. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. Theranostics 10:7821–7835.
116. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen H-L, Peiris M, Wu J. 2020. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med 382:1177–1179.
117. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html. Retrieved 3 September 2023.
118. Petherick A. 2020. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. Lancet Lond Engl 395:1101–1102.
119. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, Rigby S, Williams SV, Bermingham WH, Kellam P, Maher J, Shields AM, Amirthalingam G, Peacock SJ, Ismail SA. 2020. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. PloS One 15:e0244126.
120. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhou Q, Ye H, Ma Y, Li H, Wei X, Cai P, Ma W-L. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID- 19 23.
121. World Health Organization. 2020. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection, 17 March 2020. WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.1. World Health Organization.
122. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic. Retrieved 8 October 2023.
123. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, Yu J, Shan S, Zhou B, Song S, Tang X, Yu J, Lan J, Yuan J, Wang H, Zhao J, Zhang S, Wang Y, Shi X, Liu L, Zhao J, Wang X, Zhang Z, Zhang L. 2020. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. 7819. Nature 584:115–119.
124. Farnsworth CW, Anderson NW. 2020. SARS-CoV-2 Serology: Much Hype, Little Data. Clin Chem hvaa107.
125. Brihn A, Chang J, OYong K, Balter S, Terashita D, Rubin Z, Yeganeh N. 2021. Diagnostic Performance of an Antigen Test with RT-PCR for the Detection of SARS-CoV-2 in a Hospital Setting — Los Angeles County, California, June–August 2020. Morb Mortal Wkly Rep 70:702–706.
126. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois M-A. 2020. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. Front Immunol 11:610688.
127. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, Loeb M, Patel R, Altayar O, El Alayli A, Sultan S, Falck-Ytter Y, Lavergne V, Morgan RL, Murad MH, Bhimraj A, Mustafa RA. 2020. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19:Serologic Testing. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am ciaa1343.

128. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, Jiang K, Arunkumar GA, Jurczyszak D, Polanco J, Bermudez-Gonzalez M, Kleiner G, Aydillo T, Miorin L, Fierer DS, Lugo LA, Kojic EM, Stoever J, Liu STH, Cunningham-Rundles C, Felgner PL, Moran T, García-Sastre A, Caplivski D, Cheng AC, Kedzierska K, Vapalahti O, Hepojoki JM, Simon V, Krammer F. 2020. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. 7. Nat Med 26:1033–1036.
129. Rubio-Acero R, Castelletti N, Fingerle V, Olbrich L, Bakuli A, Wölfel R, Girl P, Müller K, Jochum S, Strobl M, Hoelscher M, Wieser A, KoCo19 study team. 2021. In Search of the SARS-CoV-2 Protection Correlate: Head-to-Head Comparison of Two Quantitative S1 Assays in Pre-characterized Oligo-/Asymptomatic Patients. Infect Dis Ther 1–14.
130. Xiao S-Y, Wu Y, Liu H. 2020. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. J Med Virol 92:464–467.
131. Young MK, Kornmeier C, Carpenter RM, Natale NR, Sasson JM, Solga MD, Mathers AJ, Poulter MD, Qiang X, Petri WA. 2020. IgG Antibodies against SARS-CoV-2 Correlate with Days from Symptom Onset, Viral Load and IL-10. medRxiv 2020.12.05.20244541.
132. Luo C, Liu M, Li Q, Zheng X, Ai W, Gong F, Fan J, Liu S, Wang X, Luo J. 2021. Dynamic changes and prevalence of SARS-CoV-2 IgG/IgM antibodies: Analysis of multiple factors. Int J Infect Dis 108:57–62.
133. Ozgocer T, Dagli ŞN, Ceylan MR, Disli F, Ucar C, Yildiz S. 2022. Analysis of long-term antibody response in COVID-19 patients by symptoms grade, gender, age, BMI, and medication. J Med Virol 94:1412–1418.
134. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. 2020. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. Nat Commun 11:6317.
135. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, Agudelo M, Barnes CO, Gazumyan A, Finkin S, Hägglöf T, Oliveira TY, Viant C, Hurley A, Hoffmann H-H, Millard KG, Kost RG, Cipolla M, Gordon K, Bianchini F, Chen ST, Ramos V, Patel R, Dizon J, Shimeliovich I, Mendoza P, Hartweger H, Nogueira L, Pack M, Horowitz J, Schmidt F, Weisblum Y, Michailidis E, Ashbrook AW, Waltari E, Pak JE, Huey-Tubman KE, Koranda N, Hoffman PR, West AP, Rice CM, Hatziioannou T, Bjorkman PJ, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC. 2020. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Convalescent Individuals. Nature 584:437–442.
136. Tian R, Wu W, Wang C, Pang H, Zhang Z, Xu H, Luo Q, Gao P, Shi J, Li W, Qian H, Guo F, Li T, Liu Z, Wang J, Zhou X, Qin Y, Yan X, Zhang S. 2020. Clinical characteristics and survival analysis in critical and non-critical patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective case control study. 1. Sci Rep 10:17524.
137. Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, Hu G, Wang Z, Zheng F, Wang L. 2020. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. J Med Virol 92:2050–2054.
138. Jespersen S, Mikkelsen S, Greve T, Kaspersen KA, Tolstrup M, Boldsen JK, Redder JD, Nielsen K, Abildgaard AM, Kolstad HA, Østergaard L, Thomsen MK, Møller HJ, Erikstrup C. 2021. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Seroprevalence Survey Among 17 971 Healthcare and Administrative Personnel at Hospitals, Prehospital Services, and Specialist Practitioners in the Central Denmark Region. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 73:e2853–e2860.
139. Mansour M, Leven E, Muellers K, Stone K, Mendu DR, Wajnberg A. 2020. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies Among Healthcare Workers at a Tertiary Academic Hospital in New York City. J Gen Intern Med 35:2485–2486.
140. Xu X, Sun J, Nie S, Li H, Kong Y, Liang M, Hou J, Huang X, Li D, Ma T, Peng J, Gao S, Shao Y, Zhu H, Lau JY-N, Wang G, Xie C, Jiang L, Huang A, Yang Z, Zhang K, Hou FF. 2020. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nat Med 1193–1195.
141. Rudberg A-S, Havervall S, Månberg A, Jernbom Falk A, Aguilera K, Ng H, Gabrielsson L, Salomonsson A-C, Hanke L, Murrell B, McInerney G, Olofsson J, Andersson E, Hellström C, Bayati S, Bergström S, Pin E, Sjöberg R, Tegel H, Hedhammar M, Phillipson M, Nilsson P, Hober S, Thålin C. 2020. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. Nat Commun 11:5064.
142. Steensels D, Oris E, Coninx L, Nuyens D, Delforge M-L, Vermeersch P, Heylen L. 2020. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. JAMA 324:195–197.
143. Alpay AS, Erdoğan H, Erdoğan A, Özen N. 2022. HASTANEDE YATARAK TAKİP EDİLEN COVID-19 TANILI HASTALARDA AŞILANMA DURUMU. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Derg https://doi.org/10.46237/amusbfd.1098286.

144. Hasgül B, Karaman S, Çatak Aİ. 2022. COVID-19 Hastalığı Sonrası Aşılanmamış Hastalarda Demografik Özellikler, Antikor Seviyeleri ve Akciğer Tutulumlarının Değerlendirilmesi. 1. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 14:1–9.
145. Mhawish H, Mady A, Alaklobi F, Aletreby W, Asad T, Alodat M, Alharthy A, Abdulrahman B, Almahwi S, Memish ZA. 2021. Comparison of severity of immunized versus non-immunized COVID-19 patients admitted to ICU: A prospective observational study. Ann Med Surg 71:102951.
146. Rzymski P, Pazgan-Simon M, Simon K, Łapiński T, Zarębska-Michaluk D, Szczepańska B, Chojnicki M, Mozer-Lisewska I, Flisiak R. 2021. Clinical Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Who Received at Least One Dose of COVID-19 Vaccine. Vaccines 9:781.
147. Ersöz ABU, Danışmanı T, Koç DMM. COVID-19 TANILI OLGULARDA IG G ANTİKOR YANITININ TAKİBİ.
148. Asif S, Frithiof R, Lipcsey M, Kristensen B, Alving K, Hultström M. 2020. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response is associated with mortality in a Swedish cohort of COVID-19 patients in critical care. Crit Care 24:639.
149. Fourati S, Hue S, Pawlotsky J-M, Mekontso-Dessap A, de Prost N. 2020. SARS-CoV-2 viral loads and serum IgA/IgG immune responses in critically ill COVID-19 patients. Intensive Care Med 46:1781–1783.
150. Lafon E, Diem G, Witting C, Zaderer V, Bellmann-Weiler RM, Reindl M, Bauer A, Griesmacher A, Fux V, Hoermann G, Miller C, Zabernigg A, Wöll E, Wilflingseder D, Lass-Flörl C, Posch W. 2021. Potent SARS-CoV-2-Specific T Cell Immunity and Low Anaphylatoxin Levels Correlate With Mild Disease Progression in COVID-19 Patients. Front Immunol 12:684014.
151. Martin-Vicente M, Almansa R, Martínez I, Tedim AP, Bustamante E, Tamayo L, Aldecoa C, Gómez JM, Renedo G, Berezo JÁ, Cedeño JA, Mamolar N, García Olivares P, Herrán-Monge R, Cicuendez R, Enríquez P, Ortega A, Jorge N, Doncel C, de la Fuente A, Bustamante-Munguira J, Muñoz-Gómez MJ, González-Rivera M, Puertas C, Más V, Vázquez M, Pérez-García F, Rico-Feijoo J, Martín S, Motos A, Fernandez-Barat L, Eiros JM, Dominguez-Gil M, Ferrer R, Barbé F, Trapiello W, Kelvin DJ, Bermejo-Martin JF, Resino S, Torres A. 2022. Low anti-SARS-CoV-2 S antibody levels predict increased mortality and dissemination of viral components in the blood of critical COVID-19 patients. J Intern Med 291:232–240.
152. Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, Peng P, Liu X, Chen Z, Huang H, Zhang F, Luo W, Niu X, Hu P, Wang L, Peng H, Huang Z, Feng L, Li F, Zhang F, Li F, Zhong N, Chen L. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect 9:940–948.
153. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, Ferbas KG, Tobin NH, Aldrovandi GM, Yang OO. 2020. Rapid Decay of Anti–SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. N Engl J Med 383:1085–1087.
154. Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, He X, Qian C, Sun Q, Hu Q, Liu H, Ye S, Xiang X, Zhou Y, Zhang W, Guo Y, Wang X-H, He W, Wan X, Sun F, Wei Q, Chen C, Pan G, Xia J, Mao Q, Chen Y, Deng G. 2020. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS).
155. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, Hu J-L, Xu W, Zhang Y, Lv F-J, Su K, Zhang F, Gong J, Wu B, Liu X-M, Li J-J, Qiu J-F, Chen J, Huang A-L. 2020. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. 8. Nat Med 26:1200–1204.
156. Röltgen K, Powell AE, Wirz OF, Stevens BA, Hogan CA, Najeeb J, Hunter M, Wang H, Sahoo MK, Huang C, Yamamoto F, Manohar M, Manalac J, Otrelo-Cardoso AR, Pham TD, Rustagi A, Rogers AJ, Shah NH, Blish CA, Cochran JR, Jardetzky TS, Zehnder JL, Wang TT, Narasimhan B, Gombar S, Tibshirani R, Nadeau KC, Kim PS, Pinsky BA, Boyd SD. 2020. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. Sci Immunol 5:eabe0240.
157. Petersen LR, Sami S, Vuong N, Pathela P, Weiss D, Morgenthau BM, Henseler RA, Daskalakis DC, Atas J, Patel A, Lukacs S, Mackey L, Grohskopf LA, Thornburg N, Akinbami LJ. 2021. Lack of Antibodies to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Large Cohort of Previously Infected Persons. Clin Infect Dis 73:e3066–e3073.
158. Ren L, Zhang L, Chang D, Wang J, Hu Y, Chen H, Guo L, Wu C, Wang C, Wang Y, Wang Y, Wang G, Yang S, Dela Cruz CS, Sharma L, Wang L, Zhang D, Wang J. 2020. The kinetics of humoral response and its relationship with the disease severity in COVID-19. Commun Biol 3:780.
159. Chen W, Zhang J, Qin X, Wang W, Xu M, Wang L-F, Xu C, Tang S, Liu P, Zhang L, Liu X, Zhang Y, Yi C, Hu Z, Yi Y. 2020. SARS-CoV-2 neutralizing antibody levels are correlated with severity of COVID-19 pneumonia. Biomed Pharmacother 130:110629.

160. Hu Z, Lv Y, Xu C, Sun W, Chen W, Peng Z, Chen C, Cui X, Jiao D, Cheng C, Chi Y, Wei H, Hu C, Zeng Y, Zhang X, Yi Y. 2020. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression. Front Public Health 8.
161. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 8:420–422.
162. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, Raeber ME, Adamo S, Weigang S, Emmenegger M, Hasler S, Bosshard PP, De Cecco E, Bächli E, Rudiger A, Stüssi-Helbling M, Huber LC, Zinkernagel AS, Schaer DJ, Aguzzi A, Kochs G, Held U, Probst-Müller E, Rampini SK, Boyman O. 2021. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. J Allergy Clin Immunol 147:545-557.e9.
163. Hiki M, Tabe Y, Ai T, Matsue Y, Harada N, Sugimoto K, Matsushita Y, Matsushita M, Wakita M, Misawa S, Idei M, Miida T, Tamura N, Takahashi K, Naito T. 2021. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Japanese COVID-19 patients. PloS One 16:e0249449.
164. Yu KKQ, Fischinger S, Smith MT, Atyeo C, Cizmeci D, Wolf CR, Layton ED, Logue JK, Aguilar MS, Shuey K, Loos C, Yu J, Franko N, Choi RY, Wald A, Barouch DH, Koelle DM, Lauffenburger D, Chu HY, Alter G, Seshadri C. Comorbid illnesses are associated with altered adaptive immune responses to SARS-CoV-2. JCI Insight 6:e146242.
165. Zhou W, Xu X, Chang Z, Wang H, Zhong X, Tong X, Liu T, Li Y. 2021. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. J Med Virol 93:924–933.
166. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, Mandelboim M, Levin EG, Rubin C, Indenbaum V, Tal I, Zavitan M, Zuckerman N, Bar-Chaim A, Kreiss Y, Regev-Yochay G. 2021. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. N Engl J Med 385:1474–1484.
167. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. 2020. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect 81:e16–e25.
168. Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y, Honda Y, Zhao D, Dowdy D, Mok Y, Ishigami J, Appel LJ. The Relationship of COVID-19 Severity with Cardiovascular Disease and Its Traditional Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Glob Heart 15:64.
169. Akter A, Ahmed T, Tauheed I, Akhtar M, Rahman SIA, Khaton F, Ahmmed F, Ferdous J, Afrad MH, Kawser Z, Hossain M, Khondaker R, Hasnat MA, Sumon MA, Rashed A, Ghosh S, Calderwood SB, Charles RC, Ryan ET, Khatri P, Maecker HT, Obermoser G, Pulendran B, Clemens JD, Banu S, Shirin T, LaRocque RC, Harris JB, Bhuiyan TR, Chowdhury F, Qadri F. 2022. Disease characteristics and serological responses in patients with differing severity of COVID-19 infection: A longitudinal cohort study in Dhaka, Bangladesh. PLoS Negl Trop Dis 16:e0010102.
170. Alibolandi Z, Ostadian A, Sayyah S, Haddad Kashani H, Ehteram H, Banafshe HR, Hajijafari M, Sepehrnejad M, Riahi Kashani N, Azadchehr M-J, Nikzad H, Seyed Hosseini E. 2022. The correlation between IgM and IgG antibodies with blood profile in patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. Clin Mol Allergy CMA 20:15.
171. Yousefi Z, Taheri N, Dargahi M, Chaman R, Binesh E, Emamian MH, Jafari R. 2022. Long-Term Persistence of Anti-SARS-COV-2 IgG Antibodies. Curr Microbiol 79:96.
172. Gozalbo-Rovira R, Gimenez E, Latorre V, Francés-Gómez C, Albert E, Buesa J, Marina A, Blasco ML, Signes-Costa J, Rodríguez-Díaz J, Geller R, Navarro D. 2020. SARS-CoV-2 antibodies, serum inflammatory biomarkers and clinical severity of hospitalized COVID-19 patients. J Clin Virol 131:104611.
173. Longchamp A, Longchamp J, Croxatto A, Greub G, Sanchez B, Delaloye J, Whiting L, Jeanneret S, Coste AT, Dumoulin A, Emonet S, Friolet R, on behalf of the Study Group. 2020. Serum antibody response in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med 46:1921–1923.
174. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, Akdis CA, Gao Y-D. 2020. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 75:1730–1741.
175. Page EM, Ariëns RAS. 2021. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. Thromb Res 200:1–8.
176. Li T, Lu H, Zhang W. 2020. Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect 9:687–690.
177. Agbuduwe C, Basu S. 2020. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. Eur J Haematol 105:540–546.
178. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. 2020. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). Platelets 31:627–632.

179. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P. 2020. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thromb Haemost 120:998–1000.
180. Watanabe W, Sudo K, Asawa S, Konno K, Yokota T, Shigeta S. 1995. Use of lactate dehydrogenase to evaluate the anti-viral activity against influenza A virus. J Virol Methods 51:185–191.
181. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, Lippi G. 2020. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. Am J Emerg Med 38:1722–1726.
182. Szarpak L, Ruetzler K, Safiejko K, Hampel M, Pruc M, Kanczuga - Koda L, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ. 2021. Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. Am J Emerg Med 45:638–639.
183. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, Wang Q, Miao H. 2020. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. 1. Signal Transduct Target Ther 5:1–3.
184. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. 2020. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. 1. Int J Oral Sci 12:1–5.
185. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, Ozbay BO, Gok G, Turan IO, Yilmaz G, Gonen CC, Yilmaz FM. 2020. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. Int Immunopharmacol 88:106950.
186. Lippi G, Plebani M, Henry BM. 2020. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta 506:145–148.
187. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, Long D, Yu L. 2020. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. Platelets 31:490–496.
188. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, Yang M. 2020. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. Thromb Res 193:110–115.
189. Qin S, Jiang Y, Wei X, Liu X, Guan J, Chen Y, Lu H, Qian J, Wang Z, Lin X. 2021. Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients. Hum Immunol 82:170–176.
190. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, Lou J, Liu Z. 2020. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med CCLM 58:1365–1371.
191. Peng J, Qi D, Yuan G, Deng X, Mei Y, Feng L, Wang D. 2020. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. J Clin Lab Anal 34:e23475.
192. Santotoribio JD. 2020. Evaluation of Routine Blood Tests for Diagnosis of Suspected Coronavirus Disease 2019. Clin Lab 66.
193. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian D-S. 2020. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am ciaa248.
194. Rutledge AC, Choi Y-H, Karp I, Bhayana V, Stevic I. 2021. Biochemistry tests in hospitalized COVID-19 patients: Experience from a Canadian tertiary care centre. Clin Biochem 95:41–48.
195. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet Lond Engl 395:1033–1034.
196. Ben Jemaa A, Salhi N, Ben Othmen M, Ben Ali H, Guissouma J, Ghadhoune H, Oueslati R, Dhaouadi H. 2022. Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CLR ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with COVID-19. Int Immunopharmacol 109:108781.
197. Regolo M, Vaccaro M, Sorce A, Stancanelli B, Colaci M, Natoli G, Russo M, Alessandria I, Motta M, Santangelo N, Fiorito L, Giarrusso O, Giangreco F, Arena A, Noto P, Ciampi C, Carpinteri G, Malatino L. 2022. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Is a Promising Predictor of Mortality and Admission to Intensive Care Unit of COVID-19 Patients. 8. J Clin Med 11:2235.
198. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, Safdar MF. 2021. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. Pak J Med Sci 37:1435–1439.
199. Tripathy R, Panda AK, Das BK. 2015. Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE. Lupus 24:82–89.
200. Ünver-Ulusoy T, Demirköse M, Bilek HCB. 2021. Diagnostic Utility and Prognostic Value of Basic Laboratory Parameters in COVID-19. Klimik DergisiKlimik J 34:178–181.
201. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. 2020. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Diseas https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18079/v1.

EK

EK-1.Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.07.2021-3469

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi : 09.07.2021
Toplantı Sayısı : 2021/24
Karar Sayısı : 24/25

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunulan, Prof. Dr. Kadriye KART YAŞAR'ın sorumlu araştırmacı, Öğr. Gör. Ruveyda ALACAHAN'ın yardımcı araştırmacı olduğu 21/515 kayıt numaralı ***"Covid-19'da Aşı ve Hastalık Sonrası Oluşan Nötralizan Antikorların Hastalığın Süresi ve Şiddeti Açısından Prediktif Değeri"*** başlıklı proje önerisi kurulumuzun 09.07.2021 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.

Aslı Gibidir
e-imzalıdır
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Başkan

Prof. Dr. Günseli GÜVEN POLAT
Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Papatya KELEŞ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Banu BAYRAM
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Semra AÇIKSÖZ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Eray Metin GÜLER
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Enes AKYÜZ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Şükran ÖZDATLI KURTULUŞ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Merve KOLCU
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Erhan ALABAY
Etik Kurul Üyesi

25.07.2021 Araştırma Görevlisi

Arş.Gör. Ronayı COŞKUN