

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 TANISI ALMIŞ HASTALARDA BAĞIŞIKLIĞI
BASKILAYAN DURUMLARIN UZAMIŞ PCR POZİTİFLİĞİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. FUNDA DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GÜLENDAM BOZDAYI

ANKARA
ŞUBAT 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 TANISI ALMIŞ HASTALARDA BAĞIŞIKLIĞI
BASKILAYAN DURUMLARIN UZAMIŞ PCR
POZİTİFLİĞİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. FUNDA DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GÜLENDAM BOZDAYI

ANKARA
ŞUBAT 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüs Salgınlarının Tarihçesi	3
2.2. Virolojik Özellikler	5
2.2.1. Taksonomi	5
2.2.2. Genomik yapı	6
2.2.3. Yapısal ve yapısal olmayan proteinler.....	7
2.2.3.1. Yapısal proteinler	7
2.2.3.2. Yapısal olmayan proteinler	9
2.2.4. SARS-CoV-2 varyantları.....	10
2.3. COVID-19 Epidemiyoloji	14
2.4. Patogenez	16
2.4.1. Hücreye bağlanma ve giriş	16
2.4.2. Genom replikasyon ve transkripsiyonu	17
2.4.3. COVID-19 immünopatogenezi.....	20
2.5. COVID-19 Semptomları ve Klinik Özellikleri	24

2.5.1. Virüs kültürü.....	28
2.5.2. Moleküler yöntemler	29
2.5.2.1. Nükleik asit amplifikasyon testleri.....	29
2.5.2.1.1. RT-PCR yöntemi	30
2.5.2.1.2. İzotermal nükleik asit amplifikasyon yöntemi	34
2.5.2.2. Sekans analizi	34
2.5.3. Serolojik yöntemler	35
2.5.3.1. Antijen saptayan tanı testleri	36
2.5.3.2. Antikor saptayan tanı testleri.....	37
2.6. COVID-19 Tedavisi	39
2.7. COVID-19 Korunma Önlemleri.....	40
2.8. COVID-19 Aşıları	40
2.8.1. Canlı attenuue (zayıflatılmış) virüs aşıları.....	41
2.8.2. İnaktif aşılar	42
2.8.3. Vektör aşıları	42
2.8.4. Virüs benzeri partikül aşıları	43
2.8.5. Protein subunit aşıları	43
2.8.6. Nükleik asit aşıları	44
2.9. COVID-19’da Uzamış Pozitiflik.....	45
2.10. Bağışıklığı Baskılayan Hematolojik Hastalıklar	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Örneklerin Toplanması.....	47
3.2. Kullanılan Test Kiti, Malzemeler ve Cihaz.....	47

3.3. Örneklerden Nükleik Asit İzolasyonu	48
3.4. Amplifikasyon ve Görüntüleme	48
3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	50
3.6. Hastane Bilgi Sisteminden Veri Analizi	51
3.7. İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ	80
7. KAYNAKLAR.....	82
8. ÖZET.....	97
9. SUMMARY	99
10. ÖZGEÇMİŞ.....	101

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde ve bu tezi hazırlamamda ilgi ve desteğini çokça hissettiğim, bilgi ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Gülendam BOZDAYI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimleri ve bilgi birikimleri ile her daim bana yol gösteren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kayhan Çağlar'a ve kıymetli hocamız Prof. Dr. Işıl Fidan'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Kenan YÜCE, Selin YİĞİT ve teknisyen arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi iletiyorum. Huzurlu, saygılı, sevecen ve destekleyici bir çalışma ortamı kurduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma da uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmalarımda olan yardım ve katkılarından dolayı çok teşekkür ediyorum.

Son olarak hayatımdaki en büyük şansım ve destekçim olan eşim Rüştü Süleyman DEMİR'e ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatımın her döneminde beni destekleyen ve sevgileriyle her zaman yanımda olan canım annem Melek EŞCAN'a, babam Ömer EŞCAN'a ve abim Hasan EŞCAN'a en içten sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

KISALTMALAR

ABHL	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
ACE-2	Angiotensin-Converting Enzyme-2 (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2)
AML	Akut Myeloid Lösemi
ALL	Akut Lenfositik Lösemi
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)
cDNA	Complementer Deoksiribonucleic Acid (Tamamlayıcı Deoksiribo Nükleik Asit)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CCL5	Chemokine (C-C) Ligand-5 (Kemokin Ligand-5)
CLIA	Chemiluminescence Immunoassay (Kemilüminesan İmmünoanaliz)
Ct	Cycle Treshold (Döngü Eşik Değeri)
CoV	Coronaviruses (Koronavirüs)
COVID-19	Coronavirus Disease-2019 (Koronavirüs Hastalığı-2019)
CXCL8	Chemokine (C-X-C motif) Ligand-8 (Kemokin Ligand-8)
DBBL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DPP4	Dipeptidyl Peptidase 4 (Dipeptidil Peptidaz 4)

DMV	Double Membrane Vesicle (Çift Membranlı Vezikül)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağımlı İmmünosorbent Deneyi)
EMBL-EBI	The European Molecular Biology Laboratory-The European Bioinformatics Institute (Avrupa Moleküler Biyoloji Laboratuvarı- Avrupa Biyoinformatik Enstitüsü)
FL	Foliküler Lenfoma
GISAID	Global Initiative on Sharing Avian Influenza Database (Kuş Gribi Verilerinin Paylaşılmasına İlişkin Küresel Girişim)
HCoV	Human Coronaviruses (İnsan Koronavirüsü)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
IFN-γ	İnterferon gama
IL	İnterlökin
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KMML	Kronik Myelomonositik Lösemi
KML	Kronik Myeloid Lösemi
LFA	Lateral Flow Assay (Yanal Akış Yöntemi)
LBL	Lenfoblastik Lenfoma
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (Mukoza İlişkili Lenfoid Doku)
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü)
MDS	Miyelodisplastik Sendrom

MIP-1α	Macrophage Inflammatory Protein-1alpha (Makrofaj İnflamatuar Protein-1alfa)
MHL	Mantle Hücreli Lenfoma
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test (Nükleik Asit Amplifikasyon Testi)
NASBA	Nucleic Acid Sequence Based Amplification (Nükleik Asit Sekans Bazlı Amplifikasyon)
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NSP	Non Structural Protein (Yapısal Olmayan Protein)
ORF	Open Reading Frame (Açık Okuma Bölgesi)
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern (Patojenle İlişkili Moleküler Kalıp)
PRR	Pattern Recognition Receptor (Patern Tanıma Reseptörü)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonükleik Asit)
RBD	Receptor-Binding Domain (Reseptör Bağlama Bölgesi)
RdRp	RNA-Dependent RNA Polymerase (RNA Bağımlı RNA Polimeraz)
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
RPA	Recombinase Polymerase Amplification (Rekombinaz Polimeraz Amplifikasyonu)
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs)

SDA	Strand Displacement Assay (Zincir- Yer Değiştirme Amplifikasyonu)
sgRNA	Subgenomic RNA (Subgenomik RNA)
TLR	Toll Like Receptor (Toll Benzeri Reseptör)
TMPRSS2	Transmembrane Serine Protease 2 (Transmembran Proteaz Serin 2)
TNF-β	Tumor Necrosis Factor Beta (Tümör Nekrozis Faktör Beta)
vNAT	Viral Nükleik Asit Tamponu
VOC	Variant of Concern (Endişe Verici Varyantlar)
VOI	Variant of Interest (Dikkate Alınması Gereken Varyantlar)
VUM	Variants under Monitoring (İzlem Altındaki Varyantlar)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yapısal olmayan proteinler ve görevleri	10
Tablo 2. DSÖ'nün 30 Mart 2023 itibariyle güncellediği verilere göre şu anda izlem altındaki varyantlar.....	12
Tablo 3. DSÖ'nün 30 Mart 2023'te yaptığı varyant güncellemesi ile SAR-CoV-2 VOI varyantı olarak kabul edilen varyantlar.....	13
Tablo 4. Amplifikasyon protokolü	49
Tablo 5. PCR Protokolü	50
Tablo 6. Hastaların semptom durumuna göre viral yük değerlerinin dağılımı	62
Tablo 7. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yaş, Cinsiyet, Tanı, SARS-CoV-2 PCR Pozitiflik Süresi, Hematolojik Tanı Süresi, Semptom Durumu, Kök Hücre Nakli ve Kemoterapi Öyküsü ve Ct değerlerinin Dağılımı ..	63
Tablo 8. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların SARS-CoV-2 PCR Pozitiflik Süresine Göre Yaş, Cinsiyet, Semptom, Tanı Süreleri, Kök Hücre Nakli ve Kemoterapi Öyküsünün Değerlendirilmesi	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması	6
Şekil 2. SARS-CoV-2'nin genomik organizasyonu	7
Şekil 3. COVID-19 pandemisinin zaman çizelgesi.....	15
Şekil 4. SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi.....	17
Şekil 5. SARS-CoV-2'nin hücreye girişi ve replikasyon döngüsü	20
Şekil 6. SARS-CoV-2 sitokin fırtınasının patogenezi.....	23
Şekil 7. SARS-CoV-2 sitokin fırtınasının immunopatolojik mekanizması	23
Şekil 8. SARS-CoV-2 teması sonrası viral RNA, antijen ve antikor seviyelerinin haftalara göre değişimi	28
Şekil 9. COVID-19 aşı türleri ve dünyada kullanılan örnekler	41
Şekil 10. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	53
Şekil 11. Belirlenen yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı	53
Şekil 12. Hastaların tanılarına göre dağılımı	54
Şekil 13. Hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre dağılımı	55
Şekil 14. Hastaların pozitiflik süresine göre yaş gruplarına dağılımları	56
Şekil 15. Hastaların pozitiflik süresine göre cinsiyet dağılımı.....	57
Şekil 16. Hastaların tanı konulduğu süreye göre SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresinin dağılımı	58
Şekil 17. Hastaların semptom durumuna göre SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresinin dağılımı	59

Şekil 18. Hastaların kök hücre nakli olma durumlarına göre uzamış

SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresinin dağılımı 60

Şekil 19. Son 3 ay içerisinde kemoterapi alan veya son 6 ay içerisinde kök

hücre nakli öyküsü olan hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik

süresine göre dağılımı 61



1. GİRİŞ

Koronavirüsler, hayvanlarda ve insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen zarflı, tek sarmallı RNA virüsleridir (1). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkan ve hızla dünyaya yayılan yeni bir beta koronavirüstür (2). SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) son derece bulaşıcı olup küresel halk sağlığı açısından olağanüstü bir tehdit oluşturmaktadır (1). Virüsün dünya genelinde tüm ülkelerde hızla görülmesi, COVID-19'un 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmesiyle sonuçlanmıştır (3). Viral RNA'nın gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tespiti, COVID-19 teşhisi için altın standarttır ve bu test, hastaların izolasyon süresinin belirlenmesinde yol göstericidir (4).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, bağışıklığı baskılanmış hasta grubunda genel popülasyona göre daha şiddetli klinik seyir göstermekte ve mortalitesi daha yüksek olmaktadır. Humoral ve hücrel bağışıklık sisteminin hem hastalığa bağlı olarak hem de verilen tedavilere bağlı olarak ciddi şekilde baskılandığı hematolojik maligniteli hastalarda COVID-19 prognozu kötü seyretmektedir (5). Ayrıca yapılan çalışmalarda hematolojik malignitesi olan COVID-19 hastalarında daha uzun süre virüs pozitifliği gösterilmiştir (6, 7). Bu hastalarda uzun süreli enfeksiyonun olumsuz etkilerine ek olarak, kronik hastalıklarına yönelik tedavilerin başlatılmasında veya ara verilen tedavilerin devam edilmesinde gecikmeler yaşanmaktadır (8).

Birçok insanın ölümüne sebep olan SARS-CoV-2'nin viral saçılma süresi ve bireylerin bulaşıcı kaldığı süre, COVID-19'un yayılımı ve kontrolü için önemli etkilere sahiptir. Bağışıklığı baskılanmış bireyler influenza ve norovirüs gibi virüsleri bağışıklığı yeterli kişilere göre daha uzun süre yayar; bununla birlikte, immünsupresyonun SARS-CoV-2 kültürü veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği süresi üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir (9). Bu nedenle, bağışıklığı baskılanmış hastalarda uzayan PCR pozitifliğinin daha iyi anlaşılması hem terapötik açıdan hem de halk sağlığı açısından çok önemlidir (10). Çalışmamızın amacı bağışıklık sistemi baskılanmış hematolojik malignitesi olan ve uzun süreli SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunan hastaların tanısı, klinik özellikleri, aldıkları tedaviler, risk faktörleri ve SARS-CoV-2 viral yüklerini inceleyip bu faktörlerin uzayan pozitifliğe etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüs Salgınlarının Tarihçesi

Koronavirüsler yaygın olarak insanlar, kuşlar ve diğer memelilerde etken olup solunum, nörolojik, enterik ve hepatik sistem hastalıklarına neden olmaktadır (11). Keşfedilen ilk koronavirüs olan Enfeksiyöz Bronşit Virüsü 1931'de kuşlardan izole edilmiştir. İlk insan koronavirüsleri (HCoV) olan HCoV-229E ve HCoV-OC43 ise 1966 ve 1967'de keşfedilmiştir (12). Yeni keşfedilen her iki virüsün de insan embriyosu nazal veya trakeal epitel organ kültürlerinde çoğaldığı bulunmuş ve virüs parçacıklarını görselleştirmek için elektron mikroskobu yapıldığında, OC43 ve 229E virüs parçacıklarının benzer morfolojiye sahip olduğu, her ikisinin de yüzey çıkıntıları olan zar kaplamaları içerdiği ve boyutlarının 80 ile 150 nm arasında değiştiği tespit edilmiştir. Daha ileri çalışmalar, bu virüslerin morfolojik olarak fare hepatit virüsü ve enfeksiyöz bronşit virüsüne benzer olduğunu göstermiştir. Bu keşifler, koronavirüs adlı yeni bir virüs cinsinin tanımlanmasına yol açmıştır (13). Tanımlanan koronavirüslerin sayısı, buzağılar, köpekler, kediler, yarasalar, serçeler, tavşanlar ve hindiler gibi çeşitli hayvan türlerinin virüslerini içerecek şekilde önemli ölçüde artmaya devam etmiştir (14).

Kasım 2002'de, Çin'in Guangdong Eyaletinde etiyojisi bilinmeyen, yaşamı tehdit eden solunum yolu hastalığı vakaları ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar tarafından bu vakaların etkeni olarak yüksek derecede patojenik yeni bir HCoV tanımlanmış ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Korona Virüsü (SARS-CoV) olarak adlandırılmıştır (13). SARS-CoV nedeniyle 8096 vaka ve 774 ölüm

görülmüş olup bu virüs için %9,6'lık ölüm oranı tespit edilmiştir. Genom sekansına göre SARS-CoV için misk kedileri ara konak, yarasalar doğal konak olarak kabul edilmiştir (14). Sırasıyla 2004 ve 2005'te, HCoV-NL3 ve HCoV-HKU1 olmak üzere iki yeni HCoV daha tanımlanmış ve soğuk algınlığına neden olan ajanlar oldukları bulunmuştur (13). HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63 genellikle soğuk algınlığına benzer enfeksiyonlara neden olurken; bebeklerde ve yaşlı popülasyonda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (11) .

Suudi Arabistan'da 2012 yılında akut pnömoni ve böbrek yetmezliği gelişen 60 yaşındaki bir hastanın akciğerinden yeni bir HCoV izole edilmiştir ve bu virüs Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirüs (MERS-CoV) olarak adlandırılmıştır (15). Orta Doğu, Afrika ve Güney Asya başta olmak üzere 27 ülkede toplam 2574 MERS-CoV enfeksiyonu rapor edilmiş, 850'den fazla ölüm gerçekleşmiş ve ölüm oranı yaklaşık %35 olarak tespit edilmiştir (13). MERS-CoV'lerin ana konakçı olan yarasalardan tek hörgüçlü develere ve son olarak da insanlara bulaştığı bildirilmiştir (14).

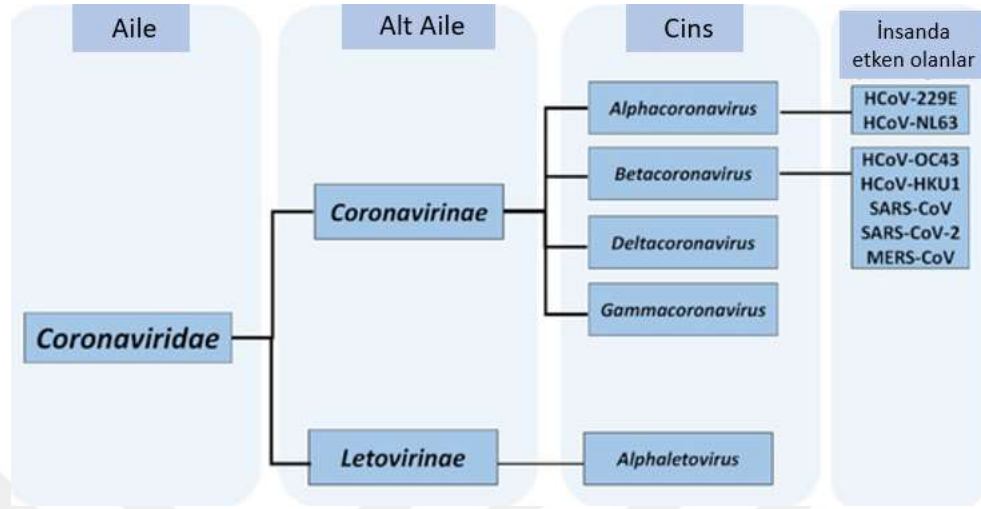
Aralık 2019'da Çin'den başlayarak çok kısa bir süre içerisinde tüm dünyaya yayılan pnömoni vakaları bildirilmiştir (11). Bu pnömoniye neden olan etken SARS-CoV-2 ve sebep olduğu hastalık ise COVID-19 olarak isimlendirilmiştir (16, 17).

2.2. Virolojik Özellikler

2.2.1. Taksonomi

Koronavirüsler zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli, yaklaşık 26-32 kb boyutunda segmentsiz RNA (Ribonükleik Asit) genomu içeren virüslerdir (14). Elektron mikroskobu altında taç benzeri morfolojileri nedeniyle koronavirüsler olarak adlandırılmıştır (18).

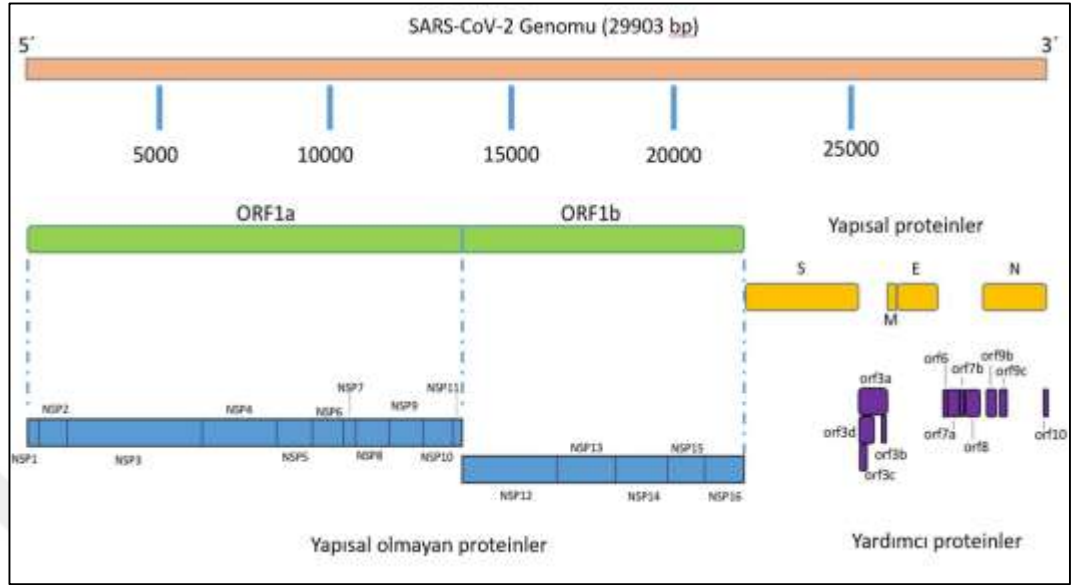
Koronavirüsler, *Nidovirales* takımı içinde *Coronaviridae* familyasına ait en büyük virüs gruplarından biridir. *Coronaviridae*; *Letovirinae* ve *Orthocoronavirinae* olmak üzere iki alt aileye ayrılmaktadır. *Orthocoronaviridae* filogenetik analiz ve genom yapısına göre dört cins halinde sınıflandırılmaktadır: Alphacoronavirus (α CoV), Betacoronavirus (β CoV), Gammacoronavirus (γ CoV) ve Deltacoronavirus (δ CoV) (14). Bu dört cins arasında α ve β -CoV'ler yalnızca memelileri enfekte etmektedir ve genellikle insanlarda solunum yolu hastalığına neden olurken hayvanlarda gastroenterite yol açmaktadır. Diğer iki alt grup olan γ ve δ -CoV'ler, kuşları ve memelileri enfekte etmektedir. İnsanları enfekte eden yedi HCoV'den HCoV-229E ve HCoV-NL63, α -CoV'lerdir; HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 ise β -CoV'lerdir (11). İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması şekil 1'de gösterilmektedir (19).



Şekil 1. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması

2.2.2. Genomik yapı

Koronavirüsler, yaklaşık 30 kb boyutunda, pozitif polariteli RNA genomu içermektedir. Genomun 3' ucunda poli (A) kuyruğu, 5' ucunda ise bir başlık yapısı bulunmaktadır (20). SARS-CoV-2 genomu, 5' ve 3' uçlarında translasyona uğramamış iki bölge (UTR'ler) ve 27 proteini kodlayan 11 açık okuma bölgesinden (ORF-open reading frame) oluşmaktadır (14). ORF1a ve ORF1b genomun 5' ucunda bulunan ve üçte ikisini oluşturan iki büyük açık okuma bölgesidir. Bu iki bölgeden, 16 yapısal olmayan protein (NSP-Non-structural protein) kodlanmaktadır (12). SARS-CoV-2 genomunun üçte birini oluşturan diğer ORF'ler ise dört ana yapısal protein olan yüzey dikensi (S) glikoproteinleri, zarf (E) proteini, membran/matriks (M) glikoproteini, nükleokapsid (N) fosfoproteini ve viral replikasyona katılmayan işlevi bilinmeyen yardımcı proteinleri kodlamaktadır (21). SARS-CoV-2'nin genomik organizasyonu şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2. SARS-CoV-2'nin genomik organizasyonu

2.2.3. Yapısal ve yapısal olmayan proteinler

SARS-CoV-2'nin dört yapısal proteini ve on altı yapısal olmayan proteini bulunmaktadır. Yapısal proteinler; yüzey dikensi (S) glikoproteinleri, zarf (E) proteini, membran/matriks (M) glikoproteini ve nükleokapsid (N) fosfoproteinidir (22).

2.2.3.1. Yapısal proteinler

1) Yüzey Dikensi (Spike-S) Proteini

S glikoproteini, reseptör bağlanması ve ardından virüsün konakçı hücrelere girişi için gerekli olan bir transmembran glikoproteindir. S proteini, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birim içermektedir. Reseptör bağlama bölgesi (RBD) sahip S1 alt birimi, SARS-CoV ve SARS-CoV-2' de konak hücre reseptörü Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE-2) reseptörü ile birleşirken, MERS-CoV'de konak

hücrelerde dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörü ile birleşmektedir. S2 alt birimi ise virüs ve konakçı hücre zarları arasındaki füzyona aracılık etmektedir (11). S proteini, reseptör tanıma, virüs bağlanması ve konakçı hücreye girişte yer aldığı için virüse karşı aşılarda ve terapötiklerin geliştirilmesinde en önemli hedef bölgesi olmuştur (23).

2) Zarf (Envelope-E) Proteini

E proteini, virüs partiküllerinin bir araya getirilmesine ve salınmasına yardımcı olan en küçük transmembran yapısal proteindir (20, 24). Virüs yüzeyinde iyon kanalları oluşturmaktadır (25). Virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında görev almaktadır. Virüste E proteini yokluğunda konakta viral yükün daha düşük olduğu tespit edilmiştir (26).

3) Nükleokapsid (N) Proteini

N proteini viral RNA genomunu koruyan ve onu bir ribonükleoprotein kompleksi halinde paketleyen çok önemli bir proteindir (27). Viral RNA replikasyonu ve transkripsiyonunda, enfekte hücre metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır. RNA'nın virüs içinde stabil kalmasına yardımcı olmaktadır (25). N proteini enfeksiyon sırasında bol miktarda üretilmektedir ve oldukça immünojeniktir, dolayısıyla aşı gelişimi için güçlü bir hedeftir (24).

4) Membran (M) Proteini

M proteini virüs partiküllerinde en fazla bulunan proteindir. Viral enfeksiyon sırasında, S proteinine ve konakçı yüzey reseptörlerine bağlandığı düşünülmektedir. Genomik RNA'nın viral partiküller halinde replikasyonun ve

paketlenmesinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (25). N proteini ile birlikte virüs oluşumu ve salınımında çok önemlidir. Üç adet transmembran bölümü vardır ve virionları şekillendirip, nükleokapsite bağlanmaktadır. Nükleokapsit proteininin stabilizasyonunu sağlamaktadır. Viral hücre içi dengesinin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (26).

2.2.3.2. Yapısal olmayan proteinler

Yapısal olmayan proteinler virüsün replikasyon, transkripsiyon ve translasyon aşamalarında görev almaktadır (16). Bu proteinlerden NSP 1, konakçı mRNA'nın parçalanmasında görev alırken; NSP 12 RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini, NSP 3 ve NSP 5 ise sırasıyla papain-like proteaz ve main proteaz enzimlerini kodlamaktadır. NSP 4 ve 6 hücrel membranın yeniden düzenlenmesini indüklemektedir (20). NSP 14'ün ekzoribonükleaz aktivitesi bulunmaktadır. Viral RNA sentezinde NSP 7 ve NSP 8 kofaktör olarak görev almaktadır (28). Yapısal olmayan proteinlerin görevleri tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1. Yapısal olmayan proteinler ve görevleri

Yapısal Olmayan Protein (nonstructural protein-nsp)	Görevi
<i>nsp1</i>	Hücrel mRNA degradasyonu, IFN sinyalinin inhibisyonu
<i>nsp2</i>	Bilinmiyor
<i>nsp3</i>	Konağın doğal bağışıklık sisteminin baskılanması, sitokin ekspresyonun artışı
<i>nsp4</i>	Membranda vezikül oluşumu
<i>nsp5</i>	IFN sinyalizasyonunun inhibisyonu
<i>nsp6</i>	Otofagozom büyümesinin sınırlandırılması
<i>nsp7</i>	<i>nsp8</i> ve <i>nsp12</i> ile kofaktör
<i>nsp8</i>	<i>nsp7</i> ve <i>nsp12</i> ile kofaktör
<i>nsp9</i>	Dimerizasyon ve RNA bağlanması
<i>nsp10</i>	<i>nsp14</i> ve <i>nsp16</i> için destek proteini
<i>nsp11</i>	Bilinmiyor
<i>nsp12</i>	RNA bağımlı RNA polimeraz
<i>nsp13</i>	RNA helikaz, 5'trifosfataz
<i>nsp14</i>	Ekzoribonükleaz, N7metiltransferaz
<i>nsp15</i>	Endoribonükleaz
<i>nsp16</i>	2'-O-MTase; MDA5 tanımasından kaçmak, Doğal bağışıklığın olumsuz yönde etkilenmesi

2.2.4. SARS-CoV-2 varyantları

Virüslerin replikasyon sırasında genomunda meydana gelen değişikliklere mutasyon denir. Bir veya daha fazla mutasyona sahip bir virüs, orijinal virüsün "varyantı" olarak adlandırılmaktadır (29).

SARS-CoV-2 diğer tüm virüsler gibi zamanla değişmektedir. Çoğu değişikliğin virüsün özellikleri üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç yoktur. Bununla birlikte; bulaş hızında, hastalık şiddetinde, aşıların, ilaçların, tanı yöntemlerinin etkinliğinde oluşabilecek bazı değişiklikler virüsün özelliklerini etkileyebilmektedir. Küresel halk sağlığı için artan bir risk oluşturan SARS-CoV-2 varyantlarının 2020'nin sonlarında ortaya çıkması, DSÖ'nün küresel izleme ve araştırma için varyantları; dikkate alınması gereken varyantlar (VOI - Variant of

Interest) ve endişe verici varyantlar (VOC -Variants of Concern) olarak tanımlamasına neden olmuştur (30).

Mayıs 2021'den itibaren DSÖ, SARS-CoV-2'nin temel varyantları için Yunan alfabesinin harflerini kullanarak basit, söylemesi kolay isimler kullanılmasını tavsiye etmiştir (31). DSÖ, 15 Mart 2023'te Yunan alfabesi harflerinin yalnızca VOC'lara verileceği, VOI'lere ise yerleşik bilimsel isimlendirme sistemleri kullanılarak (örnek; son VOI için XBB.1.5/23A) isim verileceği kararını yayınlamıştır (32).

Mart 2023'te Dünya Sağlık Örgütü, izlem altındaki varyantlar (VUM - Variants Under Monitoring) , dikkate alınması gereken varyantlar (VOI - Variant of Interest) ve endişe verici varyantlar (VOC -Variants of Concern) için izleme sistemini ve çalışma tanımlarını güncellemiştir (30).

İzlem Altındaki Varyantlar (VUM -Variants Under Monitoring)

Virüsün bazı özelliklerini etkilediği düşünülen genetik değişikliklere sahip SARS-CoV-2 varyantlarıdır. Fenotipik veya epidemiyolojik etkiye dair kanıtlar belirsiz olup yeni kanıtlara kadar gelişmiş izleme ve tekrar değerlendirme gerekmektedir. DSÖ'nün 30 Mart 2023 itibarıyla güncellediği verilere göre şu anda izlem altındaki varyantlar tablo 2'de gösterilmektedir (30).

Tablo 2. DSÖ'nün 30 Mart 2023 itibariyle güncellediği verilere göre şu anda izlem altındaki varyantlar

Pango soyu	Sonraki tür sınıfı	Genetik özellikler	En eski belgelenmiş örnekler	Atama tarihi ve risk değerlendirmeleri
BA.2.75	22D	BA.2 + S:K147E, S:W152R, S:F157L, S:I210V, S:G257S, S:D339H, S:G446S, S:N460K, S:Q493R geri dönüşü	31 Aralık 21	6 Temmuz 22
CH.1.1	22D	BA.2.75 + S:L452R, S:F486S	27 Temmuz 22	8 Şubat 23
BQ.1	22E	BA.5 + S:R346T, S:K444T, S:N460K	2 Temmuz 22	21 Eylül 22
XBB	22F	BA.2 + S:V83A, S:Y144-, S:H146Q, S:Q183E, S:V213E, S:G252V, S:G339H, S:R346T, S:L368I, S:V445P, S:G446S, S:N460K, S:F486S, S:F490S	13 Ağustos 22	12 Ekim 22
XBB.1.16	Atanmadı	BA.2.10.1 ve BA.2.75 alt soylarının rekombinantı, yani BJ1 ve BM.1.1.1 XBB.1 + S:E180V, S:K478R ve S:F486P	23 Ocak 23	22 Mart 23
XBB.1.9.1	Atanmadı	BA.2.10.1 ve BA.2.75 alt soylarının rekombinantı, yani BJ1 ve BM.1.1.1 XBB.1 + S:F486P, (XBB.1.5 ile benzer spike genetik profili)	5 Aralık 22	30 Mart 22
XBF	Atanmadı	BA.5.2.3 ve CJ.1'in rekombinantı (BA.2.75.3 alt dizisi) BA.5 + S:K147E, S:W152R, S:F157L, S:I210V, S:G257S, S:G339H, S:R346T, S:G446S, S:N460K, S:F486P, S:F490S	27 Temmuz 22	8 Şubat 23

Dikkate Alınması Gereken Varyantlar (VOI -Variant of Interest)

Bulaşıcılık, hastalık şiddeti, bağışıklıktan kaçış, tanı ve tedavi etkinliği gibi virüs özelliklerini etkileyen genetik değişikliklere sahip varyantlardır. Zaman içinde artan vaka sayısı ile birden fazla ülkede önemli toplumsal bulaşa sebep olduğu veya küresel halk sağlığı için bir risk oluşturduğu tespit edilmiştir.

DSÖ verilerine göre daha önceden SARS-CoV-2 VOI olarak kabul edilmiş varyantlar: Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa, Lambda ve Mu varyantlarıdır. DSÖ'nün 30 Mart 2023'te yaptığı varyant güncellemesi ile SAR-CoV-2 VOI varyantı olarak kabul edilen varyantlar tablo 3'te gösterilmektedir (30).

Tablo 3. DSÖ'nün 30 Mart 2023'te yaptığı varyant güncellemesi ile SAR-CoV-2 VOI varyantı olarak kabul edilen varyantlar

Pango soyu	Sonraki tür sınıfı	Genetik özellikler	En eski belgelenmiş örnekler	Atama tarihi ve risk değerlendirme
XBB.1.5	23A	BA.2.10.1 ve BA.2.75 alt soyunun rekombinantı, yani BJ1 ve BM.1.1.1, S1'de bir kesme noktası ile. XBB.1 + S:F486P (XBB.1.9.1 ile benzer Spike genetik profili)	5 Ocak 2022	11 Ocak 2023 XBB.1.5 Hızlı Risk Değerlendirmesi, 11 Ocak 2023 XBB.1.5 Güncellenmiş Hızlı Risk Değerlendirmesi, 25 Ocak 2023 XBB.1.5 Güncellenmiş Risk Değerlendirmesi, 24 Şubat 2023

Endişe Verici Varyantlar (VOC -Variants of Concern)

Bulaşıcılık ve hastalık şiddetinde artış ile aşıların etkinliğinin azalması gibi etkilere sebep olabilen, halk sağlığı müdahaleleri gerektirebilen genetik değişikliklere sahip varyantlardır (32). DSÖ verilerine göre daha önceden SARS-CoV-2 VOC olarak kabul edilmiş varyantlar: Alfa, Beta, Gama, Delta, Omicron varyantlarıdır. Önceki sınıflandırmada, Omicron alt soylarının hepsi endişe verici varyant grubuna dahil edilmiştir bu nedenle farklı fenotiplere sahip yeni Omicron alt soylarının ilk Omicron varyantıyla karşılaştırmak için gereken ayrıntılı veri bulunmamaktadır. DSÖ varyant izleme sistemi 15 Mart 2023'ten itibaren Omicron alt soylarının sınıflandırmasını izlem altındaki varyantlar, dikkate alınması gereken varyantlar ve endişe verici varyantlar olarak değerlendirme kararı almıştır.

DSÖ, bu değişikliklerle Omicron varyantının hala halk sağlığı için bir tehdit oluşturduğunu vurgulamaktadır. Mevcut Omicron varyantlarının oluşturduğu tehditlerin yanı sıra yeni gelişen tehditleri daha iyi belirlemek için değişiklikler yapılmıştır (33).

2.3. COVID-19 Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıkmıştır (34). İlk çıkan vakaların çoğunun, suda yaşayan hayvanların ve canlı hayvanların satıldığı Huanan deniz ürünleri toptancı pazarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (35). Yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak, bu hastaların alt solunum yolu örneklerinde bilinmeyen bir betakoronavirüs keşfedilmiş ve virüs 2019-yeni Coronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırılmıştır. Virüsü izole etmek için insan solunum yolu epitel hücreleri kullanılmıştır. Virüs, elektron mikroskobu altında gözlemlendiğinde, Coronaviridae familyasına benzer şekilde karakteristik çıkıntılara sahip olduğu gözlenmiştir (36). Filogenetik olarak, yeni koronavirüsün SARS (~%79 benzerlik) ve MERS (~%50 benzerlik) dahil olmak üzere insanları enfekte eden koronavirüslerden daha çok yarasalardan izole edilen iki koronavirüs suşuna (bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21) ~%88 benzerlik ile daha benzer olduğu bulunmuştur (37). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Coronaviridae çalışma grubu filogeni ve taksonomiye dayalı olarak, 11 Şubat 2020'de virüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırmıştır (38). Dünya Sağlık Örgütü ise ortaya çıkan hastalığa Coronavirüs hastalığı (COVID-19) ismini vermiştir (39).

Aralık 2019'daki ilk vakadan 13 Ocak 2020'de Wuhan dışında yeni vakaların ortaya çıkmasına kadar toplam 41 vaka doğrulanmıştır. Epidemiyolojik analizler, başlangıç aşamasında kişiden kişiye bulaşmanın yakın temas yoluyla gerçekleşebileceğini göstermiştir (35). Çin dışında ilk vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'da görülmüştür (40). Wuhan dışında Pekin şehrinden ve Guangdong Eyaletinden 19 Ocak'ta bildirilen vakalar, virüsün Çin içinde yayıldığını ve teyit edilen toplam vaka sayısının 205'e yükseldiğini göstermiştir (34). Daha sonra Japonya, Güney Kore ve Amerika başta olmak üzere birçok ülkeden vakalar bildirilmeye başlanmıştır. DSÖ, 30 Ocak 2020'de Koronavirüsü Uluslararası Sağlık Acil Durumu olarak ilan etmiştir (40). Ülkemizde ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020'de saptanmıştır. Aynı tarihte DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir (41, 42). COVID-19 pandemisinin zaman çizelgesi şekil 3'te gösterilmektedir (43).



Şekil 3. COVID-19 pandemisinin zaman çizelgesi

Salgının başında hastalığın sadece hayvanlardan insanlara bulaştığı düşünülmüştür. Fakat sonrasında semptomatik insanların yanı sıra asemptomatik taşıyıcılar aracılığıyla da insandan insana bulaştığı gösterilmiştir (44). SARS-CoV-2 enfeksiyonu çoğu solunum yolu virüsü gibi, enfekte bir kişiyle yakın temas

yoluyla veya enfekte bir kişi öksürdüğünde veya hapşırdığında ortaya çıkan solunum damlacıkları (aerosol) yoluyla doğrudan kişiden kişiye bulaşmaktadır. Esas bulaş yolu damlacık yoluyla olup virüsle kontamine olmuş bir yüzeye dokunma, sonrasında el, yüz ve ağza dokunma yoluyla indirekt olarak da bulaşabilmektedir (45).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 6 Aralık 2023 itibariyle, 6.985.964 ölüm dahil olmak üzere 772.138.818 doğrulanmış COVID-19 vakası olmuştur. Türkiye'de ise DSÖ'ye bildirilen 101.419 ölümle birlikte 17.004.677 doğrulanmış COVID-19 vakası vardır (46).

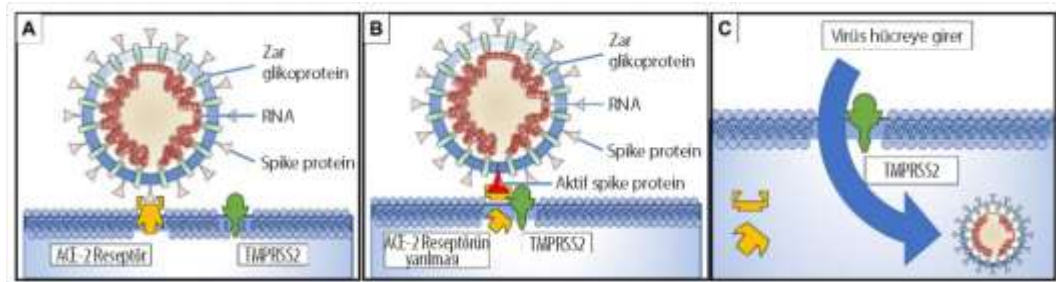
2.4. Patogenez

2.4.1. Hücreye bağlanma ve giriş

SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişi ve genomunu hedef hücreye entegre etmesi birden fazla aşama içermektedir (47). Hücreye giriş aşaması viral bulaş ve terapötik hedefler açısından çok önemlidir. SARS-CoV-2, S proteini aracılığıyla hedef hücrelere girmektedir (48). S proteini, konakçı hücre yüzeyindeki ACE2 reseptörlerine bağlanmayı kolaylaştıran bir transmembran proteindir (47). S1 ve S2 olmak üzere iki alt birim içermektedir (49). S1 alt birimi reseptör bağlama bölgesi ile ACE-2 reseptörüne bağlanır. Virüsün reseptör bağlama bölgesi, 394 glutamin rezidüsünden oluşmaktadır ve ACE-2 reseptörünün 31 lizin rezidüsü tarafından tanınmaktadır (50). S2 alt birimi konakçı hücrelerine ait bir transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ya da diğeri bir proteaz olan furin tarafından bölünerek virüsün

membrana füzyonunu sağlamaktadır (48, 49). S proteini bölünmesi, proteinin S2 bölgesinde iki kısımda meydana gelmektedir; birinci bölünmede, S proteininin reseptör bağlama bölgesi ve füzyon alanları ayrılırken ikinci bölünmede füzyon peptidi ortaya çıkmaktadır (51). Ayrıca, S proteinin katepsin L tarafından parçalandığı endositoz yoluyla giriş de mevcuttur. Baskın olan giriş yolu hücre tipine göre değişir ve seçilen proteazlara bağlıdır (48, 49).

ACE2 proteini başta akciğerler, böbrekler, gastrointestinal sistem, kalp, karaciğer ve kan damarları olmak üzere birçok memeli vücut dokusunda bulunmaktadır. ACE2 reseptörleri, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem yolağının düzenlenmesinde en önemli proteinlerdir. Yapılan deneylere ve biyokimyasal çalışmalara dayanarak, SARS-CoV-2'nin insan, kedi, yaban gelinciği ve diğer bazı canlıların ACE2 reseptörlerine homolog reseptörlerle güçlü bir şekilde bağlanan bir RBD'ye sahip olduğu gözlenmiştir (47). SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi şekil 4'te gösterilmektedir (52).



Şekil 4. SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi

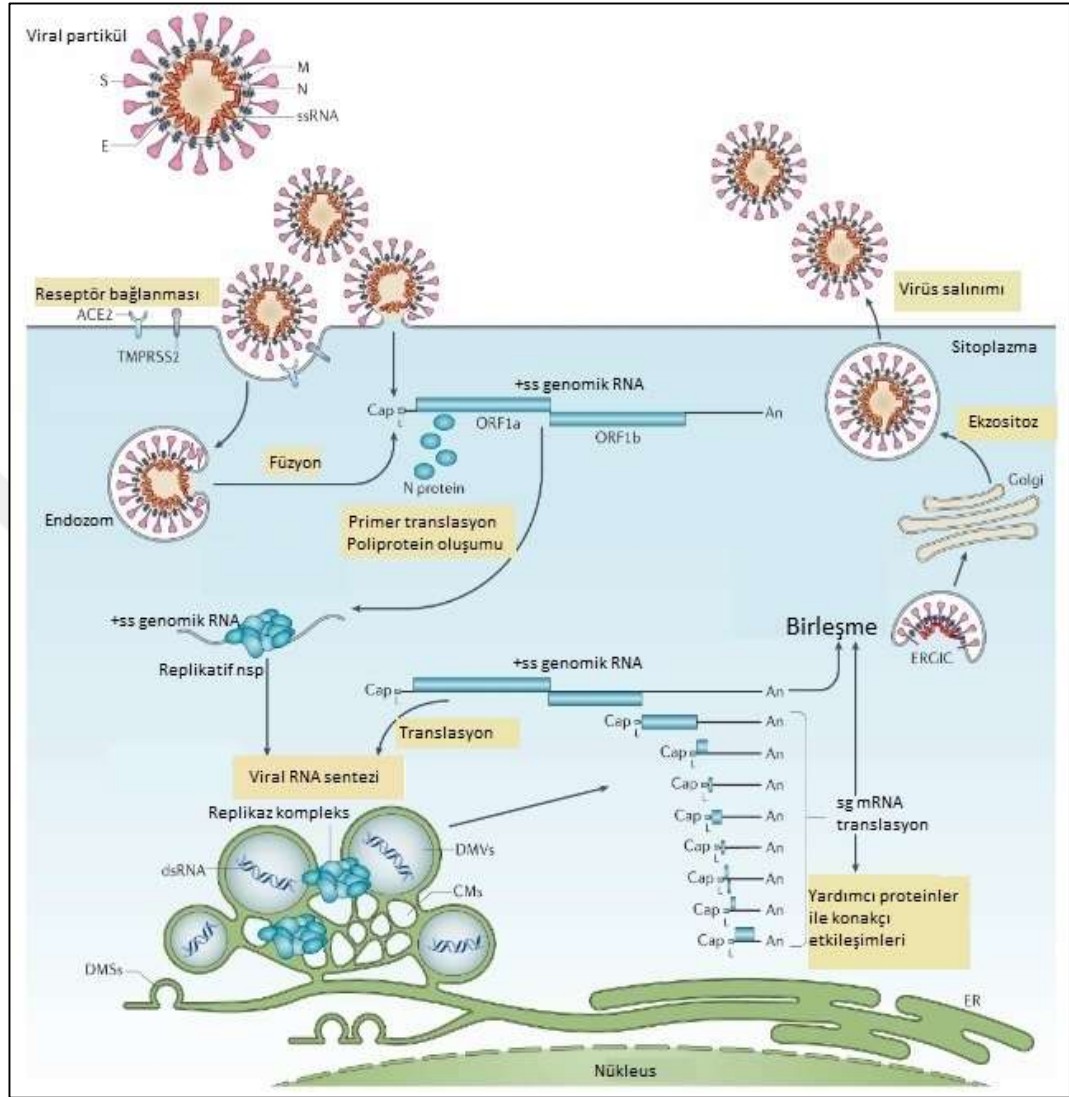
2.4.2. Genom replikasyon ve transkripsiyonu

Virüs konakçı hücreye giriş yaptıktan sonra viral RNA sitoplazmaya serbest bırakılmaktadır. Koronavirüs yaşam döngüsündeki bir sonraki adım virüsün

genomik RNA'sından, ORF 1a ve ORF 1b'yi kodlayan genin translasyonu (51). ORF1a ve ORF1b'nin translasyonu ile replikaz poliprotein 1a ve replikaz poliprotein 1ab olmak üzere iki poliprotein üretilmektedir. Ortaya çıkan poliproteinlerin papain benzeri proteaz ve kimotripsin benzeri proteaz ile parçalanması sonucu 16 yapısal olmayan protein oluşmaktadır (28). Poliprotein 1a NSP 1-11'i; Poliprotein 1ab NSP 12-16'yı oluşturmaktadır (12). Yapısal olmayan proteinler replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC- replication transcription complex)'ni oluşturur (53). Replikasyon organeli perinükleer çift membranlı veziküller (DMV), kıvrımlı membranlar ve küçük, açık, çift membranlı yapılardan oluşmaktadır ve viral genomik RNA replikasyonu, subgenomik mRNA'ların transkripsiyonu için koruyucu bir mikro ortam görevi görmektedir (12). Viral RNA sentezi, viral replikaz komplekslerinin dönüştürülmesini ve birleştirilmesini takiben gerçekleşmektedir (50). Replikasyon, tam uzunluktaki negatif polariteli genomik RNA sentezi ile başlatılmaktadır. Negatif (-) polariteli genomik RNA; subgenomik veya genomik pozitif (+) polariteli RNA'yı oluşturmak için kalıp olarak kullanılmaktadır ve sentez sırasında hem genomik hem de subgenomik RNA (sgRNA)'lar oluşmaktadır (54, 55). Subgenomik RNA'ların translasyonu ile replikaz poliproteinleri, yapısal proteinler (S, M, E ve N) ve aksesuar proteinler üretilmektedir. (51).

Virion Birleştirilmesi ve Salınımı

Yapısal proteinler üretildikten sonra endoplazmik retikuluma yerleştirilmektedir. Salgı yolu boyunca endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesine (ERGIC) doğru hareket etmektedirler. Viral RNA ve N yapısal proteini sitoplazmada çoğaltılıp, kopyalanmasının ardından viral RNA-N kompleksi oluşmaktadır (54, 55). Olgun bir virion oluşturmak üzere M proteinin yönetiminde, N proteinleri tarafından paketlenmiş viral genom ve partiküllerin birleştirilmesi ise ERGIC’da gerçekleşmektedir. Birleşmeyi takiben, virionlar veziküller içinde hücre yüzeyine taşınmakta ve ekzositoz ile ekstrasellüler alana salınmaktadır (56). SARS-CoV-2’nin hücreye giriş ve replikasyon döngüsü şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5. SARS-CoV-2'nin hücreye girişi ve replikasyon döngüsü

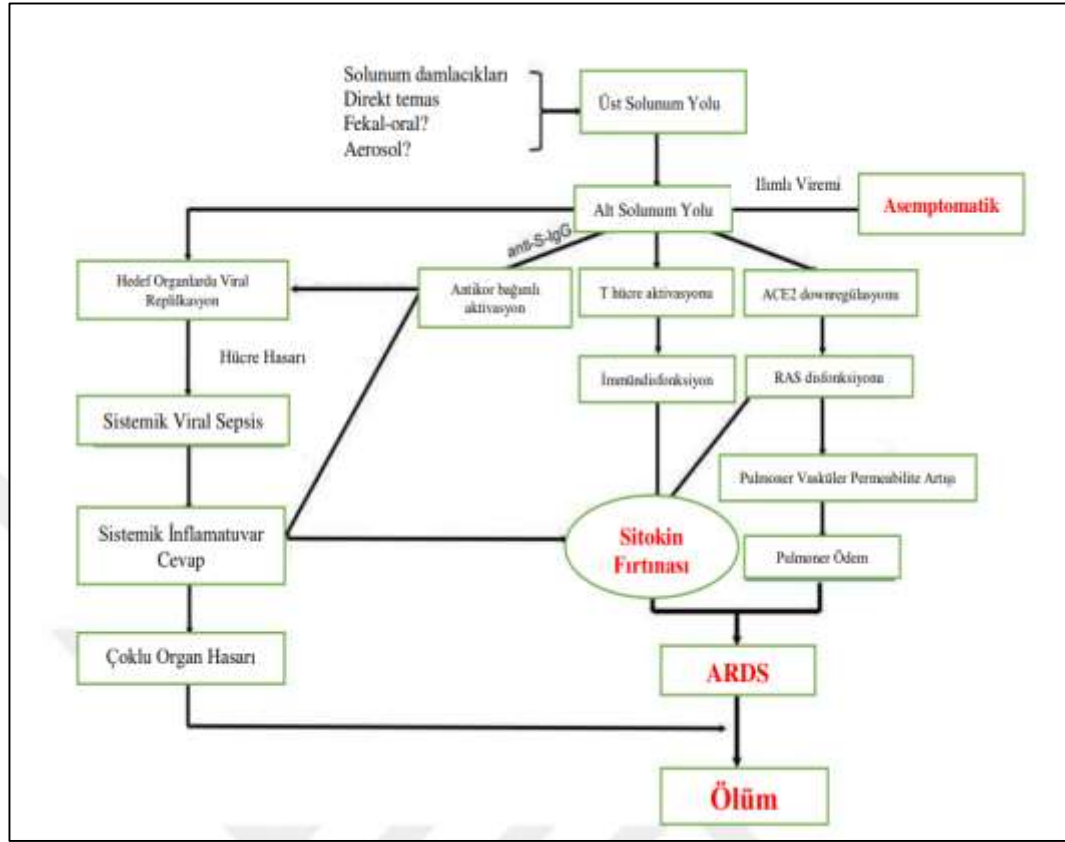
2.4.3. COVID-19 immünopatogenezi

COVID 19'da hem hücresel hem de humöral immünite aktive olmaktadır (57). İlk oluşan yanıt doğal bağışıklıktır ve bu da monosit ve makrofajlarda yer alan patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP), Toll benzeri reseptörler (TLR), Patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla virüs RNA'sının tanınması sonucu ortaya çıkmaktadır (58). Bu tanınma olayı, çeşitli sinyal yollarının ve transkripsiyon

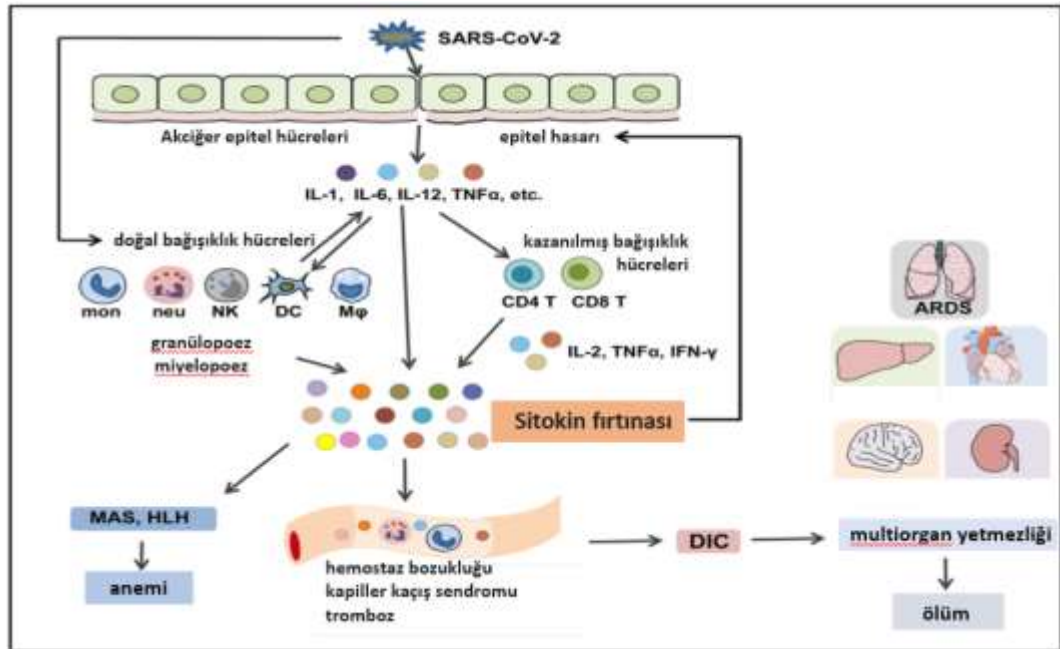
faktörlerinin aktivasyonuna yol açmaktadır (57). Bunun sonucunda kemokinler ile Tip 1 ve 3 İnterferonların sentezi gerçekleşmektedir. Kemokinler; lökosit, monosit, naturel killer hücreler ve dentritik hücre gibi doğal bağışıklık hücrelerini ortama çeker. Bu hücreler lenfosit göçüne aracılık etmektedirler (59). Ortama gelen CD4+ T lenfositleri, T lenfosit bağımlı B hücrelerini aktive ederek virüse özgü antikorların oluşumunda görevlidir. Ayrıca interlökin-17 (IL-17), IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, tümör nekrozis faktör beta (TNF- β) ve makrofaj inflamatuvar protein-1alfa (MIP-1 α) proinflamatuvar sitokinlerin üretim basamaklarını aktive etmektedir. Sitotoksik lenfosit olarak bilinen CD8+ T lenfositleri ise, SARS-CoV-2 ile enfekte hücrelerdeki koronavirüslerin temizlenmesinde ve bağışıklık yanıtının indüklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (60, 61). B lenfositler ve plazma hücreleri de salgıladıkları antikorlarla virüsün nötralizasyonuna yardımcı olmaktadır (57).

Çoklu organ yetmezliği ve ARDS gelişen ciddi COVID-19 hastalarında, SARS-CoV-2'ye bağlı meydana gelen ve sitokin salınım sendromu olarak da adlandırılan “sitokin fırtınası” gerçekleşebilmektedir. Kontrolsüz pulmoner hasarlanmaya neden olan sitokin fırtınasının, hızlı viral replikasyon ve hücre hasarına, ACE-2 reseptör down-regülasyonuna ve antikor bağımlı aktivasyon sonucu gelişen agresif inflamatuvar yanıtı sekonder olduğu bildirilmiştir (62). Hızlı viral replikasyon masif epitelyal ve endotelyal hücre hasarına neden olmaktadır. Bunun sonucunda vasküler geçirgenlik artışıyla birlikte abartılı proinflamatuvar sitokin yapımı tetiklenmektedir. ACE-2 reseptör down-regülasyonu da renin anjiotensin sisteminde disfonksiyona sebep olarak pulmoner vasküler geçirgenlik

artışı yapmaktadır. COVID-19’da erken dönemde üretilen nötralizan antikorlar çoğu hastada virüsün temizlenmesine neden olurken az bir kısım hastada persistan enfeksiyona, ARDS’ye ve ani ölüme neden olabilmektedir. Bu durum antikora bağımlı güçlendirme mekanizmasıyla açıklanabilmektedir. Antikorların virüsün S proteinini tanıyarak bağlanması, hücrelerdeki Fc reseptörleri tarafından tanınmayı ve hücre içine alınmayı kolaylaştırabilmektedir. Bunun sonucunda hedef hücrelerde viral replikasyon ve inflamasyon daha fazla gerçekleşebilmektedir (63). Sitokin fırtınasında artan sitokin ve kemokinler; interferon gama (IFN- γ), IL-6, IL-1, IL-8, IL-10, TNF- α , kemokin (C-C motif) ligand-5 (CCL5), kemokin (C-X-C motif) ligand-8 (CXCL8) ve CXCL-10’dur. Bunlar arasında hem hafif hem de şiddetli COVID-19 hastalarında artan ve ARDS’li hastalarda pulmoner infiltrasyon ile ilişkili olan IL-6’dır. Ayrıca sitokin fırtınasında antiviral yanıtın ilk basamağı olan Tip-1 IFN yanıtı da yeterli seviyede olmayıp sitokinlerin kontrolsüz salınmasına katkı sağlamaktadır (64). SARS-CoV-2 sitokin fırtınasının patogenezi şekil 6’de, immunopatolojik mekanizmaları şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 6. SARS-CoV-2 sitokin fırtınasının patogenezi



Şekil 7. SARS-CoV-2 sitokin fırtınasının immunopatolojik mekanizması

2.5. COVID-19 Semptomları ve Klinik Özellikleri

SARS-CoV-2 asemptomatik seyirden ölüme kadar gidebilen çeşitli klinik tablolara sebep olmaktadır (65). Her yaş grubundaki birey SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı olmakla birlikte, klinik belirtiler yaşa göre farklılık gösterebilmektedir. Genellikle, ek hastalıkları olan ileri yaş erkek bireylerde (>60 yaş) hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık tablosu gelişme ihtimali daha yüksek iken, gençlerin ve çocukların çoğunda asemptomatik veya hafif hastalık şeklinde seyretmektedir (1). En sık görülen semptomlar ateş, kuru öksürük, halsizliktir. Genellikle boğaz ağrısı, baş ağrısı ve miyalji eşlik etmektedir. Sıklığı az olmakla birlikte karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal sistem semptomları ile başvuran hastalar da olmaktadır. Hastaların bir kısmı ise ateş, öksürük, nefes darlığı ve iki taraflı pulmoner infiltratların geliştiği şiddetli hastalık tablosu ile başvurmaktadır (66). COVID-19'da ARDS (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu), solunum yetmezliği, karaciğer hasarı, akut miyokard hasarı, akut böbrek hasarı, septik şok ve çoklu organ yetmezliği komplikasyonları gelişebilmektedir (67).

Varyantlarda klinik bulgular ve seyir değişebilmektedir. Alfa varyantı ile enfekte hastalarda tat ve koku kaybı daha az görülürken öksürük, boğaz ağrısı, miyalji ve yorgunluk daha sık görülmektedir (68). Beta varyantı ise diğer varyantlara kıyasla daha ciddi ve daha yaygın semptomlara yol açabilmektedir ve komorbiditesi olan genç bireylerin Beta varyantından etkilenmeye daha yatkın olduğu düşünülmektedir (69). Delta varyantı ile gelişen COVID-19 enfeksiyonunda daha önceki varyantlarda görülen ateş, halsizlik, koku ve tat alma duyularında kayıp yerine, boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı gibi klinik bulguların daha baskın

olduğu bildirilmektedir. Omicron varyantının üst solunum yoluna tropizminin yüksek olması sebebiyle üst solunum yolu semptomları olan boğaz ağrısı, burun akıntısı, tat ve koku kaybı, halsizlik ve miyaljinin daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir. Omicron varyantı delta varyantına göre daha az hastaneye yatış ve daha az şiddetli hastalık seyrine sahiptir (70, 71). Omicron varyantı aşılama sonucu veya önceki bir enfeksiyon nedeniyle oluşan bağışıklığa rağmen diğer varyantlara göre çok daha fazla yeniden enfeksiyona neden olduğu gözlenmektedir (72).

SARS-CoV-2'nin inkübasyon süresi ortalama 5 gün olup 2 ile 14 gün arasında değişmektedir. Varyantların ortaya çıkışı ile birlikte bu sürenin farklılık gösterdiği ve delta varyantına sahip kişilerde önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Yapılan araştırmalar, omicron varyantına sahip kişilerde daha da kısa bir inkübasyon süresi bildirmektedir. Önceki varyantlar için ortalama 4-5 gün olan inkübasyon süresi omicron varyantı için yaklaşık 3 gün olarak gösterilmiştir (73, 74).

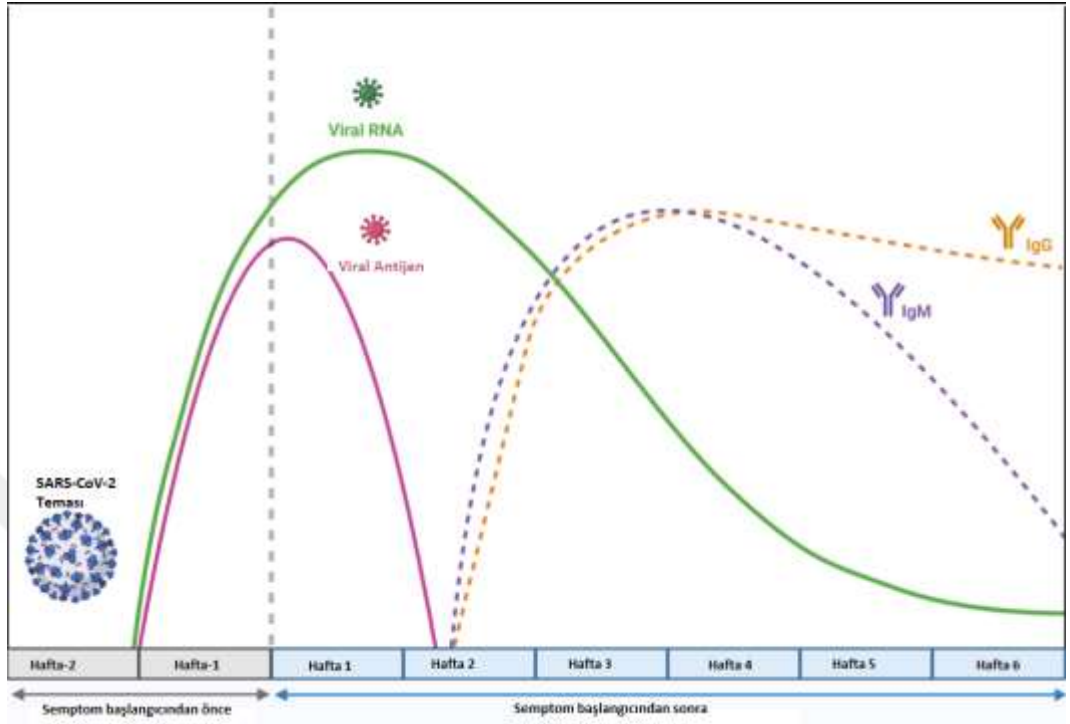
Bununla birlikte, Omicron varyantının kısa süre içerisinde spike proteininde mutasyonlar geliştirdiği gözlenmiştir ve bu mutasyonlar sonucunda BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5, XBB, BQ.1 ve XBB.1.5 alt soyları ortaya çıkmıştır. Omicron XBB alt soyunda meydana gelen mutasyonlarla oluşan EG.5 (Eris) varyantı ise son dönemde baskın olan varyanttır. Eris varyantının hastalık şiddetinde herhangi bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir. Bu varyantın prevalansının arttığı birçok ülkede vaka sayısında ve hastaneye yatışlarda artışlar görülmüştür ancak hızlı çoğalma ve immün sistemden kaçış özelliklerinin bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir.

Yapılan son çalışmalarda, Eris varyantının eski varyantlara göre yaklaşık olarak aynı halk sağlığı risklerine sahip olduğu bildirilmiştir.

COVID-19 Tanısı

COVID-19 pandemi yönetiminde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken, doğru ve hızlı tanısı oldukça önemlidir (75). SARS-CoV-2 tanısında kullanılan testler temel olarak spesifik viral nükleik asitleri (moleküler test), proteinleri (antijen testi) veya anti-SARS-CoV-2 antikrlerini (serolojik test) bulmayı hedeflemektedir. Uygun tanı yönteminin belirlenmesi doğru testin, doğru numuneyle çalışılması ve doğru zamanda seçilmesine bağlıdır. Çünkü viral nükleik asit/antijen/antikor seviyeleri enfeksiyon sürecinde farklı zamanlarda değişim göstermektedir (76). SARS-CoV-2 RNA, enfekte kişiilerde tanımlanan ilk viral belirteçtir ve solunum yollarında semptom başlangıcından kısa bir süre önce veya devamında saptanabilir düzeylerde bulunmaktadır (77). RNA konsantrasyonları semptomların ilk haftasında en yüksek seviyeye ulaşırken sonraki 2 ile 3 hafta boyunca seviyeleri düşmektedir (78). Bununla birlikte, viral RNA özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde (hematolojik malignitesi olanlar, kanser tedavisi için kemoterapi alanlar, solid organ nakli hastaları, HIV ile enfekte hastalar gibi), semptomların sonlanmasına rağmen aylarca tespit edilebilir seviyelerde kalabilmektedir (79). Benzer şekilde, SARS-CoV-2 viral antijen seviyeleri de semptomların başlangıcında yüksek seyrederken, semptomlardan yaklaşık 1 hafta sonra düşüş olmaktadır (80). Bu nedenle, viral RNA'nın (moleküler tabanlı test yoluyla) ve/veya viral antijenlerin saptanması, semptomatik ve asemptomatik bireylerde akut enfeksiyon belirteçleri olarak işlev görmektedir. Buna karşılık,

SARS-CoV-2 immünglobülinleri, semptom başlangıcından 2 hafta sonrasına kadar olan süreçte bazen güvenilir bir şekilde saptanamamaktadır. IgM antikorları semptom başlangıcından 2 ay sonra azalmaya başlarken, IgG antikorları daha uzun süre görülmeye devam etmektedir. Hastalar arasında farklılıklar gözlense de IgG antikor seviyeleri semptom başlangıcından 6-8 aya kadar pozitif tespit edilebilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda anti-SARS-CoV-2 IgG düzeyinin 6. ayda ciddi düzeyde düşebildiği, fakat 15. ayda hala pozitif saptanabildiği gösterilmiştir (81). Ek olarak, bazı çalışmalarda daha şiddetli enfeksiyonu olan hastaların daha uzun süre antikor pozitifliği gösterdiği ve immünglobülin seviyelerinin hastalık şiddeti ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (82). Dolayısıyla, antikorların akut enfeksiyon sırasında tanıda kullanımı sınırlıdır (83). SARS-CoV-2 teması sonrası viral RNA, antijen ve antikor seviyelerinin haftalara göre değişimi şekil 8’de gösterilmektedir (79).



Şekil 8. SARS-CoV-2 teması sonrası viral RNA, antijen ve antikor seviyelerinin haftalara göre değişimi

Zamanında ve doğru olarak seçilen COVID-19 tanı testleri, salgının ve hasta yönetiminin önemli bir parçasıdır ve virüsü yayma potansiyeline sahip asemptomatik olguların da tespit edilmesine imkân sağlamaktadır (84). SARS-CoV-2'nin tanısında virüs kültürü, moleküler yöntemler ve serolojik yöntemler kullanılmaktadır.

2.5.1. Virüs kültürü

Hücre kültürleri SARS CoV-2 tespiti için uygulanabilecek laboratuvar yöntemlerinden biridir. Fakat yüksek konsantrasyonlarda canlı virüs içermektedir ve biyogüvenlik riski söz konusudur. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun rutin mikrobiyolojik tanısında kültür yöntemi önerilmemektedir. Kültür işlemleri

virüsün özelliklerinin anlaşılması, antiviral ajan ve aşı geliştirme çalışmaları amacıyla ancak uzman bir ekip tarafından biyogüvenlik seviyesi-3 şartlarını sağlayan iyi donanımlı laboratuvarlarda yapılmalıdır (85).

2.5.2. Moleküler yöntemler

Moleküler testler, virüsün genetik materyalini ve virüsün kodladığı yapıları tespit ederek enfeksiyona neden olan etkenleri veya gen dizilerini tanımlamaktadır (79). Temel olarak kullanılan moleküler yöntemler; nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ve sekanslama teknikleridir (37). Nükleik asit amplifikasyon testleri, özellikle akut enfeksiyon sırasında hem semptomatik hem de asemptomatik bireylerde COVID-19 tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (79).

2.5.2.1. Nükleik asit amplifikasyon testleri

Pandeminin başlangıcından itibaren şüpheli COVID-19 vakalarında tanının doğrulanması amacıyla, rutin klinik pratikte en sık kullanılan nükleik asit amplifikasyon yöntemi gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir. Bununla beraber, kesin tanı almış hastaların karantinadan çıkarılması kararının verilmesinde, yakın temaslı olan asemptomatik bireylerin taranmasında ve solunum sistemi hastalığı bulguları olan vakaların ayırıcı tanısında da bu yöntem tercih edilmektedir (85). Ayrıca alternatif olarak klinik laboratuvarlar tarafından bir başka nükleik asit amplifikasyon yöntemi olan izotermal nükleik asit amplifikasyon testleri de yaygın şekilde kullanılmaktadır (86).

2.5.2.1.1. RT-PCR yöntemi

Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi, RNA genomunun saptanması için geliştirilmiş PCR yöntemi olup SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında altın standart testtir (87). Doğru tanı için en önemli nokta, preanalitik aşamada, klinik örneğin doğru zamanda, doğru anatomik bölgeden uygun teknik ve ekipmanlarla doğru şekilde alınarak uygun şartlarda laboratuvara iletilmesidir. SARSCoV-2 enfeksiyonunun RT-PCR ile tanısı için hastalardan öncelikle alınması gereken örnekler solunum yolu örnekleridir. Virüs en yoğun olarak solunum yolu örneklerinde tespit edilmekte olup, semptom başlangıcından 1-3 gün önce saptanabilmektedir. Hastalığın seyri sırasında SARS-CoV-2 konsantrasyonu, kademeli olarak düşmektedir (88-90). Örnek alımı için en uygun zaman, semptomların başlangıcından itibaren birkaç gün içinde olup ilerleyen süreçte sonucun pozitif çıkma olasılığı düşmektedir. Fakat bireyler arasında farklılıklar gözlenmektedir ve özellikle ağır olgularda veya bağışıklığı baskılanmış bireylerde daha uzun süre pozitifliğe rastlanmaktadır (89, 91).

Dünya Sağlık Örgütü, ayaktan hastalarda nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü/yıkama örneklerinin birlikte alınmasını önermektedir. İdeal olan öncelikle orofaringeal sürüntü örneği alınması, sonrasında aynı eküvyon kullanılarak nazofaringeal sürüntü örneğinin alınmasıdır. Sürüntü örnekleri için gövdesi kolayca esneyebilen özellikte, dacron veya polyester uçlu özel eküvyonlar kullanılmalıdır. Bazı virüsleri inaktive eden maddeler içerebileceğinden ve moleküler testleri engelleyebileceğinden dolayı tahta saplı, kalsiyum alginat veya pamuk uçlu eküvyonların kullanılması önerilmemektedir (90, 92). Dünya Sağlık Örgütü tanı

için, st solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RT-PCR testi negatif olan ve COVID-19 açısından Şiddetli bir klinik Şüphe bulunan hastalarda veya COVID-19 hastalığının seyrinin ilerleyen dönemlerinde alt solunum yolu örneklerinin alınmasını tavsiye etmektedir. Bu rnekler; Endotrakeal aspirat, Bronkoalveolar lavaj veya Balgam rnekleridir (90). Alt solunum yolu örnekleri alınırken yüksek aerosolizasyon riskinden dolayı işlem sırasında enfeksiyon nleme ve kontrol prosedürlerine kesinlikle uyulması gerekmektedir. Yapılan alıŐmalar, alt solunum yolu örneklerinde viral yükün ve virüs izolasyon oranının st solunum yolu örneklerine kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (90, 93). Viral RNA varlığı, solunum yolu örnekleri dışında gaita, kan, tükürük ve idrar örneklerinde de araŐtırılabilir, ancak bu örnekler için RT-PCR testlerinin güvenilirliğinin solunum yolu örneklerine göre oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (91, 92).

rnek transportu için viral RNA'nın korunmasını ve çözeltiye geçiŐini sağlayan viral transport mediumları ya da viral nükleik asit tamponları kullanılmalıdır. Alınan solunum yolu rnekleri 2-8°C'de saklanmalı ve laboratuvara mümkün olan en kısa sürede l koruma kabı ile soğuk zincir kurallarına uyularak ulaŐtırılmalıdır. Örneklerin naklinde iki günden fazla gecikme olması bekleniyorsa, rnekler -70°C'de dondurulmalı ve kuru buz üzerinde nakledilmelidir. Tekrarlayan dondurma ve çözme iŐlemlerinden kaçınılmalıdır. Numunelerin alınması ve taŐınması sırasında, enfeksiyondan korunma ve kontrol prosedürlerine uyulmalı ve mutlaka kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır (90, 94). Testin çalışılması için deneyimli personel, özel ekipman ve en az biyogüvenlik seviyesi-2 Őartlarına sahip donanımlı laboratuvar gerekmektedir.

Laboratuvarlarda testi çalışacak personelin uygun kişisel koruyucu ekipmanları kullanması ve bu konuda eğitim almış olması gereklidir. RT-PCR testlerinde analiz süresi, kullanılan ticari kit ve ekstraksiyon yöntemine göre değişmekle birlikte genellikle 2-4 saattir (95).

COVID-19'un erken tanısı için geliştirilen çeşitli RT-PCR kitlerinin tespit ettikleri gen bölgeleri farklılıklar gösterebilmektedir. Bir veya daha fazla gen bölgesini araştırmak üzere planlanan çeşitli kit tasarımlarında genellikle RdRp, ORF1a/b, E, N, S ve M genleri hedeflenmektedir. Bununla birlikte, diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyondan kaynaklanabilecek saptama sorunlarını engellemek ve test performansını en üst düzeye çıkarmak için RT-PCR test protokollerinde virus genomunda yer alan en az iki farklı bölgenin hedeflenmesi önerilmektedir (79). Ülkemizde de DSÖ ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) önerileri doğrultusunda, tek veya iki gen bölgesini hedefleyen tanı kitleri kullanılmış olup sıklıkla hedeflenen gen bölgeleri genelde RdRp, ORF1a/b ve RNase P bulunmaktadır.

SARS-CoV-2 RNA'sını saptamaya yönelik mevcut ticari PCR kitlerinde, tek basamakta ters transkripsiyon ve gerçek zamanlı PCR uygulanmaktadır. Gerçek zamanlı PCR yönteminin en önemli avantajı, aynı cihaz içerisinde hedef nükleik asit amplifikasyon işlemi ile analiz işleminin eş zamanlı olarak yapılmasıdır (96). Uygulamada öncelikle viral RNA klinik örnekten ekstrakte edilmeli ve saflaştırılmalıdır. Viral RNA izolasyonu, konvansiyonel manuel yöntemlerle veya ticari olarak satılan kitlerle iki farklı şekilde gerçekleştirilebilmektedir. İzolasyon işlemi manuel olarak konvansiyonel yöntemlerle yapıldığında sonuç verme süresi

uzayabilmektedir. Numunenin doğrudan parçalayıcı solüsyon içine alınması, ilave ekstraksiyon ve izolasyon basamağını ortadan kaldırarak daha hızlı sonuç alınmasını ve biyogüvenliği sağlayabilmektedir (97). RT-PCR’de önce ters transkriptaz (RdRp enzimi) ile saflaştırılmış viral RNA’dan tamamlayıcı Deoksiribo Nükleik Asit (cDNA) sentezi ve sonraki reaksiyonda PCR ile spesifik primerler kullanılarak cDNA’daki ilgili gen bölgesinin amplifikasyonu üç adımda (denatürasyon, bağlanma ve uzama) gerçekleştirilmektedir (98). Aynı anda farklı floresan boylarla (FAM, HEX, ROX, Cy5 vb.) işaretli özgün problemler spesifik gen bölgelerine bağlanmaktadır ve amplifikasyon ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyaller spesifik kanallar aracılığıyla PCR cihazı tarafından algılanmaktadır. Oluşan amplifikasyon ürünü miktarı ile floresan yoğunluğu arasında doğru bir orantı vardır. RT-PCR işlemi tamamlandıktan sonra, hasta örneklerinin ve kontrollerin floresan ışıma ile doğru orantılı olan amplifikasyon eğrileri değerlendirilmektedir. RNase P genini hedefleyen internal kontrol kanalında ışıma saptanmaması durumunda yeni bir örnekle test tekrar edilmelidir (91). Test sonuçları yorumlanırken amplifikasyon eğrileri nonspesifik ışımalar yönünden incelenmeli ve sigmoidal bir eğri olup olmadığı değerlendirilmelidir. Testin pozitif olarak yorumlanması için sigmoidal bir amplifikasyon eğrisinin oluşması ve hedef gene özgü eşik döngü (sinyalin saptanmaya başladığı döngü sayısı; cycle threshold; Ct) değerinin, belirlenen cut-off Ct değerinden küçük (veya eşit) olması gerekmektedir. Viral yük ile Ct değerleri ters orantılı olup düşük Ct değerleri yüksek düzeyde viral yük olduğunu göstermektedir (99).

2.5.2.1.2. İzotermal nükleik asit amplifikasyon yöntemi

İzotermal nükleik asit amplifikasyonu, klinik örneklerden SARS-CoV-2 viral RNA tespiti için alternatif bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Genel olarak, izotermal amplifikasyon teknikleri sabit bir sıcaklıkta enzimatik aktiviteler aracılığıyla hedef nükleik asit konsantrasyonunu artırma ve aynı anda kolorimetrik veya floresan göstergelerle sinyali saptama prensibiyle çalışmaktadır (87). Renk, floresans seviyesi veya bulanıklıktaki değişiklikler SARS-CoV-2 RNA varlığını göstermektedir. Bu nedenle, RT-PCR'den farklı olarak izotermal amplifikasyon yöntemleri, termal döngü cihazı gerektirmemektedir. SARS-CoV-2 tespiti için kullanılan mevcut izotermal nükleik asit amplifikasyon yöntemleri arasında döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP), rekombinaz polimeraz amplifikasyonu (RPA), nükleik asit sekans bazlı amplifikasyon (NASBA) ve zincir-yer değiştirme amplifikasyonu (SDA) bulunmaktadır. LAMP yöntemi, SARS-CoV-2 nükleik asit tespiti için en yaygın kullanılan izotermal amplifikasyon tekniğidir (100). Hızlı, doğru, güvenilir, basit ve daha ucuz bir teknik olarak geliştirilmiştir ve PCR'ye benzer duyarlılığa sahiptir ve özellikle uzak bir bölgede veya büyük bir popülasyonda, belirli bir ekipmana ihtiyaç duymadan hasta başı testi olarak çalışılabilmektedir (86).

2.5.2.2. Sekans analizi

Sekans analizi, virüs kaynağının belirlenmesi, bulaşma dinamiklerinin anlaşılması, virüs genomundaki değişikliklerin tanımlanması ve mutasyonların izlenmesi açısından oldukça önemlidir. Özellikle RT-PCR testlerinin performansını

etkileyebilecek primer ve prob bağlanma bölgelerinde ortaya çıkabilecek mutasyonların saptanması açısından elde edilen örneklerden periyodik sekans analizi yapılması önerilmektedir. Ayrıca RT-PCR sonucu şüpheli pozitif olan bir hastada COVID-19 tanısının doğrulaması için sekans analizinin yapılması önerilmektedir. Ancak sekans analizi COVID-19 rutin tanısı için kullanılabilecek pratik bir yöntem değildir. Çünkü yüksek maliyetli olup deneyimli personel gerektirmektedir ve yoğun iş yükü olan bir yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınına daha iyi anlamak, yönetmek, küresel olarak varyantları takip etmek ve önlemler geliştirmek için laboratuvarların elde ettikleri sekans verilerini GenBank, GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Database), EMBL-EBI (The European Molecular Biology Laboratory-The European Bioinformatics Institute) gibi ilgili platformlarda paylaşımlarını önermektedir (90, 96, 98, 101).

2.5.3. Serolojik yöntemler

COVID-19 tanısında, SARS-CoV-2 virüs RNA'sını tespit eden moleküler testlerin kullanılması önerilmektedir. Ancak bu testler iyi donanımlı laboratuvarlar ve kalifiye iş gücü gerektirmektedir. Bu sebeple, donanım gerektirmeyen, hızlı sonuç veren güvenilir tanı testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen antikorların veya virüs spesifik antijenlerin saptanması hastalığın tanısı ve virüsün yayılmasını izlemek için önemli alternatiflerdir (102). Bu testlerin kullanımı sayesinde moleküler testlere ulaşımın zor olduğu durumlarda acil tıbbi tanı ihtiyacı karşılanabilmektedir. Ayrıca bu testler geçmiş enfeksiyonu tespit

edebilmekte ve bir popölasyondaki hastalık prevalansı hakkında RT-PCR'ye göre daha iyi bilgi sağlamaktadır (90, 103). Şu anda kullanımda olan ve geliştirilmekte olan serolojik testler doğrudan SARS-CoV-2 antijen tespiti ve dolaylı yoldan antikor saptayan testler olarak iki başlık altında değeriendirilmektedir. Antijen saptayan testler, enfeksiyon sırasında oluşan viral bileşenleri saptarken, antikor testleri daha geç dönemde virüse karşı gelişen bağışıklığı yani antikorları saptamaktadır (102).

2.5.3.1. Antijen saptayan tanı testleri

Antijen testleri, solunum yolu örneklerinde (nazal/ nazofaringeal sürüntü), SARS-CoV-2'ye ait bileşenlerin varlığını saptamayı hedefleyen testlerdir (102). PCR tabanlı yöntemlerde olduğu gibi antijen testleri sadece aktif viral enfeksiyonu göstermekte, iyileşme durumu hakkında bilgi vermemektedir. Antijen testleri olarak enzim bağımlı immünosorbent deneyi (ELISA) veya kemilüminesan immünoanaliz (CLIA) gibi enzim immünoassay teknolojileri kullanılarak birden fazla numunenin aynı anda test edildiğı, yarı otomatik veya otomatik aletler üzerinde gerçekleştirilen testler bulunmaktadır. Bununla birlikte, antijen tespitinde hızlı tanıya olanak sağlayan lateral flow assay (LFA-yanal akış yöntemi) testleri de yaygın olarak kullanılmaktadır (104). Hızlı antijen veya kart testleri olarak da isimlendirilen LFA'da genellikle virüsün N proteinine karşı monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Düşük maliyetli, kolayca uygulanabilen ve kısa sürede (15-20 dakika) sonuç alınabilen bu testler ile ilgili en önemli sorun yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe ulaşamamasıdır (105).

Antijen saptayan testler, PCR testine ulaşamayan durumlarda, PCR test kapasitesinin yetersiz olduğu veya zorlandığı durumlarda ya da hızlı bir ön değerlendirme gerektiren durumlarda kullanılabilir. Klinik örneğin alındığı hastalık evresi, viral yük, örnek kalitesi gibi çeşitli faktörler testin performansını etkilemektedir (96). Bu testler daha çok yüksek viral yüke sahip enfekte kişileri saptayabilmektedir. Bu nedenle semptomların başlamasından önceki 1-2 gün ve akut dönemde enfeksiyonun ilk yedi günü içerisinde kullanılması uygundur (105, 106). Viral yükün düşük olduğu durumlarda veya örnek kalitesinin yetersizliğinde yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. Negatif sonuç alınan durumlarda klinik şüphe varlığında (özellikle yüksek prevalanslı topluluklarda) mutlaka RT-PCR testinin yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, diğer koronavirüsler ile çapraz reaksiyona bağlı yalancı pozitiflikler de görülebilir (79).

2.5.3.2. Antikor saptayan tanı testleri

Antikor testleri serum veya plazma örneklerinde SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş olan IgM, IgA, IgG tipi spesifik antikorların veya total antikorların varlığının araştırıldığı testlerdir. Virüse özgü antikorların saptanması, etkenle karşılaşmış olduğunu göstermektedir. Enfeksiyona karşı antikor yanıtının oluşması, konakçı immünitesi ile doğrudan ilişkili olup hastanın yaşı, hastalığın şiddeti, immünsüpresif ilaç kullanımı, eşlik eden hastalıklar gibi faktörlerden etkilenebilmektedir (101). Antikor yanıtının geç olmasının bir sonucu olarak rutin klinik pratikte akut enfeksiyon tanısında antikor testlerinin kullanımı önerilmemektedir (90, 103). Antikor testlerinde akut evrede negatif sonuç elde

edilmesi SARS-CoV-2 enfeksiyonunu dışlamamaktadır. Akut enfeksiyon şüphesi durumunda hastalığın ilk haftasında sadece PCR testlerinin veya bazı durumlarda antijen testlerinin kullanılması daha doğru bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, özellikle IgM testlerinde diğer koronavirüslerle olan çapraz reaksiyonlara, hastada romatoid faktör veya otoantikorların varlığına bağlı olarak yalancı pozitif sonuçlar görülebilmektedir (107, 108). Antikor testlerinde sıklıkla hedef olarak seçilen proteinler, virüse özgü yapısal proteinlerden olan S ve N proteinleridir (109). En yaygın kullanılan antikor testleri ELISA ve LFA'dır. Günümüzde ticari antikor testlerinin sayısı giderek artmaktadır. LFA'nın ELISA yöntemine üstünlüğü ev ortamında ekstra bir cihaz ve eğitim gerekmeden yapılabilir olmasıdır. ELISA yöntemi ise sadece laboratuvarlarda yetkili personeller tarafından gerçekleştirilebilmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2 çalışmaları LFA testlerinin sensitivite ve spesifitesinin arttırılmasına odaklanmaktadır (110).

Antikor testleri bazı kısıtlılıklarına rağmen, hastalık belirtileri başladıktan sonra doğru zamanda yapılırsa, moleküler tetkikleri destekleyici testler olarak kullanılabilir. Yüksek klinik şüpheyeye rağmen RT-PCR sonuçları negatif çıkan vakalarda antikor testlerinin çalışılması tanıyı destekleyebilir. Bunun dışında antikor testleri, seroepidemiolojik çalışmalarda toplumdaki bağışıklık düzeylerinin belirlenmesinde, aşı geliştirme çalışmaları sırasında verilen immün yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak antikor testi sonuçları enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi ya da izolasyon ve karantina ile ilgili kararların alınması süreçlerinde kullanılmamalıdır. Ayrıca, diğer kitlesel aşılmalarda olduğu gibi, antikor testlerinin aşılama sonrasında virüse karşı

başışıklığın değerlendirilmesinde veya aşılanmamış bir kişide aşılama ihtiyaının değerlendirilmesi amacıyla kullanılması önerilmemektedir (90, 103).

2.6. COVID-19 Tedavisi

COVID-19 için standart bir tedavi şekli henüz bulunamamıştır. Mevcut tedaviler etki mekanizmalarına göre çeşitli kategoriler altında incelenebilir ve konağı hedef alan tedaviler ile virüsü hedef alan tedaviler olarak ikiye ayrılabilir (111). Konağı hedef alan tedaviler monoklonal antikorları, TMPRSS2 inhibitörlerini, Janus kinaz inhibitörlerini ve steroidleri içermektedir. TMPRSS2 inhibitörleri, reseptör ile SARS-CoV-2'nin S proteini arasındaki etkileşimi engelleyerek virüsün hücre içine girişini bloke etmektedir. Steroid tedavisi ise SARS-CoV-2 hastalarında gelişen inflamatuvar yanıtı ve sitokin fırtınasını baskılayarak etki göstermektedir. Monoklonal antikorlar, virüsü ortadan kaldırmak için hedefe özgü tasarlanmış ilaçlardır. JAK/STAT yolağı IL-6, IL-10, TNF- α ve IFN- γ gibi başışıklık yanıtlarını başlatan ve düzenleyen inflamatuvar sitokinlerin salınımında rol alan sinyal yolağıdır. Janus kinaz inhibitörleri, bu yolağı inhibe eder ve virüsün neden olduğu başışıklık aktivasyonunu ve inflamasyon sinyalini engelleyerek COVID-19 tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca hastalara verilen bu tedavilerin yanında başışıklık sisteminde oluşabilecek komplikasyonların risklerini azaltmak için multivitaminler de uygulanmaktadır. Virüsü hedef alan antiviral ajanlar polimeraz inhibitörlerini, proteaz inhibitörlerini, nükleosid ve nükleotit ters transkriptaz inhibitörlerini, füzyon inhibitörlerini ve diğer antiviralleri içermektedir. Ayrıca virüse yönelik tedavi olarak azitromisin, hidroksiklorokin ve

klorokin gibi ilaçlar da denenmiştir. Pandemi süresince plazma tedavisi, mezenkimal kök hücre tedavisi gibi ilaçsız tedaviler de önerilmiştir (111, 112).

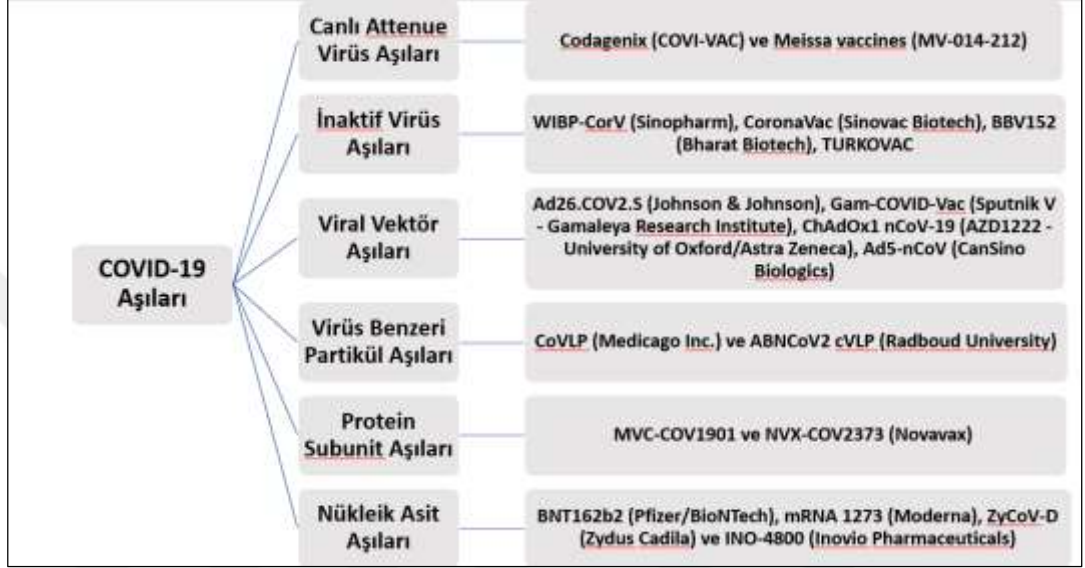
2.7. COVID-19 Korunma Önlemleri

SARS-CoV-2'nin bulaşmasını önlemek ya da azaltmak için halk sağlığı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması pandemiye kontrol altına almakta önemli bir yer tutmaktadır. Bu önlemler kaynağa yönelik (kaynağın bulunması, hastalığın bildirilmesi, kesin tanı, hastaların tedavisi, izolasyon, şüphelilerin sürveyansı, sağlık eğitimi), bulaş yoluna yönelik (çevre koşullarının düzeltilmesi, maske kullanımı, sosyal mesafe kuralları, el hijyeni, kapalı ortamların havalandırılması, yiyecek ve içecek maddelerinin denetimi, sağlık eğitimi, nüfus hareketlerini kısıtlamak) ve sağlam kişiye yönelik (karantina, gözlem) alınan önlemlerdir. Ayrıca ülkelerin salgın durumuna bağlı olarak sokağa çıkma yasakları, iş yerlerini ve okulları kapatma, toplu taşıma kullanımını sınırlandırma gibi önlemler de alınmıştır. Bu tedbirlerin uygulanmasının öneminin yanı sıra, küresel pandemiye kontrol altına almanın en önemli adımı, tüm dünyada aşılamanın yaygınlaşmasıdır (113).

2.8. COVID-19 Aşıları

Pandemi sürecindeki yoğun çalışmalar sonucunda SARS-CoV-2'ye karşı etkili çeşitli aşılar ortaya çıkmıştır. Bu aşılar; inaktif virüs aşıları, canlı attenuue (zayıflatılmış) virüs aşıları, viral vektör aşıları, nükleik asit aşıları, protein subunit

(alt-ünite) aşıları ve virüs benzeri partikül aşılarıdır (114). Aşı türleri ve dünyada yaygın kullanılan örnekleri şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9. COVID-19 aşı türleri ve dünyada kullanılan örnekler

2.8.1. Canlı attenué (zayıflatılmış) virüs aşıları

Canlı aşılar, patojenin zayıflatılmış formlarından yapılmaktadır ve doğal enfeksiyonu taklit ederek hem CD4+ ve CD8+ T hücre aracılı bağışıklığı hem de uzun süreli nötralize edici antikor tepkisini uyarmaktadır. Ancak bu aşılar zayıflatılmış virüslerin çoğalması sırasında mutasyona uğramaları, yapılarını değiştirmeleri, virülanslarının artması gibi riskler taşımaktadır ve etkinlik, güvenlik açısından dezavantajları bulunmaktadır (115). Canlı attenué aşılar immün yetmezliği olan hastalara, solid organ nakli hastalarına, kemoterapi, radyoterapi gibi immünsüpresif tedavi alan hastalara veya HIV ile enfekte olmuş hastalara uygulanmamalıdır. Ayrıca, bu kişilerin canlı zayıflatılmış aşısı olan kişilerle temas

halinde olmamaları da önerilmektedir (116). Mart 2023 itibariyle klinik aşamada olan 2 canlı attenuue aşı bulunmaktadır (117).

2.8.2. İnaktif aşılar

İnaktif aşılar, hücre kültüründe SARS-CoV-2'nin çoğaltılması ve ardından virüsün kimyasal olarak inaktive edilmesiyle üretilmektedir. Bu aşılar zayıflatılmış canlı aşılarla kıyasla daha stabil, daha güvenli aşılardır. Ancak genellikle canlı aşılar kadar güçlü immün yanıt oluşturmamaktadır. Bağışıklığın devamını sağlamak için rapel dozların uygulanması gerekir. Bilinen bir teknoloji olduğu için daha kolay üretilmeleri mümkündür. Ancak üretimi için çok sayıda canlı virüs çoğaltılmakta ve bunların immünojenik özelliklerinin bozulmadan inaktive edilmesi gerekir. Bu süreç biyogüvenlik seviyesi-3 şartlarını sağlayan iyi donanımlı laboratuvarlarda yapılmalıdır (115, 118, 119). Mart 2023 itibariyle klinik aşamada olan 22 inaktive aşı bulunmaktadır (117).

2.8.3. Vektör aşıları

Vektör aşılarında RNA, bir vektör (genellikle adenovirüs) aracılığıyla vücuda verilmektedir. Böylece söz konusu RNA'nın istenen proteinleri üretmesi ve o proteinlerin de immün sistemi uyarması hedeflenmektedir. Taşıyıcı olarak replike olabilen zayıflatılmış virüsler (Veziküler Stomatit Virüsü gibi) ve replike olmayan inaktive virüsler (Adenovirüs gibi) kullanılabilir. Replikatif vektörler, aşılanmış bireylerde çoğalma özelliğine sahip olduklarından dolayı bağışıklık sistemini daha güçlü şekilde uyarırlar. Bu nedenle oluşturdukları bağışıklık

nonreplikatif vektör aşılarına göre daha güçlüdür (117, 120). Viral vektör aşılarında doğal bağışıklık sistemi aktive olmaktadır. Ayrıca henüz yeterince bilinmeyen patojen yerine, taşıyıcı virüsün kullanılması öngörülemez durumlar açısından bir avantajdır (121). Mart 2023 itibariyle klinik aşamada olan 32 vektör aşısı bulunmaktadır (117).

2.8.4. Virüs benzeri partikül aşıları

Virüs benzeri partikül aşıları, viral kapsid proteinlerinden oluşan protein bazlı aşılardır. Antijenik proteini yoğun miktarda içermeleri nedeniyle güçlü bağışıklık tepkilerini uyarmaktadır ve genetik materyal içermedikleri için diğer birçok aşı platformundan daha güvenlidir. Gerçek virüse benzeyen bu aşılar enfeksiyona karşı etkili aşı geliştirilmesinde önemli adımdır (119). Mart 2023 itibariyle 2'si faz III aşamasında olmak üzere klinik aşamada olan 7 virüs benzeri partikül aşısı bulunmaktadır (117).

2.8.5. Protein subunit aşıları

Virüse ait proteinlerin konağa enjeksiyonu ile antikor oluşturan aşılardır. Protein subunit aşılar genellikle virüsün S proteinine veya reseptör bağlanma kısmına odaklanılmaktadır. Bu aşıların etkinliğini artırmak için bağışıklık uyarıcı adjuvanlar kullanmak gerekebilir. Virüsün belli bir kısmının enjekte edilmesi nedeniyle koruyuculukları sınırlı olabilmektedir. Üstelik bazı durumlarda beklenen immün yanıtın çok daha üstünde uygunsuz bağışıklık tepkisi oluşturabilmektedir

(117, 122). Mart 2023 itibariyle klinik aşamada olan 59 protein subunit aşısı bulunmaktadır (117).

2.8.6. Nükleik asit aşıları

SARS-CoV-2 nükleik asit aşıları mRNA ve DNA aşılarıdır. DNA aşısı, patojenin spesifik proteinlerini veya antijenlerini kodlayan DNA içermektedir. Aşı sonrası enfekte olan hücrelerden sürekli olarak antijen üretilmektedir ve hem humoral hem de hücrel bağışıklık sistemi yanıtı gelişmektedir (112, 115). DNA aşıları çok miktarda ve hızlı bir şekilde üretilmektedir. Ayrıca mRNA aşılarına göre daha stabil yapısı olup +4°C’de uzun süre saklanabilmektedir (123). Ancak oluşan bağışıklık yanıtının düşük düzeyde olması ve insan hücre genomuna yabancı DNA’nın entegre ediliyor olmasının getirebileceği riskler DNA aşlarıyla ilgili problemli noktalardır (118). SARS-CoV-2 mRNA aşısında vücuda aşı olarak viral protein yerine söz konusu proteini (S proteini) sentezleyecek genetik materyal verilmektedir. Kolay yıkıma uğrayan RNA’yı korumak için mRNA molekülü onu saran bir lipid nanopartikül içinde verilir. Hücre içine girdikten sonra hücredeki lipazlar lipid nanopartikül yapısını parçalar ve mRNA sitoplazmada serbest hale gelir. Daha sonra mRNA’daki kodlar okunarak hücre içinde sentezlenen S proteini hücre dışına çıkar ve hem humoral (antikor), hem de hücrel (T hücre) immüniteyi uyarır. Bu süreçte mRNA hücre sitoplazmasında kalır ve kesinlikle çekirdeğe girmez. Dolayısıyla alıcının DNA’sı ile etkileşime girmez. Aşıya bağlı enfeksiyon riski mRNA aşıları için söz konusu değildir. Fakat mRNA çok kolay

yıkıma uğradığından dolayı çok düşük sıcaklıklarda muhafaza edilmesi gerekmektedir (112, 124). Mart 2023 itibariyle klinik aşamada olan 17 DNA aşısı, 43 RNA aşısı bulunmaktadır (117).

2.9. COVID-19’da Uzamış Pozitiflik

SARS-CoV-2’nin bulaşıcılık süresi ve hastaların pozitif kaldığı süre, pandemi yönetiminde ve hastalığın kontrolünde önemli bir yere sahiptir (9). Özellikle cerrahi, kemoterapi, immünoterapi, kök hücre nakli tedavisi gibi immünsüpresif tedavi alan kanser hastalarında SARS-CoV-2 pozitiflik süresi hastaların tedavi sürecini etkilemesi yönüyle büyük önem taşımaktadır. COVID-19 pandemisinin başından itibaren, bazı hastaların diğer hastalara göre daha uzun PCR pozitifliği süresine sahip olduğu bilinmektedir. Uzamış PCR pozitifliği, hastalık şiddetine etkisi ve izolasyon süresinin belirlenmesi yönüyle önem taşımaktadır. Pandemi boyunca izolasyon süresini belirlemede test sonucuna göre veya semptomlara göre olmak üzere farklı stratejiler önerilmiş ve DSÖ, CDC farklı izolasyon süreleri tavsiye etmiştir. Teste dayalı karantina kararı verildiği durumlarda uzamış PCR pozitifliği önem kazanmaktadır. Fakat bugüne kadar uzamış pozitiflik tanımı için kesin bir süre belirlenmemiştir. Yapılan bazı çalışmalarda semptom başlangıcından itibaren 14 günden daha uzun PCR pozitifliği uzamış pozitiflik olarak kabul edilmiştir (4, 125, 126).

2.10. Bağıışıklığı Baskılayan Hematolojik Hastalıklar

Kan, kemik iliğı, lenf ve lenfatik sistemi etkileyen tümörler hematolojik kanserler olarak isimlendirilir. Genel sınıflama, üç temel özellik dikkate alınarak yapılır. Genel sınıflama, hastalığın seyri, tutulum bölgesi ve hücre tipi dikkate alınarak yapılır. Hızlı seyreden ve kısa süre içerisinde klinik bulgu verenler akut hematolojik kanserler, yavaş ilerleyen ve uzun yıllar içerisinde gelişenler ise kronik hematolojik kanserler olarak adlandırılır. Vücutta tespit edildiğı bölgeye göre kan, kemik iliğı tutulumu ön planda olan kanserler ve doku tutulumu ön planda olan kanserler olarak gruplandırılır. Hematopoetik sistemde kökeni olduğı hücre serisine göre ise myeloid kanserler ve lenfoid kanserler olarak sınıflandırılır (127). Myeloid seride akut myeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS), miyeloproliferatif neoplazm olan kronik myeloid lösemi (KML) yer alırken, lenfoid seride kronik lenfositik lösemi (KLL), hodgkin lenfoma, non hodgkin lenfoma, akut lenfositik lösemi (ALL) yer almaktadır (128). Hematolojik kanserli hastalar enfeksiyon açısından risk altındadır. Bu hastalarda primer hastalığın oluşturduğu immünsüpresyonun yanında tedavilerin yol açtığı miyelosüpresyon ve lenfopeni de enfeksiyona yatkınlığa yol açar (129, 130). Bu hasta grubu COVID-19 açısından sık hastaneye yatış, uzun süreli solunum semptomları, uzamış PCR pozitifliği açısından risk altındadır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Erişkin Hematoloji ve Erişkin Kemik İliği Bölümleri'ne 30 Mart 2020-30 Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran ve takip edilen hastaların laboratuvarımızda kayıtlı bulunan SARS-CoV-2 PCR sonuçları incelenmiştir. Bu sonuçlar içinde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği süresi 14 günden uzun süren 42 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, takipli oldukları bölümde aldıkları tanılar, tanıyı aldıkları tarih, verilen tedaviler, klinik durumları, SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresi ve viral yük değerleri retrospektif olarak analiz edilmiştir.

3.2. Kullanılan Test Kiti, Malzemeler ve Cihaz

- vNAT® solüsyonu (Viral Nükleik Asit Tamponu/Bio-Speedy®, Bioeksan, Türkiye)
- Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR Test Kiti (Bioeksan, Türkiye).
- Rotor Gene Q (Qiagen, Almanya) ısı döngü cihazı
- 1-10 µl, 10-100 µl ve 100-1000 µl mikropipet ve uyumlu pipet ucu (DNaz ve RNaz içermeyen)
- Spin Santrifüj Cihazı

- Vorteks Cihazı
- 1.5 veya 2 ml mikrosantrifüj tüpü
- qPCR cihazı ve reaksiyon hacmi ile uyumlu reaksiyon tüpleri ve kapakları/filmleri
- Biyogüvenlik kabini (BGD 2)
- Buz aküsü

3.3. Örneklerden Nükleik Asit İzolasyonu

Hastalardan alınan kombine nazofaringeal-orofaringeal sürüntü örnekleri vNAT® solüsyonu (Biospeedy, Bioeksen, Türkiye) içerisinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Viroloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir. vNAT® solüsyonu pandemi döneminde izolasyon basamağının süresini kısaltmak için geliştirilen bir solüsyondur. Bu solüsyon ile örneğin taşınma aşaması ve lizis işlemleri aynı anda gerçekleştirilmiştir. vNAT® solüsyonu ile laboratuvara ulaşan numuneler 10-15 saniye vorteks işleminden sonra 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine ayrılarak laboratuvarında örneklerin arşivlenmesi sağlanmıştır.

3.4. Amplifikasyon ve Görüntüleme

Amplifikasyon işlemi Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR Test Kiti (Bioeksen, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon protokolü tablo 4'de gösterilmiştir.

Malzemeler

- Oligo Mix
- 2X Prime Script Mix
- Negatif Kontrol Template
- Pozitif Kontrol Template

Tablo 4. Amplifikasyon protokolü

Solüsyon	Miktar
Oligo Mix	5 µl
2X Prime Script Mix	10 µl
Hasta izolatu	5 µl
Toplam	20 µl

Kullanılacak olan kit -20 °C de muhafaza edilmektedir. İşlem öncesinde oda sıcaklığında gerekli malzemeler çözündürülür. Çözöldükten sonra sırasıyla vorteks ve santrifüj işlemi yapılır. Her hasta için 10 µl 2X Prime Script Mix ve 5 µl Oligo Mix'ten oluşan karışım hazırlanır. Hazırlanmış olan bu karışımdan 15 µl amplifikasyon tüplerine alınır ve üzerine 5 µl hasta izolatından ilave edilir. SARS-CoV-2 için kitin belirlediği negatif kontrol ve pozitif kontrol kullanılmıştır. Amplifikasyon işlemi için Rotor Gene Q (Qiagen, Hilden, Almanya) cihazı kullanılmıştır. Hazırlanan amplifikasyon tüpleri cihaza yerleştirilip PCR döngü protokolüne göre çalışılmıştır. Protokol tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. PCR Protokolü

Basamak	Döngü Sayısı	Sıcaklık	Süre
Ters Transkripsiyon	1	52°C	5 dk
Ön Denatürasyon	1	95°C	10 sn
Denatürasyon	40	95°C	1 sn
Bağlanma/Uzama		55°C	12 sn
Okuma		FAM/HEX Okuma	

3.5. Sonuçların Değerlendirilmesi

PCR işlemi sonrasındaki değerlendirme basamağında Green kanalda hedeflenen SARS-CoV-2 genom bölgesi (ORF1ab), Yellow kanalda ise internal kontrol olarak insan RNaz P gen bölgesi analiz edilmiştir. Testin geçerlilik değerlendirmesinde; pozitif kontrol sonucunun hedef ve internal kontrol için pozitif (her iki kanal için $Ct \leq 33$), negatif kontrol sonucunun her ikisi için negatif olması esas alınmıştır. Pozitif ve negatif kontrollerde beklenenin dışında bir reaksiyon tespit edildiğinde hasta örnekleri değerlendirmeye alınmayarak yeniden çalışılmıştır. Pozitif ve negatif kontroller uygun olarak değerlendirildiğinde; hasta örneğinde internal kontrol negatif ya da pozitifken, hedef dizi pozitif saptandığında test, “SARS CoV-2 PCR pozitif” olarak raporlanmıştır. Hedef dizi negatif, internal kontrol pozitif olarak tespit edildiğinde test “SARS CoV-2 PCR negatif” olarak raporlanmıştır. Hem internal kontrol hem de hedef dizi negatif saptandığında, test değerlendirmeye alınmayarak hastalardan yeniden örnek gönderilmesi istenmiştir.

3.6. Hastane Bilgi Sisteminden Veri Analizi

Erişkin Hematoloji ve Erişkin Kemik İliği Bölümleri'nde yatan veya ayaktan, 14 günden uzun süreli SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunan hastalara ilişkin veriler hastane otomatizasyon sisteminden (NUCLEUS) elde edilmiştir. Hastaların değerlendirilmesi için yaş, cinsiyet, tanı, tanıyı aldığı süre, uygulanan tedavi, semptom bilgileri ve muayene sırasındaki anamnezlerine sistemde kayıtlı verilerinden ulaşılmıştır.

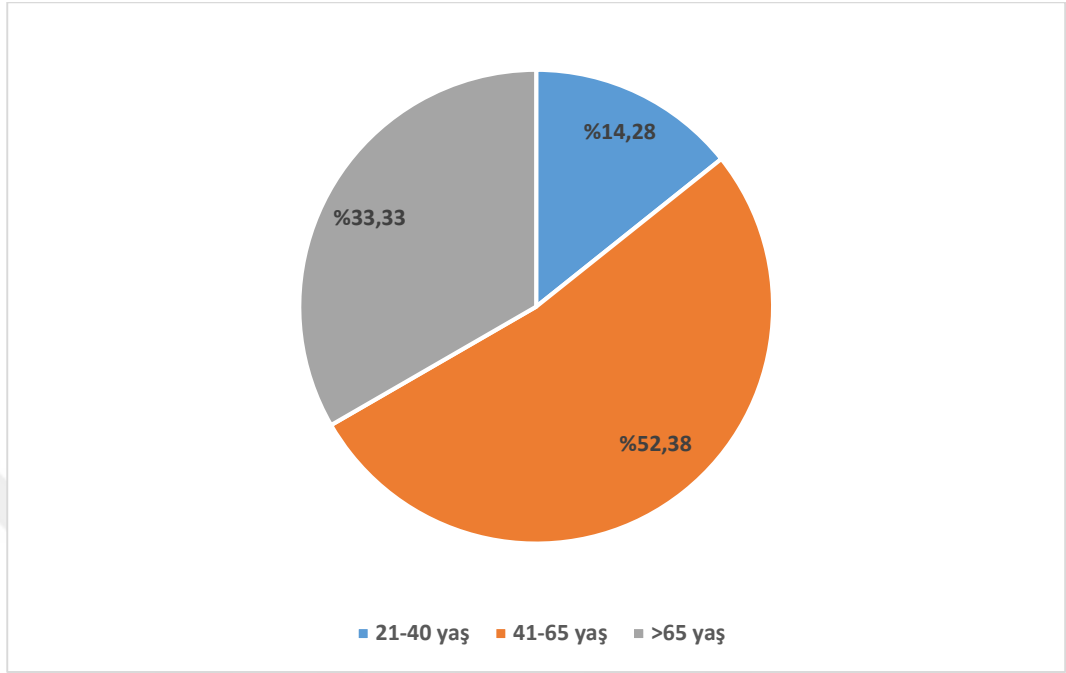
3.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Microsoft Office Excel 2019 ve SPSS versiyon 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programları kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki önemini belirlemek için Pearson ki-kare testi veya Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır. Sonuçlar p değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

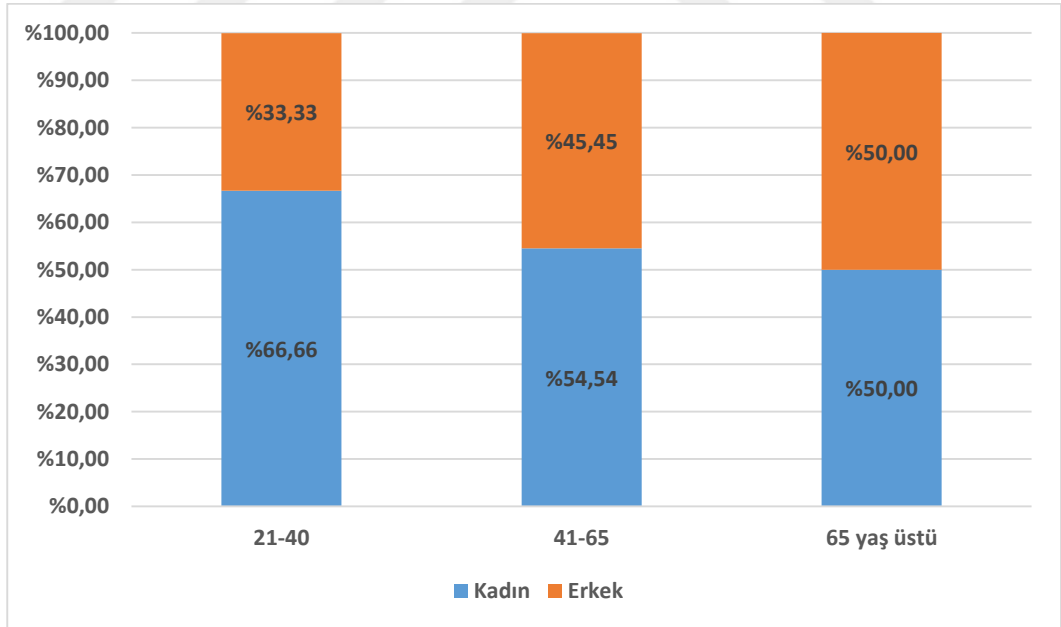
Etik kurul izni: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (21.11.2022 tarihli 028 sayılı toplantısı 856 sayılı karar) izni alınarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, 30 Mart 2020-30 Haziran 2022 tarihleri arasında Erişkin Hematoloji ve Erişkin Kemik İliği Bölümlerinde takip edilen 42 hastanın SARS-CoV-2 PCR sonuçları ve klinik verileri değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %54,7'si (23/42) kadın, %45,2'si (19/42) erkektir. Hastalar 21-93 (SD;58,4±17,02) yaş aralığındadır. Çalışma grubumuzda hastalar yaşlara göre 21-40 yaş, 41-65 yaş ve 65> yaş olarak gruplandırılmıştır. Hastalar 21-40 yaş aralığında %14,28 (6/42), 41-65 yaş aralığında %52,38 (22/42) ve 65 yaş üstü aralığında %33,33 (14/42) olarak dağılım göstermektedir. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı şekil 10'da gösterilmiştir. Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımına bakıldığında 21-40 yaş grubunun %66,6'sı kadın, %33,3'ü erkek, 41-65 yaş grubunun %54,5'i kadın, %45,4'ü erkek ve 65 yaş üstü grubun %50'si kadın, %50'si erkektir. Çalışmaya dahil edilen hastaların belirlenen yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları şekil 11'de gösterilmiştir.



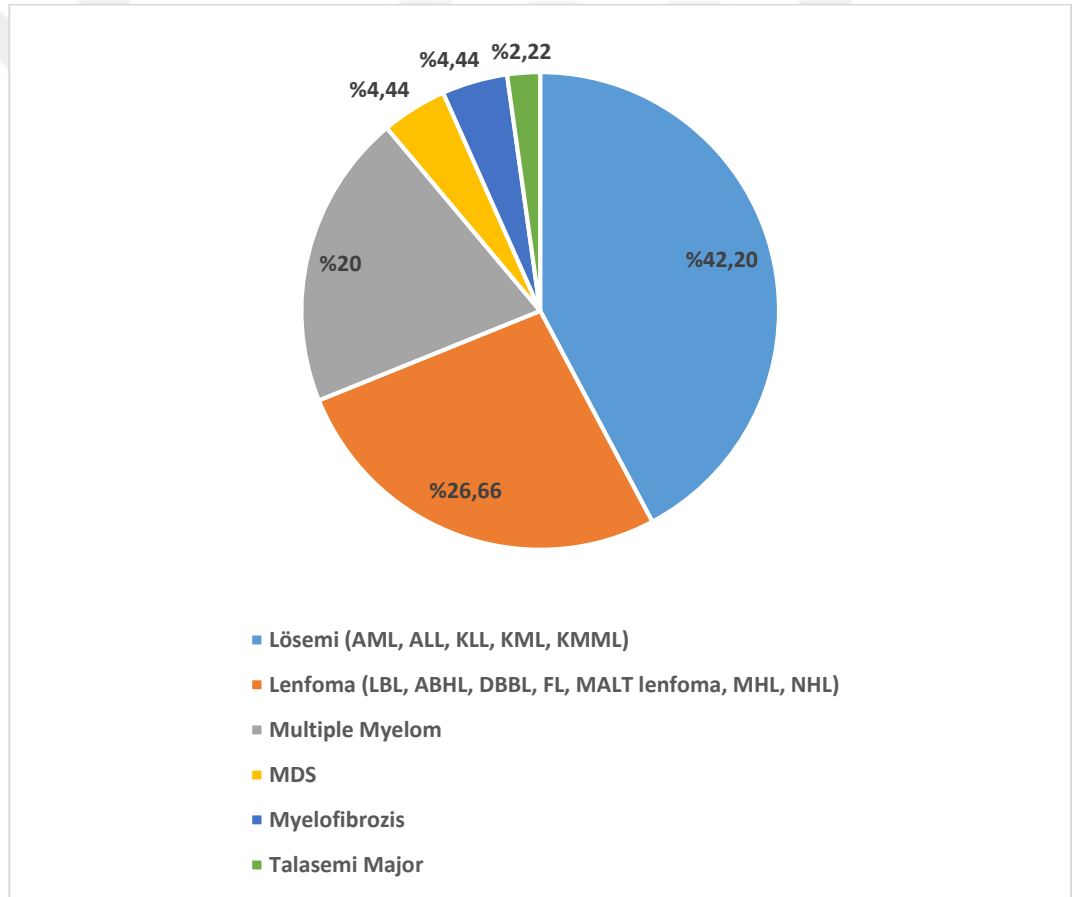
Şekil 10. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı



Şekil 11. Belirlenen yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %42,2'sinde lösemi (AML, ALL, KLL, KML, KMML (Kronik Myelomonositik Lösemi), %26,6'sında lenfoma (LBL-

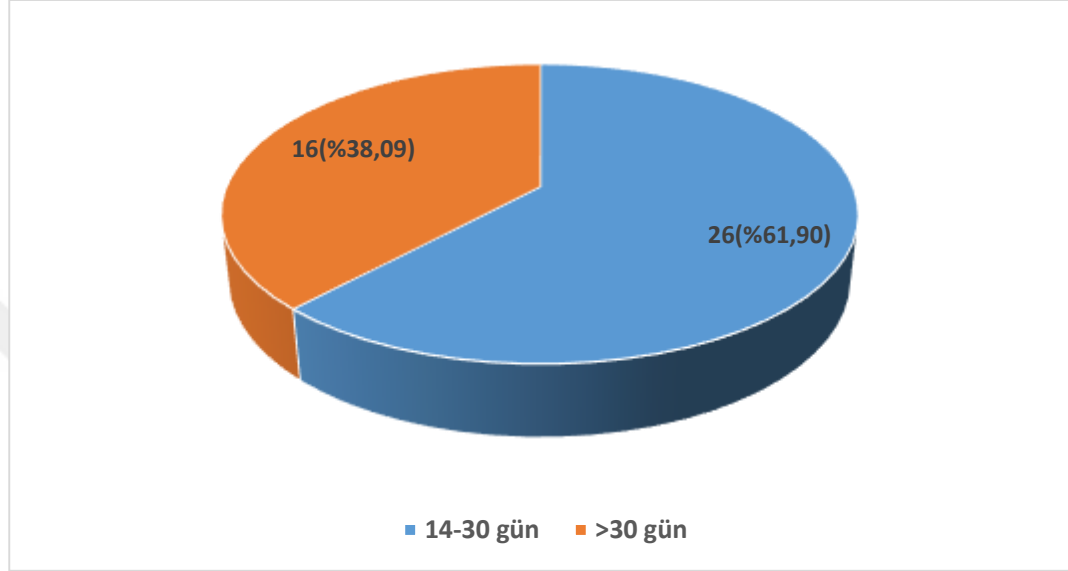
Lenfoblastik Lenfoma), ABHL (Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma), DBBL (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma), FL (Foliküler Lenfoma), MALT lenfoma (Mukoza İlişkili Lenfoid Doku), MHL (Mantle Hücreli Lenfoma), NHL (Non-Hodgkin Lenfoma), %20'sinde multiple myelom, %4,4'ünde myelodisplastik sendrom, %4,4'ünde myelofibrozis, %2,2'sinde talasemi majör tanısı bulunmuştur. Hastaların tanılarına göre dağılımı şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Hastaların tanılarına göre dağılımı

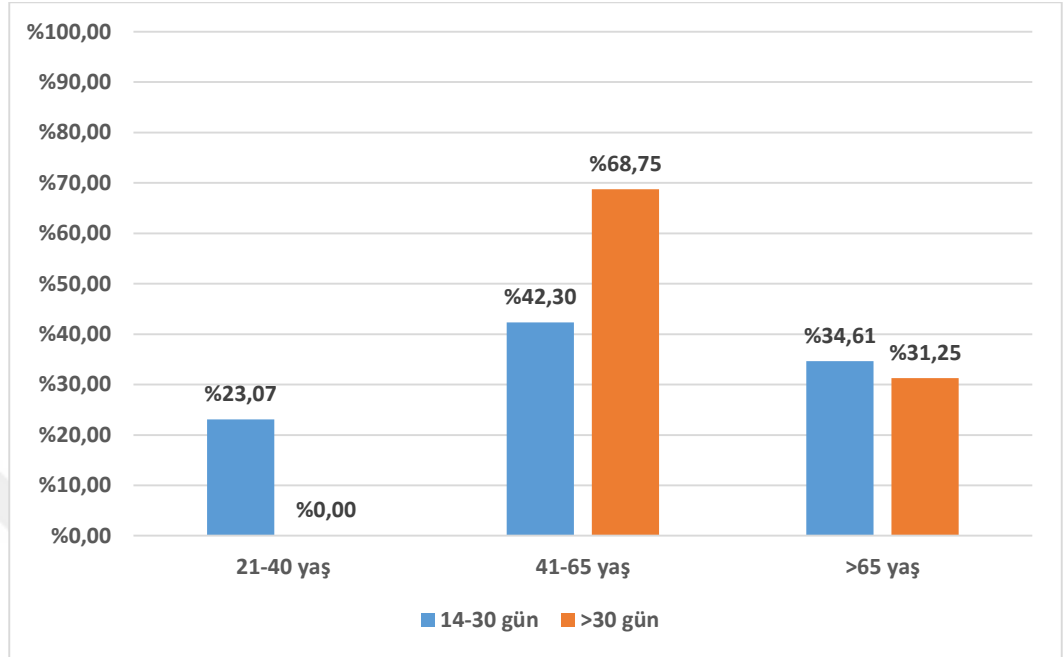
Çalışmamıza dahil edilen hastaların 14-78 gün arasında değişen SARS-CoV-2 PCR pozitifliği vardır. Pozitiflik süresi 14-30 gün olan hasta sayısı 26 (%61,90) iken, 30 günden uzun süreli pozitifliği bulunan hasta sayısı 16'dır

(%38,09). Hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre dağılımı şekil 13'te gösterilmiştir.



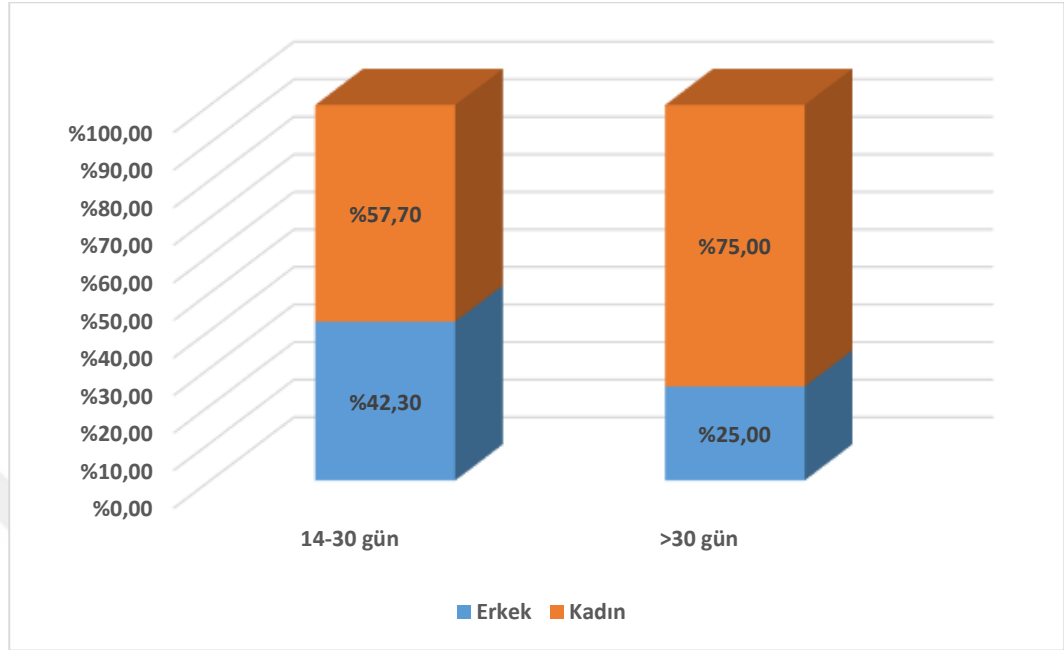
Şekil 13. Hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre yaş grupları incelenmiş ve 14-30 gün süre pozitifliği olan hastalardan 21-40 yaş grubunda 6 (%23,07), 41-65 yaş grubunda 11 (%42,30) ve 65 yaş üstü grupta 9 (%34,61) hasta olduğu görülmüştür. Pozitiflik süresi 30 günden fazla olan hastaların yaş dağılımına bakıldığında 21-40 yaş grubunda hasta olmadığı, 41-65 yaş grubunda 11 (%68,75) ve 65 yaş üstü grupta 5 (%31,25) hasta olduğu bulunmuştur. SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresi 30 günden uzun olan hastaların hepsinin 41 yaş ve üzeri grupta olduğu tespit edilmiştir. Fakat pozitiflik süresine göre oluşturulan iki grup arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastaların pozitiflik süresine göre yaş gruplarına dağılımları şekil 14'te gösterilmiştir.



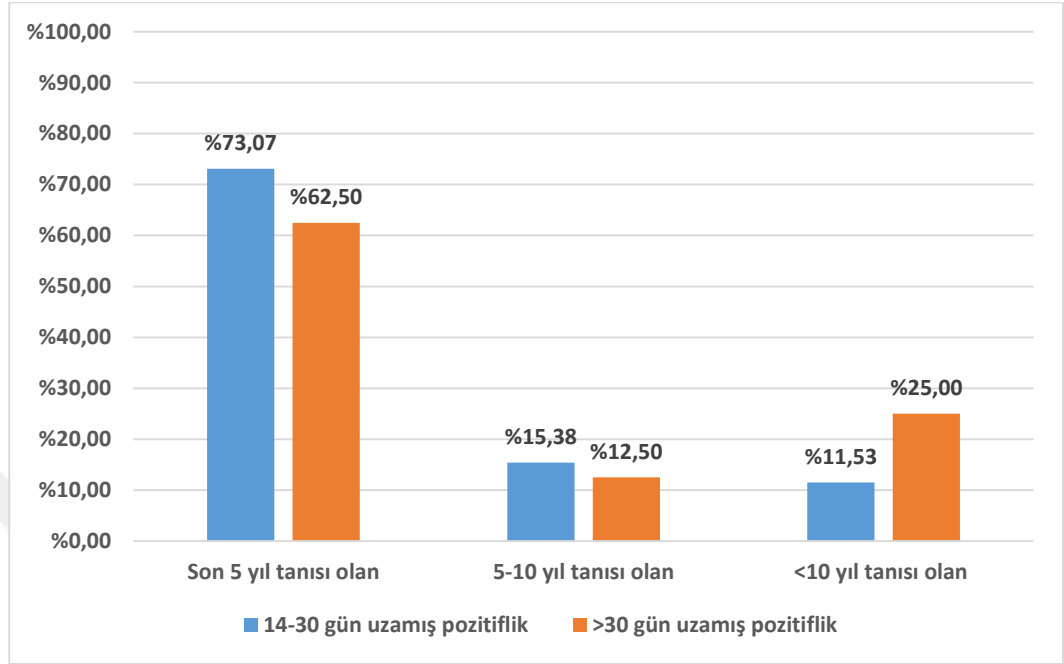
Şekil 14. Hastaların pozitiflik süresine göre yaş gruplarına dağılımları

Çalışma grubumuzdaki hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre cinsiyet dağılımları incelenmiş ve 14-30 gün arasında pozitifliği olan 26 hastanın 11 (%42,3)'i kadın, 15 (%57,7)'i erkek; 30 günden uzun pozitifliği olan 16 hastanın ise 12 (%75)'si kadın, 4 (%25)'ü erkektir. Pozitiflik süresine göre oluşturulan iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların pozitiflik süresine göre cinsiyet dağılımı şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Hastaların pozitiflik süresine göre cinsiyet dağılımı

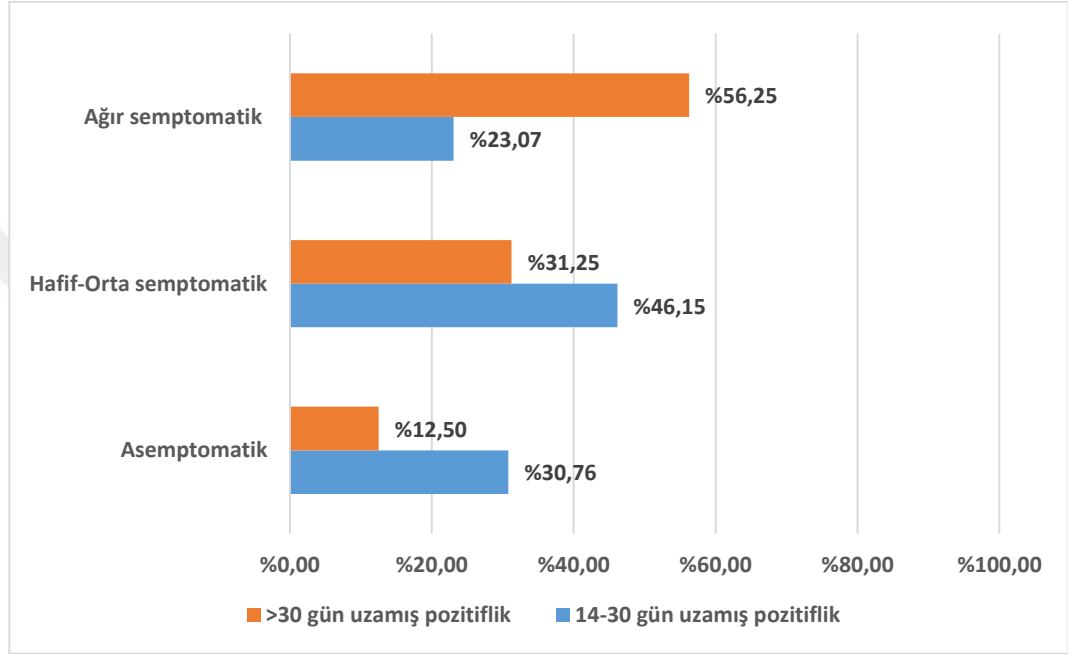
Çalışmamıza dahil edilen hastaların hematolojik malignite tanısı aldığı tarih ile COVID-19 pozitifliği arasında geçen süreler incelenmiş ve hastalar bu sürelerle göre; 5 yıl, 5-10 yıl ve 10 yıldan uzun süre şeklinde gruplandırılmıştır. Pozitiflik süresine göre oluşturulan iki grup arasında tanı süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresi 14-30 gün ile 30 günden uzun süren hastaların bu gruplara göre dağılımı şekil 16’da gösterilmiştir.



Şekil 16. Hastaların tanı konulduğu süreye göre SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresinin dağılımı

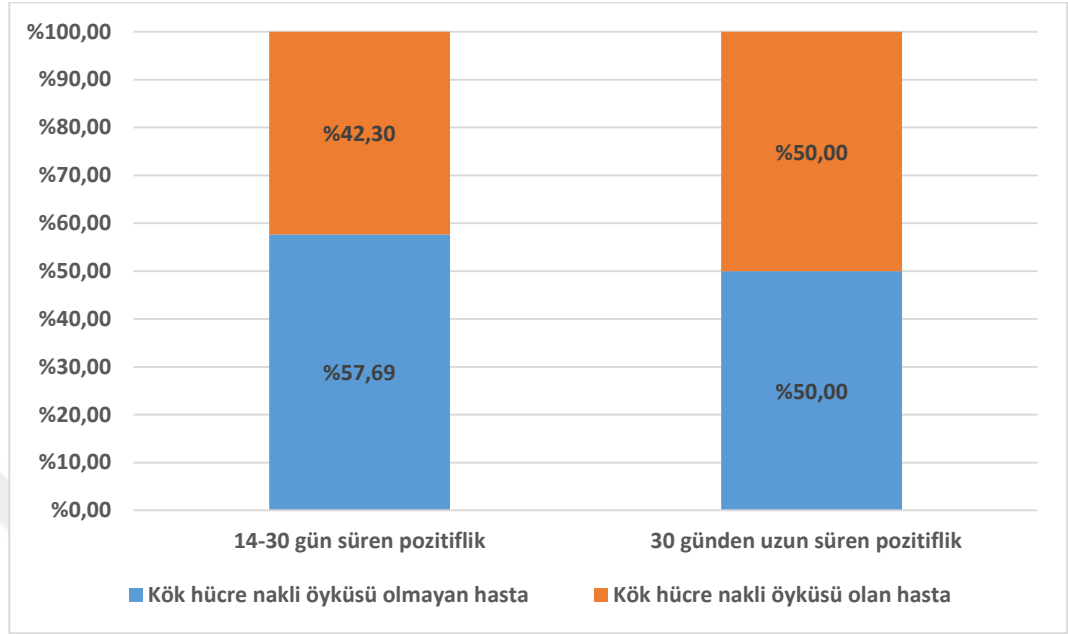
Çalışmamıza dahil edilen hastalar semptomlarına göre; asemptomatik, hafif-orta semptomu olanlar (boğaz ağrısı, halsizlik, miyalji gibi) ve ağır semptomu olanlar (nefes darlığı, genel durum bozukluğu gibi) şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların pozitiflik süreleri 14-30 gün ve >30 gün şeklinde gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmaya göre 14-30 gün süreyle SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunan hastaların %30,76'sı (8/26) asemptomatik, %46,15'i (12/26) hafif-orta semptomatik ve %23,07'si (6/26) ağır semptomatiktir. Pozitiflik süresi 30 günden uzun olan hastaların %12,50'si (2/16) asemptomatik, %31,25'i (5/16) hafif-orta semptomatik ve %56,25'i (9/16) ağır semptomatiktir. Pozitiflik süresine göre oluşturulan gruplar; asemptomatik, hafif-orta semptomatik ve ağır semptomatik şeklinde sınıflandırılan üç semptom durumuna göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Asemptomatik ve hafif-orta semptomu olan grup ile ağır semptomatik grup uzamış pozitiflik açısından

karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastaların semptom durumuna göre SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresinin dağılımı şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17. Hastaların semptom durumuna göre SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresinin dağılımı

Çalışma grubumuzdaki hastaların yaklaşık yarısı (%45,2) kök hücre nakli olmuştur. Hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre kök hücre nakli olma durumları incelenmiştir. Hastalardan 14-30 gün pozitifliği bulunanların %42,3’ü (11/26) kök hücre nakli olurken, 30 günden uzun süreli pozitifliği bulunanların %50’si (8/16) kök hücre nakli olmuştur. Pozitiflik süresine göre oluşturulan iki grup arasında kök hücre nakil öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ($p>0,05$) olmasına rağmen artış olduğu görülmektedir. Kök hücre nakli olma durumlarına göre uzamış SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresinin dağılımı şekil 18’de gösterilmiştir.

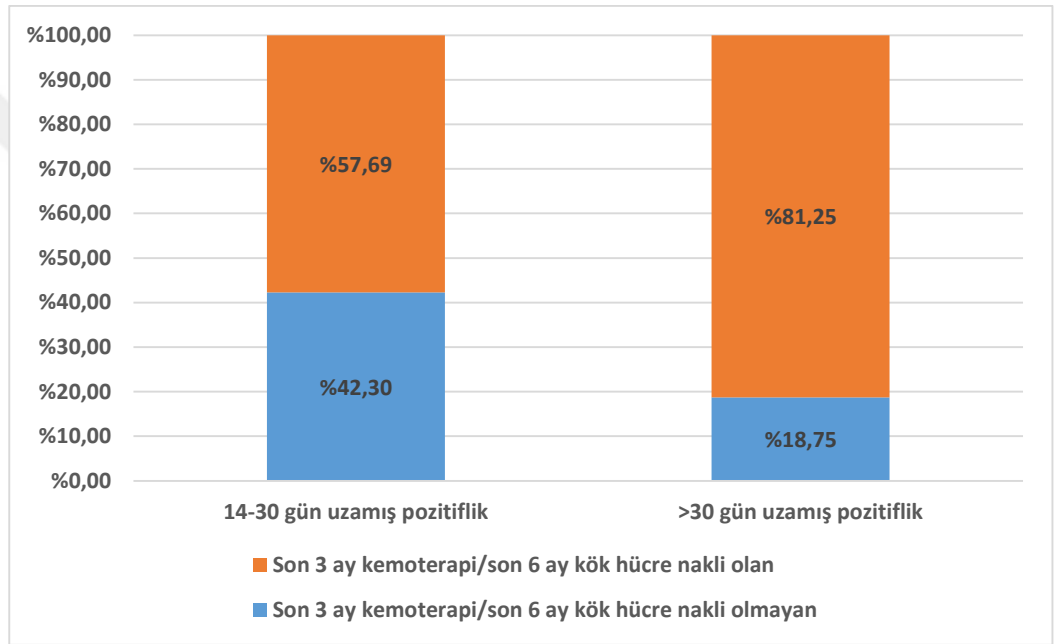


Şekil 18. Hastaların kök hücre nakli olma durumlarına göre uzamış SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresinin dağılımı

Çalışmamız süresince 42 hastadan 4'ü (%9,52) ölmüştür. Bu 4 hastadan 3'ünün (%75) 30 günden uzun süren SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunurken, 1'inin 14-30 gün süren SARS-CoV-2 PCR pozitifliği vardır. Hastaların hematolojik tanıları; Multiple Myelom, AML, KLL ve DBBL'dir. Hastalar semptom durumuna göre değerlendirildiğinde %75'inin ağır semptomatik olduğu, %25'inin ise asemptomatik olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların aldıkları tedaviler ile kök hücre nakli olma durumları incelenmiştir ve hastalar SARS-CoV-2 PCR pozitiflik sürelerine göre değerlendirilmiştir. Pozitiflik süresi 14-30 gün olan hastaların %57,69 (15/26)'unda son 3 ay içerisinde kemoterapi öyküsü veya son 6 ay içerisinde kök hücre nakil öyküsü bulunurken, 30 günden uzun süreli pozitifliği olan hastalarda bu oran %81,25 (13/16)'dır. Pozitiflik süresine göre oluşturulan iki grup arasında son

3 ay içerisinde kemoterapi öyküsü veya son 6 ay içerisinde kök hücre nakli öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Son 3 ay içerisinde kemoterapi alan veya son 6 ay içerisinde kök hücre nakli öyküsü olan hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre dağılımı şekil 19’da gösterilmiştir.



Şekil 19. Son 3 ay içerisinde kemoterapi alan veya son 6 ay içerisinde kök hücre nakli öyküsü olan hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre dağılımı

Çalışma grubumuzdaki hastaların SARS-CoV-2 PCR sonuçlarının döngü eşik (Ct-cycle treshold) değerleri incelenmiş ve hastaların pozitiflik süresine göre dağılımı değerlendirilmiştir. Hastalar Ct değerlerine, göre 5-25 Ct aralığında olanlar yüksek viral yük, 26-35 Ct aralığında olanlar düşük viral yük olarak sınıflandırılmıştır. SARS-CoV-2 PCR başlangıç Ct değerlerine göre yüksek viral yükü olan 30 hastanın 19 (%63,33)’unda 14-30 gün arasında pozitiflik varken, 11 (%36,66)’inde 30 günden uzun süren pozitiflik saptanmıştır. Hastaların

negatiflikten hemen önceki son pozitif PCR test sonuçlarının viral yük değerleri incelendiğinde çalışma grubundaki tüm hastaların 16 (%38,09)'sında yüksek viral yük, 26 (%61,90)'sında düşük viral yük tespit edilmiştir. Çalışma izlemi süresince ölümle sonuçlanan 4 hastanın ise tamamında (%100) yüksek viral yük bulunmuştur. Hastaların semptomlarına göre viral yük değerleri incelenmiştir. Semptomu olan 32 hastanın 26 (%81,25) 'sında başlangıç viral yükü yüksek iken, asemptomatik 10 hastanın ise 4 (%40) 'ünde yüksek viral yük tespit edilmiştir. Asemptomatik grup ile semptomatik grup viral yük değerleri açısından karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastaların semptom durumlarına göre viral yüklerin dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların semptom durumuna göre viral yük değerlerinin dağılımı

		Semptom Durumları			
		Asemptomatik		Semptomatik	
		Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
Viral Yük Değerleri (n=42)					
	Düşük Viral Yük	6	60	6	18,8
	Yüksek Viral Yük	4	40	26	81,2
$\chi^2=6.353$			$p=0,020$		

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, tanı, SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresi, hematolojik tanı süresi, semptom durumu, kök hücre nakil ile kemoterapi öyküsü ve Ct değerlerinin dağılımı tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yaş, Cinsiyet, Tanı, SARS-CoV-2 PCR Pozitiflik Süresi, Hematolojik Tanı Süresi, Semptom Durumu, Kök Hücre Nakli ve Kemoterapi Öyküsü ve Ct değerlerinin Dağılımı

		Sayı	(%)*	
Yaş (n=42)				
	21-40	6	14,3	
	41-65	22	52,4	
	65 ve üzeri	14	33,3	
Cinsiyet (n=42)				
	Kadın	23	54,8	
	Erkek	19	45,2	
Hastaların Tanıları (n=42)				
	Lösemi	19	42,2	
	Lenfoma	12	26,6	
	Multiple Myelom	9	20,0	
	Myelodisplastik Sendrom	2	4,4	
	Myelofibrozis	2	4,4	
	Talasemi Major	1	2,2	
Hastaların SARS-CoV-2 PCR Pozitiflik Süresi (n=42)				
	14-30 Gün	26	61,9	
	30 Günden Uzun	16	38,1	
Hastaların Hematolojik Hastalık Tanısı Konulduğu Tarih ile SARS-CoV-2 PCR Pozitifliği Arasında Geçen Süre (n=42)				
	5 Yıldan Az	29	69,1	
	5-10 Yıl	6	14,3	
	10 Yıldan Fazla	7	16,6	
Hastaların SARS-CoV-2 PCR Test İstemi Sırasındaki Semptom Durumu (n=42)				
	Asemptomatik	10	23,8	
	Hafif-Orta Semptom	17	40,5	
	Ağır Semptom	15	35,7	
Hastaların Kök Hücre Nakil Durumu (n=42)				
	Var	19	45,2	
	Yok	23	54,8	
Hastaların Son 3 Ayda Kemoterapi Öyküsü Veya Son 6 Ayda Kök Hücre Nakil Öyküsü (n=42)				
	Var	28	66,6	
	Yok	14	33,4	
Hastaların SARS-CoV-2 PCR İlk Pozitifliği Sırasındaki Ct Değerleri (n=42)				
	5-25 Ct	30	71,4	
	26-35 Ct	12	28,6	
Hastaların Negatiflik Öncesi Son Pozitif SARS-CoV-2 PCR Testi Ct Değerleri (n=42)				
	5-25 Ct	16	38,1	
	26-35 Ct	26	61,9	
Hastaların Semptomlarına Göre Başlangıç SARS-CoV-2 PCR Testi Ct Değerleri (n=42)				
	Asemptomatik Hastalar	5-25 Ct	4	9,5
		26-35 Ct	6	14,3
	Semptomatik Hastalar	5-25 Ct	26	61,9
		26-35 Ct	6	14,3

*: Sütun Yüzdesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresine göre yaş, cinsiyet, semptom durumları, tanı süreleri, kök hücre ve kemoterapi öyküsünün değerlendirilmesi tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların SARS-CoV-2 PCR Pozitiflik Süresine Göre Yaş, Cinsiyet, Semptom, Tanı Süreleri, Kök Hücre Nakli ve Kemoterapi Öyküsünün Değerlendirilmesi

		SARS-CoV-2 PCR Pozitiflik Süresi			
		14-30 Gün		30 Günden Uzun	
		Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
Yaş (n=42)					
	21-40	6	23,1	0	0
	41-65	11	42,3	11	68,8
	65 ve üzeri	9	34,6	5	31,2
$\chi^2=5,048$		p=0,080			
Cinsiyet (n=42)					
	Kadın	11	42,3	12	75,0
	Erkek	15	57,7	4	25,0
$\chi^2=4,273$		p=0,039			
Semptom Durumu (n=42)					
	Asemptomatik-Hafif-Orta Semptom Grubu	20	76,9	7	43,8
	Ağır Semptom Grubu	6	23,1	9	56,2
$\chi^2=4,747$		p=0,029			
Hastaların Hematolojik Hastalık Tanısı Konulduğu Tarih ile SARS-CoV-2 PCR Pozitifliği Arasında Geçen Süre (n=42)					
	5 Yıldan Az	19	73,1	10	62,5
	5-10 Yıl	4	15,4	2	12,5
	10 Yıldan Fazla	3	11,5	4	25,0
$\chi^2=1,295$		p=0,523			
Kök Hücre Nakil Durumu (n=42)					
	Var	11	42,3	8	50,0
	Yok	15	57,7	8	50,0
$\chi^2=0,237$		p=0,627			
Son 3 Ayda Kemoterapi Öyküsü Veya Son 6 Ayda Kök Hücre Nakil Öyküsü (n=42)					
	Var	15	57,7	13	18,8
	Yok	11	42,3	3	81,2
$\chi^2=2,474$		p=0,116			

*: Sütun Yüzdesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Erişkin Hematoloji ve Erişkin Kemik İliği Bölümlerinde takipli, 14 günden uzun süreli SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunan hastaların, yaş ve cinsiyet bilgileri, takipli oldukları bölümde aldıkları tanılar, tanıyı aldıkları tarih, verilen tedaviler, klinik durumları, SARS-CoV-2 PCR pozitiflik süresi ve viral yük değerleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Uzun PCR pozitifliği açısından hastaların verileri tartışılmaktadır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, sağlıklı ve immünsüpresif bireylerde farklı klinik belirtiler ve kronik sonuçlara yol açabilir (10). İmmünsüpresif hasta tanımı oldukça geniş olup ilk akla gelen hasta grupları kanser tedavisi için kemoterapi alan hastalar, solid organ nakli hastaları, hematolojik malignitesi olan hastalar, romatolojik endikasyonlar nedeniyle biyolojik ajan kullanan hastalar ve HIV/AIDS hastaları olarak sıralanabilir. Bu grup içerisinde özellikle hematolojik maligniteli hastalarda primer hastalığın oluşturduğu immünsüpresyonun yanında kemoterapi, radyoterapi gibi tedavilerin yol açtığı mielosüpresyon ve lenfopeninin de COVID-19 prognozunu kötü etkilediği düşünülmektedir (129). Dai ve arkadaşlarının, kanserli hastalarda COVID-19 seyrini inceledikleri bir çalışmada kanser tanısı olmayan COVID-19 hastalarıyla karşılaştırıldığında, kanserli hastalarda ölüm oranlarının, yoğun bakım ünitesine kabul oranlarının ve en az bir ciddi semptom görülme oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kanser hastaları tanılarına göre değerlendirildiğinde ise hematolojik kanser hastalarının tüm kanser hastaları arasında en ciddi hastalık seyrine ve en sık ölüm oranlarına sahip olduğu tespit

edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hematolojik kanserli hastaların lösemi, miyelom ve lenfoma tanıları olduğu gözlenmiştir (131). Yapılan çalışmalarda lösemi, lenfoma ve miyelom gibi hematolojik malignitesi olan hastaların, solid organ malignitesi olan hastalara göre daha şiddetli COVID-19 seyri gösterdiği, daha uzun süre hastane yatışı olduğu ve klinik iyileşmeye kadar geçen sürenin daha uzun olduğu bildirilmiştir (132). Bağışıklığı baskılanmış kişilerin SARS-CoV-2'yi daha uzun süre yaydığı, viral bulaşma süresini artırdığı ve potansiyel mutasyonlar için rezervuar olarak hareket ettiği düşünülmektedir (133).

Fransa'da Malard ve arkadaşlarının, hematolojik malignitesi ve COVID-19 enfeksiyonu olan 25 hastanın demografik özelliklerini değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların 40-96 yaş aralığında olduğu, %50'sinin 65 yaş üzeri olduğu ve %68'inin erkek cinsiyet olduğu tespit edilmiştir (134). Borah ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hematolojik maligniteleri olan ve COVID-19 tanısı almış 130 hastayı analiz etmişlerdir. Hastaların %33,3'ünün 65 yaş üzeri olduğu ve %71,5'inin cinsiyetinin erkek olduğu bulunmuştur (135). Suárez ve arkadaşlarının, hematolojik malignitelerin COVID-19 şiddeti ve mortalitesi üzerine etkisini inceledikleri bir çalışmada hastaların ortalama yaşı (72 yaş), hematolojik malignitesi olmayan COVID-19 popülasyonunun ortalama yaşından (60 yaş) daha yüksek bulunmuştur. Hematolojik malignitesi olan hastaların %32'sinin 70-79 yaş arası olduğu ve %60'ının erkek cinsiyette olduğu tespit edilmiştir (136). Yapılan bu çalışmalar hematolojik malignitesi olan COVID-19 hastalarının ileri yaş grubunda ve daha çok erkek cinsiyette olduğunu göstermiştir. Yukarıda belirtilen çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da 65 yaş üzeri grupta %33,3

oranında hasta bulunmaktadır. Cinsiyet dağılımı incelenecek olursa hasta grubumuzdaki 42 hastanın %54,8'i kadın, %45,2'si erkek cinsiyettedir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamakla birlikte kadın hasta oranı daha yüksek bulunmuştur.

Aries ve arkadaşlarının, hematolojik malignitesi olan 35 COVID-19 hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %37'si lenfoma, %34'ü multiple myelom, %17'si lösemi, %3'ü myelofibrozis, %3'ü myelodisplastik sendrom tanısının olduğunu bulmuşlardır (137). Booth ve arkadaşlarının, hematolojik malignitesi ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların sonuçlarını analiz etmeyi hedefledikleri bir çalışmada 66 hastanın %32'sinde lösemi, %23'ünde lenfoma, %26'sında multiple myelom, %12'sinde myelodisplastik sendrom, %7'sinde myeloproliferatif neoplazm tanısı tespit edilmiştir (138). Infante ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hematolojik maligniteli, COVID-19 hastalığı geçiren 41 hastanın %36,6'sının lenfoma, %31,8'inin lösemi, %12,2'sinde multiple myelom, %9,7'sinde myelodisplastik sendrom, %9,7'sinde myeloproliferatif neoplazm gözlenmiştir (139). Yapılan tüm bu çalışmalarda hematolojik malignitesi olan ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda en sık gözlenen tanılar lenfoma, lösemi ve multiple myelom olmuştur. Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer olarak en sık gözlenen tanılar sırasıyla; Lösemi (%42,2), Lenfoma (%26,6) ve Multiple Myelom (%20) olmuştur. COVID-19'da önemli bir hastalık mekanizmasının, sitokin fırtınası sonucu oluşan hiperinflamasyon ve buna sekonder gelişen akciğer hasarı olabileceğine dair çalışmalar vardır. Lösemi, lenfoma ve multiple myelom hastaları, myeloid ve lenfoid hücre serilerindeki

fonksiyonel ve sayısal bozulmalar nedeniyle sitokin aracılı inflamasyona daha duyarlı olabilmektedir ve sonuç olarak bu hastalarda COVID-19'a yakalanma ve şiddetli seyir olasılığı artabilmektedir (140).

Fransa'da yapılan retrospektif, çok merkezli bir çalışmada Dulery ve arkadaşları, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 111 lenfoma hastasının 32 (%29)'sinde 30 günden uzun süren SARS-CoV-2 pozitifliği olduğunu gözlemlemişlerdir (141). Shah ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada hematolojik malignitesi olan COVID-19'a yakalanmış 80 hastanın %27,5'inde ortalama gün 29 (7-65 arası) gün süren SARS-CoV-2 pozitifliği tespit etmişler (142). Hematolojik maligniteli COVID-19 hastaları ile bilinen bir hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada hematolojik maligniteli hastaların ortalama SARS-CoV-2 pozitiflik süresi 32,7 gün olarak bulunurken, diğer hasta grubunda bu süre 20 gün olarak tespit edilmiştir (139). Yapılan başka bir çalışmada ise, sağlıklı olup COVID-19'a yakalanan 339 kişilik hasta grubunda %14 oranında hastanın >14 gün uzamış PCR pozitifliği tespit edilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da hematolojik maligniteli hastalarda tespit edilen oranlara benzer olarak hastaların %38,1'inde 30 gün ve daha uzun süren SARS-CoV-2 pozitifliği bulunmuştur. Yapılan çalışmalar, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında hematolojik maligniteli hastaların daha uzun süre pozitifliği olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hematolojik malignitelerin uzun süreli SARS-CoV-2 pozitiflikle ilişkisine dair immunsupresif mekanizmalar dışında herhangi bir açıklayıcı mekanizmadan bahsedilmemiştir (139).

Aldhaeefi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte 530 hastayı incelemişler ve 4. haftada PCR testi negatifleşen 215 hastanın ortalama yaşının 57 olduğunu; 8. haftada PCR testi hala pozitif kalmaya devam eden 68 hastanın ise hastaların ortalama yaşının 64 olduğunu ve hepsinin 54 yaş üzeri olduğunu tespit etmişlerdir (143). Jones ve arkadaşları, SARS-CoV-2 ile enfekte yaşlı hastalarda uzun süreli PCR pozitifliği ile ilgili yaptıkları bir çalışmada 14 günden sonra uzun süreli PCR pozitifliği olan 72 hastayı incelemişler. Hastalar 14-102 yaş aralığında olup hastaların ortalama yaşı 51 bulunmuştur. PCR pozitifliği 3. haftada devam eden hastaların %11'i 80 yaş ve üzeri iken; 6. haftada bu oran %50'ye yükselmiştir. Çalışmada <40 yaş hastalarla karşılaştırıldığında ≥ 80 yaş hastaların ortalama PCR pozitiflik süresinin anlamlı derecede uzadığı tespit edilmiştir. Ayrıca 40 yaşın altındaki hiçbir hastada 33 günden uzun süren PCR pozitifliği gözlenmemiştir (144). Hu ve arkadaşları, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda SARS-CoV-2 RNA pozitifliğine etki eden durumları incelemek için yaptıkları bir çalışmada >45 yaşın, uzamış pozitiflikte istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir (145). Bu çalışmalar hematolojik malignite tanısı olmayan normal bireylerde yapılmış olup hematolojik maligniteden bağımsız olarak yaş ilerledikçe uzamış pozitiflik oranının arttığı gözlenmiştir. Bizim çalışma grubumuzda da 14-30 gün arası SARS-CoV-2 pozitifliği bulunan hastaların %76'sı 41 yaş ve üzeri grupta iken; 30 günden uzun süreli pozitifliği bulunan hastalarda bu oran %100'dür. Daha uzun süreli pozitiflikte 21-40 yaş grubunda olan hasta yoktur ve çalışma grubumuzda uzamış pozitifliğe yaş ile birlikte hastaların hematolojik maligniteli olması durumu da eklenmiştir. Yapılan

alışmalar özellikle ileri yaş grubunda uzun süreli PCR pozitifliğinin daha fazla oranda olduğunu göstermektedir. Bunun bir sebebi olarak, yaş ilerledikçe doğuştan ve adaptif bağışıklık tepkisinde oluşan işlev bozukluğunun viral RNA'nın vücuttan temizlenmesinin gecikmesine ve dolayısıyla uzun süreli viral pozitifliğe yol açabileceği düşünülmektedir (2). Benzer şekilde hematolojik maligniteler de bağışıklık sistemini baskılaması yönüyle uzamış pozitifliğe sebebiyet verebilmektedir.

Dezza ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastanede yatan SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda COVID-19 uzamış PCR pozitifliğine etkisi olan faktörleri incelemişler. Hastaları, SARS-CoV-2 pozitiflik süresine göre ≤ 14 gün olanlar erken negatifleşen grup ve >14 gün olanlar geç negatifleşen grup şeklinde ikiye ayırmışlardır. Erken negatifleşen gruptaki 101 hastanın %54,4 (55)'ünün erkek cinsiyette olduğu; geç negatifleşen gruptaki 78 hastanın ise %61,5 (48)'inin erkek cinsiyette olduğu tespit edilmiştir (2). Xu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 113 COVID-19 hastasını uzamış pozitiflik açısından değerlendirmişler. Hastaları pozitiflik süresine göre <15 gün pozitifliği olanlar ($n=37$) ve ≥ 15 gün sonra pozitifliği olanlar ($n=79$) şeklinde sınıflandırmışlar. İki grubu epidemiyolojik özellikler ve klinik özellikler açısından karşılaştırmışlar. Uzamış pozitiflik açısından erkek cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı şekilde risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (146). Motoc ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da SARS-CoV-2 pozitiflik süresinin erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu gözlenmiştir (147). Yapılan alışmalar erkek cinsiyetin uzamış pozitiflikle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu cinsiyet

farklılığının nedenleri belirsizliğini korumakla birlikte, bazı çalışmalar erkeklerde kadınlara göre daha yüksek düzeyde olan androjen hormonlarının TMPRSS2'nin transkripsiyonunu arttırdığını ve böylece SARS-CoV-2'nin hücreye girişini kolaylaştırdığını ileri sürmektedir (148). Bizim çalışmamızda ise çalışma sonuçlarının aksine 14-30 gün arası pozitifliği olan hasta grubunda %42,3 oranında kadın cinsiyet varken, 30 günden uzun pozitifliği olan hasta grubunda %75 oranında kadın cinsiyet tespit edilmiştir. Toplam hasta grubumuza baktığımızda ise kadın ve erkek cinsiyet oranları birbirine oldukça yakındır ve daha uzun süreli pozitiflik olan hasta grubunda daha az hasta olduğu için kadın cinsiyet oranı görece fazla bulunmuştur.

Pagano ve arkadaşlarının, hematolojik maligniteleri olan yetişkin hastalarda COVID-19 enfeksiyonunu inceledikleri bir çalışmada hastalar malignite durumlarına göre; Kontrol altında olan hastalar, Remisyonunda olan hastalar, Aktif hastalar, Yeni tanı alan hastalar, Stabil hastalar şeklinde sınıflandırılmış ve hastaların %51'inin aktif hasta grubunda olduğu ve aktif hastalığın COVID-19 seyrini ve süresini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (149). Gur ve arkadaşları COVID-19 ve hematolojik malignite arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları derlemede, yeni tanı almış (<1 yıl) hematolojik maligniteli hastaların hastaneye başvuruları sırasında şiddetli COVID-19 geçirme riskinin arttığını, hastaneye yatış sürelerinin daha uzun olduğunu, enfeksiyonun daha uzun sürdüğünü ve mortalitenin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (150). Yapılan çalışmalar hematolojik malignite tanısını yakın zamanda almanın SARS-CoV-2 enfeksiyon şiddetinde artış ve daha uzun süre pozitiflik ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da toplam 42 hastanın 29 (%69)'u 5 yıldan daha kısa süredir malignite tanısı olan hastalardır. Hastalar pozitiflik süresine göre gruplandırıldığında 14-30 gün arası pozitifliği olan hastaların %73'ü 5 yıldan az süredir hematolojik malignite tanısı ile takipli iken, 30 günden uzun süredir pozitifliği bulunan hastalarda bu oran %62,5'dir. Her iki uzamış pozitiflik grubunda da en yüksek oranda son 5 yılda tanı alan hastaların olduğu görülmektedir. Kısa süreli tanısı olan hastaların çoğunda kemoterapi, immunoterapi ve diğer immunsupresif tedavi öyküleri yakın tarihli olmasının hastalık şiddeti ve süresine etki edebileceği düşünülmektedir (149).

Sun ve arkadaşlarının, SARS-CoV-2 RNA'nın vücut sıvılarında uzun süre tespiti ile ilgili yaptıkları bir çalışmada virüs RNA'sının PCR ile en son tespitine kadar geçen süre, hafif vakalarda nazofaringeal sürüntü örnekleri için 45,6 gün iken, ciddi vakalarda 48,9 gün olarak bulunmuştur (151). Lee ve arkadaşları Güney Kore'de yaptıkları bir çalışmada, 1186 COVID-19 hastasını uzun süreli SARS-CoV-2 pozitifliği açısından değerlendirmişler ve hastaların %21,2 (251/1186)'sinin 30 günden uzun süredir pozitifliği olduğunu tespit etmişlerdir. Bu hastalar semptom durumları açısından incelendiğinde, özellikle solunum semptomları olan hastalar olmak üzere semptomatik hasta grubunda 30 günden uzun süreli pozitifliğin asemptomatik hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (152). Yapılan çalışmalar semptomatik hasta grubunda daha uzun süre SARS-CoV-2 pozitifliği olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da toplam 42 hastanın %23,8 (10)'i asemptomatik grupta iken, %76,2 (32)'si semptomatik gruptadır. Pozitiflik süresine göre semptom durumunu değerlendirdiğimizde 14-30

gün arası pozitifliği olan hastaların %30,7'si asemptomatik, %46,2'si hafif-orta semptomatik, %23,1'i ağır semptomatik grupta iken; 30 günden uzun süreli pozitifliği bulunan hastalarda bu oranlar sırasıyla %12, %32 ve %56 bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda; semptom gruplarındaki asemptomatik ve hafif-orta semptomatik grup ile ağır semptomatik grup uzamış pozitiflik açısından karşılaştırılmıştır. Bu durumda pozitiflik süresi 30 günden uzun olan hasta grubunda ağır semptomatik hasta oranı %56,2 iken, 14-30 gün arası pozitifliği olan hasta grubunda bu oran %23,1 olarak tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastalık şiddetinin artışı virüsün vücuttan atılımını engellerken, virüsün hızlı bir şekilde negatifleşmemesi de hastalığın ilerlemesine katkıda bulunarak bir kısır döngüye yol açtığı yönünde çalışmalar mevcuttur ancak bu konuyla ilgili açıklayıcı net bir mekanizmadan bahsedilmemektedir (151, 153). Ayrıca yapılan bir çalışmada da, klinik kötüleşmenin solunum yolunda viral replikasyonun devamına sebep olabileceği ve bunun sonucunda semptom süresinin uzayabileceği belirtilmiştir (154). Bizim çalışma grubumuzda da ağır semptomatik hastaların hepsinde solunum sıkıntısı gözlenmiştir.

Aydillo ve arkadaşları, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda SARS-CoV-2 bulaştırıcılığı ile ilgili yaptıkları bir çalışmada hematopoetik kök hücre nakli öyküsü olan immünsupresif hasta grubunda, 2 ay ve daha uzun süren SARS-CoV-2 RNA pozitifliği tespit etmişlerdir (7). Pinana ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hematolojik malignitesi olan COVID-19 hastalarında risk faktörleri ve COVID-19'un sonuçlarını değerlendirmişler. Hastaları kök hücre nakil olma durumuna göre sınıflandırmışlar ve kök hücre nakli olan ve olmayan hasta grubu

arasında SARS-CoV-2 PCR negatifliğine kadar geçen sürede anlamlı bir fark tespit edememişlerdir (5). Bizim çalışmamızda da kök hücre nakli olan ve 30 günden uzun süreli pozitifliği bulunan hastalar (%50), 14 -30 gün arası pozitifliği bulunan hastalara (%42,3) göre fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bazı çalışmalar kök hücre nakli olan hastalarda uzun süreli nötropeni ve lenfopeninin, graft-versus-host hastalığı gelişiminin viral enfeksiyon riskini arttırdığını ve bu hastalarda sıklıkla uzun süreli viral pozitiflik görüldüğünü belirtmektedir (155, 156). Bazı çalışmalar ise, kök hücre nakil öyküsü olan hastalarda COVID-19 açısından kötü seyir ve uzamış pozitiflik olmamasını, kök hücre nakil merkezlerinin pandemiden bağımsız olarak eğitimli, nitelikli multidisipliner bir ekibe sahip olmasına ve sıkı biyogüvenlik, izolasyon protokollerini uygulamasına bağlamıştır (157).

Artamendi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lenfoma tanılı COVID-19'a yakalanmış 177 hastanın çalışma süresince %34,5'inin ölümle sonuçlandığı bulunmuştur. Bu hastalarda başvuru anında nefes darlığı şikayetinin daha fazla olduğu ve nefes darlığının mortaliteye etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (158). Yang ve arkadaşları, immunsupresif hasta grubunda COVID-19 mortalitesi ile ilgili yaptıkları çalışmada hayatını kaybeden hastalarının hepsinin semptomatik olduğunu ve en yaygın görülen semptomun nefes darlığı olduğunu tespit etmişlerdir (159). Yapılan çalışmalar ciddi semptomu olan hastalarda mortalitenin arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda 42 hastadan 4'ü çalışma süresince hayatını kaybetmiştir ve bu hastaların 3 (%75)'ünde başvuru esnasında ağır COVID-19 semptomları bulunmaktadır. Hasta sayısı az olduğu için

istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmasa da yapılan çalışmalarla uyumlu olarak hastalarda en sık nefes darlığı şikayeti tespit edilmiştir. Ayrıca hayatını kaybeden hastalarda daha fazla oranda uzamış pozitiflik gözlenmiştir. Semptomatik hasta grubunda özellikle nefes darlığı şikayeti olan hastalarda hipoksemi hastalığının ilerlemesi ile kötüleşebilmekte ve ARDS gelişimine sebep olabilmektedir. COVID-19'da ölümle ilişkili en sık görülen komplikasyon ARDS olup nefes darlığı ile başvuran COVID-19 hastalarında mortalitenin yüksek olmasının bir sebebinin bu olabileceği düşünülmektedir (160). Ayrıca ağır semptomları olan COVID-19 hastalarında virüsün vücuda doğrudan verdiği hasar, gelişen sitokin fırtınası, hipoksemi veya hastalara verilen tedaviler sonucunda hayati organlar olan karaciğerde, böbreklerde ve pankreasta fonksiyonel bozukluklar meydana gelmektedir. Bu organlarda oluşan hasar COVID-19 hastalarında klinik seyrin daha da şiddetlenmesine ve hastaların semptomlarının artmasına yol açmaktadır. İlerleyen çoklu organ hasarı bir süre sonra çoklu organ yetmezliğine ve ölüme giden bir tabloya sebebiyet vermektedir. Böylece ağır semptomatik hasta grubunda mortalite artışı olabileceği öngörülmektedir (6).

Dulery ve arkadaşları, lenfoma hastalarında COVID-19 sonrası hastanede uzun süreli kalış ve yüksek mortalite ile ilgili yaptıkları bir çalışmada 111 lenfoma hastasından 32'sinde 30 günden uzun süren SARS-CoV-2 pozitifliği tespit etmişler ve bu hastaların 26 (%81)'sının lenfoma nedeniyle son 4 ayda kemoterapi aldığını gözlemlemişlerdir (141). Artamendi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 6 hafta ve daha uzun süredir SARS-CoV-2 pozitifliği bulunan 92 lenfoma hastası son 3 aydaki kemoterapi öyküsüne göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

aralarında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (158). Lee ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada hematolojik malignitesi olan hastalarda uzun süreli SARS-CoV-2 enfeksiyonunu araştırmışlar ve 30 günden uzun süreli pozitifliği olan hastaları son 6 ayda kök hücre nakli olma veya son 3 ayda kemoterapi alma durumlarına göre karşılaştırdıklarında, yakın zamanda bu tedavileri alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış pozitifliğinin olduğunu gözlemlemişlerdir (10). Yapılan çalışmaların bazıları yakın zamanda alınan immunsupresif tedavilerin uzun süreli pozitiflikle ilgisi olabileceğini gösterirken bazıları ilişki tespit edememiştir. Bizim çalışmamızda ise son 3 ay içerisinde kemoterapi alan veya son 6 ay içerisinde kök hücre nakli olan hastaların oransal olarak daha uzun süreli pozitifliği olduğu görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan bazı çalışmalar, hematolojik malignite tanısı olan hastalara verilen immunoterapinin (monoklonal antikor tedavileri) akciğer epitel hücreleri de dahil olmak üzere sağlıklı hücreler için toksik olabilen çok miktarda sitokin salınımını tetiklediğini ve dolayısıyla daha ciddi bir hastalık seyrine yol açabileceğini belirtmektedir (131). Yapılan başka bir çalışmada ise uzun süreli viral pozitifliğe; B hücre fonksiyon kaybı, azalmış CD4+ T hücresi sayısı ve CD8+ T hücresi aktivasyonu ile karakterize edilen immun sistem düzensizliğinin sebep olabileceği gösterilmiştir (10). Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların bazıları monoklonal antikor tedavisi almaktaydı. Kök hücre nakli olan hastalarda ise kemik iliğinde B lenfositlerin azalması ve sonuçta yukarıda bahsedilen immun düzensizliğin bizim hasta grubumuzdaki uzamış pozitiflikle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak biz çalışma grubumuzdaki hastaların CD4+ T hücre ve CD8+ T hücre seviyelerini araştıramadığımız için bu konuda kendi hastalarımız adına net bir bilğimiz bulunmamaktadır.

Magleby ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SARS-CoV-2 viral yükünün COVID-19 hastalarında entübasyon riski ve mortalite üzerine etkisi incelenmiş ve viral yük arttıkça hastaların entübasyon oranı ile ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Hastane içi mortalite, yüksek viral yükü olan hastalarda %35, orta viral yükü olan hastalarda %17,6 ve düşük viral yükü olan hastalarda %6,2 olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu bulmuşlardır (161). Mozaini ve arkadaşlarının, SARS-CoV-2 viral yükünün kanser hastalarında COVID-19 şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkisini inceledikleri bir çalışmada yüksek viral yükü olan kanser hastalarında hastane içi mortalitenin %41,38, orta viral yükü olan hastalarda %23,81 ve düşük viral yükü olan hastalarda ise %14,29 olduğu tespit edilmişlerdir. COVID-19'a yakalanmış kanser hastalarında SARS-CoV-2 viral yük değerleri ile hastalığın mortalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır (162). Machado ve arkadaşları ise, SARS-CoV-2 viral yükünün hastanede yatan hastaların mortalitesi üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada ölümle sonuçlanan hastaların daha yüksek viral yüke sahip olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını göstermişlerdir (163). Yapılan çalışmalar yüksek viral yük değerlerinin COVID-19 mortalitesinde etkisi olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda toplam 42 hastanın %38'inde yüksek viral yük tespit edilirken, ölümle sonuçlanan 4 hastanın %100'ünde yüksek viral yük bulunmuştur. Fakat bu fark, hasta sayısının az olması sebebiyle

istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bazı çalışmalar SARS-CoV-2 viral yüklerinin, genel hastalık şiddetini, hipoksemi derecesini ve mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmeye rolü olabileceğini belirtmiştir. Bunun sebebi olarak enfeksiyondan sonra ACE-2 reseptör artışının IL-1, IL-10 ve IL-6 sitokinlerin üretimine ve B hücre aktivasyonuna yol açtığını, viral yük artışıyla da ACE-2 reseptörlerinin daha fazla ekspresyonu sonucu virüsün konak hücreye penetrasyonunun ve viral replikasyonunun arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca aşırı sitokin salınımı neticesinde ARDS ve sistemik inflamasyon ile ölüme kadar giden daha ciddi bir hastalık tablosuna sebep olduğunu açıklamışlardır (163).

Liu ve arkadaşları, hafif ve şiddetli COVID-19 vakalarında viral dinamikleri araştırdıkları çalışmada 76 COVID-19 hastasını incelemişler ve hastaları hafif semptomatik ve ağır semptomatik grup olarak sınıflandırmışlardır. Hastaların viral yük değerleri incelendiğinde ağır semptomatik gruptaki hastaların Ct değerlerinin hafif semptomatik gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir (164). Zheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, şiddetli COVID-19 semptomları olan hastaların viral yüklerinin, hafif semptomları olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (165). Shenoy ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede ise, incelenen 36 çalışmanın (7222 hasta) sonucunda semptomların başlangıcındaki viral yük ile COVID-19 şiddeti ve yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (166). Yapılan çalışmalar semptom şiddeti ile viral yük arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak semptomatik hastaların %81'inde yüksek viral yük varken, asemptomatik hastaların %40'ında yüksek viral

gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda daha yüksek bir viral yük, başlangıçta yorgunluk, halsizlik, ateş ve baş ağrısı olarak ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir (167). Bazı çalışmalarda bu bulguyu destekleyecek şekilde, plazma ve nazofaringeal SARS-CoV-2 RNA düzeyi ile proinflamatuvar sitokinlerin ve IL-6, CRP/serum amiloid A oranı gibi inflamasyon biyobelirteçlerin seviyelerinin korele olduğu gösterilmiştir (168, 169). Ayrıca yapılan çalışmalarda viral yük seviyelerinin bir takım klinik belirteçlerle uyumlu olarak yüksek bulunduğu gözlenmiştir. COVID-19 hastalarında daha yüksek hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak değerlendirilen lenfopeni bulgusu düşük Ct değerlerine sahip hasta grubunda daha çok tespit edilmiştir (170, 171). Ayrıca kötü prognoz göstergesi olan ve artmış doku yıkımını gösteren yüksek LDH seviyeleri olan hastalarda düşük Ct değerleri bulunmuştur (172). Benzer şekilde, COVID-19 hastalığının kötü prognoz ve mortalite belirteci olduğu ileri sürülen yüksek duyarlıklı troponin I ile düşük Ct değerlerinin korelasyonu da görülmüştür (170). Sonuç olarak COVID-19 hastalarında virüs yükü arttıkça konağın inflamasyon yanıtı artmakta ve bunun sonucunda hastaların klinik seyri şiddetlenmektedir.

6. SONUÇ

SARS-CoV-2 virüsü 2019 yılı aralık ayında Çin’de ortaya çıktıktan sonra, virüs dünya genelinde hızla yayılarak önemli morbidite ve mortalite sebebi olmuştur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sağlıklı bireylerde ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde farklı klinik seyir göstermektedir. İmmüsupresif bireylerde COVID-19’un prognozu daha kötü olup, komplikasyon riski daha yüksektir. Yapılan çalışmalar özellikle hematolojik malignitesi olan COVID-19 hastalarında ciddi hastalık ve mortalite insidansının daha yüksek olduğunu ve hastaların daha uzun süre viral pozitifliği bulunduğunu göstermiştir. Bu hasta grubunda uzun süreli pozitifliğe bağlı olarak malignitelere yönelik verilen tedavilere ara verilmekte veya başlanmamaktadır. Hematolojik malignitesi olan hastalarda COVID-19 uzamış PCR pozitifliğinin daha iyi anlaşılması hastaların tedavi sürecini, hastalık şiddetini ve izolasyon süresini etkilemesi yönüyle büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda hematolojik malignitesi olan ve uzun süreli SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunan hastaların tanısı, klinik özellikleri, aldıkları tedaviler, risk faktörleri ve SARS-CoV-2 viral yükleri incelenmiş ve bu faktörlerin uzayan pozitifliğe etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda daha uzun süreli pozitifliği bulunan hastaların ileri yaş grubunda olduğu, daha kısa süredir malignite tanısı ile takipli olduğu, yakın zamanda kemoterapi veya kök hücre nakil öyküsü bulunduğu ve ağır COVID-19 semptomlarının daha çok gözleendiği tespit edilmiştir. Hematolojik malignitesi olan hasta grubunda uzamış SARS-CoV-2 pozitifliğinin incelenmesi, bu hasta grubunun klinik yönetimine katkı sağlayacaktır. Ayrıca

hastaların izolasyon süresini belirlemede yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu tür çalışmalar, sürekli mutasyona uğrayan SARS-CoV-2 virüsünün genotipik özelliklerinin bilinmesi ve klinik seyre etkilerinin araştırılması ile daha etkin hale gelecektir. Genel olarak varyantların hematolojik maligniteli hasta grubunda etkilerinin bilinmesine ve mutasyonların araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
2. Cogliati Dezza F, Oliva A, Cancelli F, Savelloni G, Valeri S, Mauro V, et al. Determinants of prolonged viral RNA shedding in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;100(2):115347.
3. Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol*. 2021;12:809244.
4. Eser F, Kayaaslan B, Guner R, Hasanoglu I, Kaya Kalem A, Aypak A, et al. The Effect of prolonged PCR Positivity on patient Outcomes and Determination of Isolation period in COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e14025.
5. Pinana JL, Martino R, Garcia-Garcia I, Parody R, Morales MD, Benzo G, et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9:21.
6. Liu W, Yang C, Liao YG, Wan F, Lin L, Huang X, et al. Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities. *J Infect Public Health*. 2022;15(1):13-20.
7. Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2586-8.
8. Laracy JC, Kamboj M, Vardhana SA. Long and persistent COVID-19 in patients with hematologic malignancies: from bench to bedside. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35(4):271-9.
9. Epstein RL, Sperring H, Hofman M, Lodi S, White LF, Barocas JA, et al. Time to SARS-CoV-2 PCR Clearance in Immunocompromising Conditions: Is Test-Based Removal From Isolation Necessary in Severely Immunocompromised Individuals? *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab164.
10. Lee CY, Shah MK, Hoyos D, Solovyov A, Douglas M, Taur Y, et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov*. 2022;12(1):62-73.

11. Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J, Santhakumar A, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;10:100694.
12. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-70.
13. Solomon M, Liang C. Human coronaviruses: The emergence of SARS-CoV-2 and management of COVID-19. *Virus Res*. 2022;319:198882.
14. Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020;9(4).
15. Hasoksuz M, Kilic S, Sarac F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):549-56.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
17. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
18. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1686-97.
19. Rzymiski AWaP. On the Coronaviruses and Their Associations with the Aquatic Environment and Wastewater. *Water*. 2020.
20. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
21. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102-8.
22. Araf Y, Faruqi NA, Anwar S, Hosen MJ. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *Int Microbiol*. 2021;24(1):19-24.
23. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):226-36.
24. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol*. 2021;433(2):166725.

25. Gorkhali R, Koirala P, Rijal S, Mainali A, Baral A, Bhattarai HK. Structure and Function of Major SARS-CoV-2 and SARS-CoV Proteins. *Bioinform Biol Insights*. 2021;15:11779322211025876.
26. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol*. 2022;40(2):182-6.
27. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(11):685-700.
28. Zawilska JB, Lagodzinski A, Berezinska M. COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment. *J Physiol Pharmacol*. 2021;72(4).
29. CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions 26 April 2022 [Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1632237683347].
30. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants [Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>].
31. WHO. WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern 31 May 2021 [Available from: <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>].
32. WHO. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 15 March 2023 [Available from: file:///C:/Users/funda/Downloads/annex1_updated_working_definitions%20(1).pdf].
33. WHO. Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest [Available from: <https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest>].
34. Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med*. 2020;26(5):483-95.
35. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.

36. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
37. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
38. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
39. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
40. Li C, Yang Y, Ren L. Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species. *Infect Genet Evol.* 2020;82:104285.
41. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Available from: <https://covid19.who.int/>.
42. Bakanlığı TCS. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) GENEL BİLGİLER, EPİDEMİYOLOJİ VE TANI [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgileripidemiyojojivetanipdf.pdf>.
43. Center PY. How Hard COVID-19 Outbreak Could Hit Indonesia's Energy Sector? [Available from: <https://www.purnomoyusgiantorocenter.org/how-hard-covid-19-outbreak-could-hit-indonesias-energy-sector/>.
44. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23.
45. CDC. SARS-CoV-2 is transmitted by exposure to infectious respiratory fluids [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>.
46. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Available from: <https://covid19.who.int/>.

47. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23(2):e3303.
48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
49. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-92 e6.
50. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araj A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020;8:383.
51. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):3-11.
52. Bağışıklık sisteminin koronavirüsle nasıl mücadele ettiğine dair yeni keşifler [Available from: <https://www.drozdogan.com/bagisiklik-sisteminin-koronavirusle-nasil-mucadele-ettigine-dair-yeni-kesifler/>].
53. Kung YA, Lee KM, Chiang HJ, Huang SY, Wu CJ, Shih SR. Molecular Virology of SARS-CoV-2 and Related Coronaviruses. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2022;86(2):e0002621.
54. Euser SM, Weenink T, Prins JM, Haverkort M, Manders I, van Lelyveld S, et al. The Effect of Varying Interval Definitions on the Prevalence of SARS-CoV-2 Reinfections: A Retrospective Cross-Sectional Cohort Study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3).
55. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020;41(5):355-9.
56. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529-57.
57. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol.* 2020;30(3):e2107.
58. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sci.* 2020;256:117900.
59. Garcia LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441.

60. Cecere TE, Todd SM, Leroith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses*. 2012;4(5):833-46.
61. Manni ML, Robinson KM, Alcorn JF. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(1):25-42.
62. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin*. 2020;35(3):266-71.
63. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4).
64. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(5):548-52.
65. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.
66. Mollarasouli F, Zare-Shehneh N, Ghaedi M. A review on corona virus disease 2019 (COVID-19): current progress, clinical features and bioanalytical diagnostic methods. *Mikrochim Acta*. 2022;189(3):103.
67. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(5):343-60.
68. Salehi-Vaziri M, Fazlalipour M, Seyed Khorrami SM, Azadmanesh K, Pouriayeali MH, Jalali T, et al. The ins and outs of SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs). *Arch Virol*. 2022;167(2):327-44.
69. Khan A, Khan T, Ali S, Aftab S, Wang Y, Qiankun W, et al. SARS-CoV-2 new variants: Characteristic features and impact on the efficacy of different vaccines. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112176.
70. Akinbami LJ, Petersen LR, Sami S, Vuong N, Lukacs SL, Mackey L, et al. Coronavirus Disease 2019 Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Positivity in a Large Survey of First Responders and Healthcare Personnel, May-July 2020. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e822-e5.
71. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-24.

72. Rahimi F, Talebi Bezmin Abadi A. Is Omicron the last SARS-CoV-2 Variant of Concern? *Arch Med Res.* 2022;53(3):336-8.
73. Galmiche S, Cortier T, Charmet T, Schaeffer L, Cheny O, von Platen C, et al. SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. *Lancet Microbe.* 2023.
74. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82.
75. Kohmer N, Eckermann L, Boddingtonhaus B, Gotsch U, Berger A, Herrmann E, et al. Self-Collected Samples to Detect SARS-CoV-2: Direct Comparison of Saliva, Tongue Swab, Nasal Swab, Chewed Cotton Pads and Gargle Lavage. *J Clin Med.* 2021;10(24).
76. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med.* 2022;54(1):524-40.
77. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1089-e98.
78. Wang QJ, Yao YZ, Song JS, Wang Q, Xu LY, Bao ZJ, et al. Kinetic changes in virology, specific antibody response and imaging during the clinical course of COVID-19: a descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):818.
79. Christensen BB, Azar MM, Turbett SE. Laboratory Diagnosis for SARS-CoV-2 Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2022;36(2):327-47.
80. Greninger AL, Dien Bard J, Colgrove RC, Graf EH, Hanson KE, Hayden MK, et al. Clinical and Infection Prevention Applications of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Genotyping: An Infectious Diseases Society of America/American Society for Microbiology Consensus Review Document. *Clin Infect Dis.* 2022;74(8):1496-502.
81. Arguni E, Dewi FST, Fachiroh J, Paramita DK, Lestari SK, Wiratama BS, et al. Two-years antibody responses following SARS-CoV-2 infection in humans: A study protocol. *PLoS One.* 2022;17(8):e0272690.
82. Nair S, Chen X. Biology of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the humoral immunoresponse: a systematic review of

evidence to support global policy-level actions and research. *Glob Health J.* 2022;6(1):38-43.

83. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020;5(52).
84. R. D. The Effects of Hospital Organization on Treatment During COVID-19 Pandemic. *SCIE.* 2020.
85. WHO. Diagnostic testing for SARSCoV-2: interim guidance [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334254>].
86. Zhou Y, Zhang L, Xie YH, Wu J. Advancements in detection of SARS-CoV-2 infection for confronting COVID-19 pandemics. *Lab Invest.* 2022;102(1):4-13.
87. Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020;12(6).
88. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9.
89. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411-2.
90. WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>].
91. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol.* 2020;30(3):e2106.
92. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4.
93. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):747-56.
94. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495>].

95. CDC. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html#:~:text=Hand%20a%20swab%20to%20the,transport%20device%20and%20seal%20it>].
96. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
97. Rahbari R, Moradi N, Abdi M. rRT-PCR for SARS-CoV-2: Analytical considerations. *Clin Chim Acta*. 2021;516:1-7.
98. Jayamohan H, Lambert CJ, Sant HJ, Jafek A, Patel D, Feng H, et al. SARS-CoV-2 pandemic: a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations. *Anal Bioanal Chem*. 2021;413(1):49-71.
99. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-51.
100. Yoo HM, Kim IH, Kim S. Nucleic Acid Testing of SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11).
101. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020;11(2).
102. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2271-7.
103. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clin Infect Dis*. 2020.
104. Yuce M, Filiztekin E, Ozkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021;172:112752.
105. Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):e290-e5.
106. WHO. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: an implementation guide [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017740>].

107. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3).
108. Chen M, Qin R, Jiang M, Yang Z, Wen W, Li J. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Int J Infect Dis.* 2021;104:415-22.
109. Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamothe F, Jaton K, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1178-82.
110. Soh JH CH, Ying JY. Strategies for developing sensitive and specific nanoparticle-based lateral flow assays as point-of-care diagnostic device. *Nano Today* 2020;30. .
111. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol.* 2023;14:1125246.
112. Raghav PK, Mann Z, Ahluwalia SK, Rajalingam R. Potential treatments of COVID-19: Drug repurposing and therapeutic interventions. *J Pharmacol Sci.* 2023;152(1):1-21.
113. WHO. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease ((COVID-19 :is suspected or confirmed [Available from <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-2021.1>.
114. Yadav T, Kumar S, Mishra G, Saxena SK. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2191577.
115. Khan WH, Hashmi Z, Goel A, Ahmad R, Gupta K, Khan N, et al. COVID-19 Pandemic and Vaccines Update on Challenges and Resolutions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:690621.
116. Pacheco-Garcia U, Serafin-Lopez J. Indirect Dispersion of SARS-CoV-2 Live-Attenuated Vaccine and Its Contribution to Herd Immunity. *Vaccines (Basel).* 2023;11(3).
117. WHO. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
118. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114.

119. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):237.
120. Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, Kafai NM, Fox JM, Smith BK, et al. Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. *Cell Host Microbe.* 2020;28(3):465-74 e4.
121. Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clin Exp Immunol.* 2019;196(2):157-66.
122. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA.* 2021;325(13):1318-20.
123. Chavda VP, Pandya R, Apostolopoulos V. DNA vaccines for SARS-CoV-2: toward third-generation vaccination era. *Expert Rev Vaccines.* 2021;20(12):1549-60.
124. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit.* 2020;26:e924700.
125. CDC. Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>].
126. WHO. Contact tracing and quarantine in the context of COVID-19 [Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Contact_tracing_and_quarantine-2022.1].
127. Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-19.
128. Veenstra C. Application of Genomics to Clinical Practice in Haematological Malignancy. *Current Genetic Medicine Reports.* 2019;7:236–52 (2019).
129. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):340-50.
130. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
131. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783-91.

132. Shoumariyeh K, Biavasco F, Ihorst G, Rieg S, Nieters A, Kern WV, et al. Covid-19 in patients with hematological and solid cancers at a Comprehensive Cancer Center in Germany. *Cancer Med.* 2020;9(22):8412-22.
133. Meiring S, Tempia S, Bhiman JN, Buys A, Kleynhans J, Makhasi M, et al. Prolonged Shedding of Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) at High Viral Loads Among Hospitalized Immunocompromised Persons Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV), South Africa. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e144-e56.
134. Malard F, Genthon A, Brissot E, van de Wyngaert Z, Marjanovic Z, Ikhlef S, et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(11):2180-4.
135. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, Bansal S, Dixit A, Dolai TK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;87:102525.
136. Garcia-Suarez J, de la Cruz J, Cedillo A, Llamas P, Duarte R, Jimenez-Yuste V, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):133.
137. Aries JA, Davies JK, Auer RL, Hallam SL, Montoto S, Smith M, et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol.* 2020;190(2):e64-e7.
138. Booth S, Willan J, Wong H, Khan D, Farnell R, Hunter A, et al. Regional outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in hospitalised patients with haematological malignancy. *Eur J Haematol.* 2020;105(4):476-83.
139. Infante MS, Gonzalez-Gascon YMI, Munoz-Novas C, Churrua J, Foncillas MA, Landete E, et al. COVID-19 in patients with hematological malignancies: A retrospective case series. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(6):e256-e9.
140. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* 2020;10(7):935-41.
141. Dulery R, Lamure S, Delord M, Di Blasi R, Chauchet A, Hueso T, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol.* 2021;96(8):934-44.

142. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, Vidler J, Sharif S, Mehra V, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol.* 2020;190(5):e279-e82.
143. Aldhaefi M, Tahir Z, Cote DJ, Izzy S, El Khoury J. Comorbidities and Age Are Associated With Persistent COVID-19 PCR Positivity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:650753.
144. Howard-Jones AR, Maddocks S, Basile K, Dwyer DE, Branley J, Kok J. Prolonged PCR positivity in elderly patients infected with SARS-CoV-2. *Pathology.* 2021;53(7):914-6.
145. Hu X, Xing Y, Jia J, Ni W, Liang J, Zhao D, et al. Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19. *Sci Total Environ.* 2020;728:138812.
146. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):799-806.
147. Motoc NS, Ruta VM, Man MA, Ungur RA, Ciortea VM, Irsay L, et al. Factors Associated with Prolonged RT-PCR SARS-CoV-2 Positive Testing in Patients with Mild and Moderate Forms of COVID-19: A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6).
148. Voinsky I, Baristaite G, Gurwitz D. Effects of age and sex on recovery from COVID-19: Analysis of 5769 Israeli patients. *J Infect.* 2020;81(2):e102-e3.
149. Pagano L, Salmanton-Garcia J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):168.
150. Gur I, Giladi A, Isenberg YN, Neuberger A, Stern A. COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies: Clinical Manifestations, Persistence, and Immune Response. *Acta Haematol.* 2022;145(3):297-309.
151. Sun J, Xiao J, Sun R, Tang X, Liang C, Lin H, et al. Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1834-8.
152. Lee YH, Hong CM, Lee TH, Hwang YJ, Kim DH, Lee J. Factors associated with prolonged viral detection in asymptomatic and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16(2):291-7.
153. Zhao H, Tu H, Yu X, Su J, Zhang X, Xu K, et al. Delayed Clearance of Viral RNA in Sputum for Severity COVID-19 Patients with Initial High Viral Load. *Infect Drug Resist.* 2022;15:1971-9.

154. Lui G, Ling L, Lai CK, Tso EY, Fung KS, Chan V, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 across a spectrum of disease severity in COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56.
155. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanha M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist.* 2020;25(6):e936-e45.
156. Dignan FL, Clark A, Aitken C, Gilleece M, Jayakar V, Krishnamurthy P, et al. BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2016;173(3):380-93.
157. Mobile RZ, Warnawin S, Kojo TK, Rodrigues JAP, Cavilha AMQ, Zerbinati RM, et al. SARS-CoV-2 in saliva, viremia and seroprevalence for COVID-19 surveillance at a single hematopoietic stem cell transplantation center: a prospective cohort study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2022;64:e39.
158. Regalado-Artamendi I, Jimenez-Ubieto A, Hernandez-Rivas JA, Navarro B, Nunez L, Alaez C, et al. Risk Factors and Mortality of COVID-19 in Patients With Lymphoma: A Multicenter Study. *Hemasphere.* 2021;5(3):e538.
159. Yang K, Sheng Y, Huang C, Jin Y, Xiong N, Jiang K, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):904-13.
160. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest.* 2020;158(1):97-105.
161. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4197-e205.
162. Al-Mozaini M, Noman ASM, Alotaibi J, Karim MR, Zahed ASM, Karim A, et al. SARS-CoV-2 Viral Load Is Correlated With the Disease Severity and Mortality in Patients With Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:715794.
163. Machado A, Salvador P, Oliveira P, Teixeira T, Figueiredo C, Nunes S, et al. The Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on the Mortality of Hospitalized Patients: A Retrospective Analysis. *Cureus.* 2021;13(7):e16540.

164. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-7.
165. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1443.
166. Shenoy S. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. *World J Crit Care Med.* 2021;10(4):132-50.
167. Trunfio M, Venuti F, Alladio F, Longo BM, Burdino E, Cerutti F, et al. Diagnostic SARS-CoV-2 Cycle Threshold Value Predicts Disease Severity, Survival, and Six-Month Sequelae in COVID-19 Symptomatic Patients. *Viruses.* 2021;13(2).
168. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937-42.
169. Shi F, Wu T, Zhu X, Ge Y, Zeng X, Chi Y, et al. Association of viral load with serum biomarkers among COVID-19 cases. *Virology.* 2020;546:122-6.
170. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020;254:117788.
171. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):33.
172. Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yamashiro S. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2014;192(1):141-9.

8. ÖZET

COVID-19 Tanısı Almış Hastalarda Bağışıklığı Baskılayan Durumların Uzamış PCR Pozitifliğine Etkisinin İncelenmesi

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, bağışıklığı baskılanmış hasta grubunda genel popülasyona göre daha şiddetli klinik seyir göstermekte ve mortalitesi daha yüksek olmaktadır. Özellikle bağışıklık sisteminin hem hastalığa bağlı olarak hem de verilen tedavilere bağlı olarak ciddi şekilde baskılandığı hematolojik maligniteli hastalarda, COVID-19 prognozu kötü seyretmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda hematolojik malignitesi olan COVID-19 hastalarında daha uzun süre virüs pozitifliği gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı bağışıklık sistemi baskılanmış hematolojik malignitesi olan ve uzun süreli SARS-CoV-2 PCR pozitifliği bulunan hastaların tanısı, klinik özellikleri, aldıkları tedaviler, risk faktörleri ve SARS-CoV-2 viral yüklerini inceleyip bu faktörlerin uzayan pozitifliğe etkisini değerlendirmektir.

Çalışmamıza, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Erişkin Hematoloji ve Erişkin Kemik İliği Bölümleri 'ne 30 Mart 2020-30 Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran ve takip edilen ve SARS-CoV-2 PCR pozitifliği süresi 14 günden uzun süren 42 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri Real-Time PCR yöntemiyle Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR ticari kiti kullanılarak çalışılmıştır ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, takipli oldukları bölümde aldıkları tanılar, tanıyı aldıkları tarih, verilen tedaviler, klinik durumlarına ilişkin veriler hastane

otomatizasyon sisteminden elde edilmiştir ve PCR verileri ile birlikte retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmamızda 30 günden uzun süreli pozitifliği bulunan hastaların hepsinin 41 ve üzeri yaş grubunda olduğu, daha kısa süredir malignite tanısı ile takipli olduğu, yakın zamanda kemoterapi veya kök hücre nakil öyküsü bulunduğu ve ağır COVID-19 semptomlarının daha çok gözlemlendiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda daha uzun süre pozitifliği olan grupta ağır semptomatik hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca semptomatik grupta viral yük değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, İmmünsupresyon, Polimeraz Zincir Reaksiyonu

9. SUMMARY

Investigation of the Effect of Immune Suppressing Conditions on Prolonged PCR Positivity in Patients Diagnosed with COVID-19

SARS-CoV-2 infection has a more severe clinical course and higher mortality in the immunocompromised patient group than in the general population. The prognosis for COVID-19 is poor, especially in patients with hematological malignancies, where the immune system is severely suppressed both due to the disease and the treatments given. Additionally, studies have shown virus positivity for a longer duration of time in COVID-19 patients with hematological malignancies. The aim of our study is to examine the diagnosis, clinical features, treatments, risk factors and SARS-CoV-2 viral loads of patients with immunocompromised hematological malignancies and long-term SARS-CoV-2 PCR positivity. And to evaluate the impact of these factors on prolonged positivity.

We included 42 patients in our study from the Adult Hematology and Bone Marrow Departments of Gazi University Faculty of Medicine Hospital between 30 March 2020 and 30 June 2022 with SARS-CoV-2 PCR positivity for more than 14 days. Nasopharyngeal swab samples obtained from patients were studied with the Real-Time PCR method using the Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR commercial kit and the results were evaluated. Data regarding the patients' age, gender, diagnosis information, date of diagnosis, treatments and clinical conditions were obtained from the hospital automation system and was analyzed retrospectively together with PCR data. In our study, patients who were positive for

more than 30 days were in the older age group, had been followed up with a diagnosis of malignancy for a shorter period of time, had a recent treatment history, and had severe COVID-19 symptoms.

In our study, the number of severely symptomatic patients was found to be significantly higher in the group with longer-term positivity. Additionally, viral load values were found to be significantly higher in the symptomatic group.

Keywords: COVID-19, Immunospression, Polymerase Chain Reaction