

SARS-CoV-2: Bildiklerimiz, Bilmediklerimiz[§]

SARS-CoV-2, What We Know, What We Do Not Know

Hüseyin Akdoğan[®], Tekin Karsligil[®]

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Atf/Cite as: Akdoğan H, Karsligil T. SARS-CoV-2: Bildiklerimiz, bilmediklerimiz. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):203-13.

Öz

SARS-CoV-2, 2019 yılı sonlarında Çin'de ortaya çıkan ve COVID-19 olarak adlandırılan ve pandemiye neden olan viral hastalığın etkenidir. Tüm dünyayı etkisi altına alan ve panik yaratan bu hastalığın etkileri ise hâlen gözle görülür biçimde devam etmektedir. Bu nedenle hakkında sağlık ve tıp alanında birçok güncel çalışma yapılmış ve yapılmaya devam ediyor olsa da hâlen virüsün tüm özellikleri netliğe kavuşmamıştır ve birçok yeni özelliği ortaya çıkmaktadır. Bu durum hâlâ farklı alanlarda yeni çalışmalara gereksinim duyulduğunu göstermektedir. Özellikle geçtiğimiz dönemlerde yapılan çalışmalarda bildirilen farklı mutasyonlar bu yeni özelliklere güncel örneklerdir. Gelişen mutasyonlar, enfeksiyonun yayılımını yeniden hızlandırmıştır. Bu mutasyonlar içerisinde, ülkemizde de olmak üzere farklı ülkelerde yeni olgularda saptanan, SARS-CoV-2 VOC-202012/1 olarak adlandırılan ve İngiltere'de belirlenen mutasyon dünya genelinde endişe uyandırmıştır. Yine, İngiltere, Brezilya ve Güney Afrika'da görülen E484K mutasyonu kendi başına yeni bir varyant değil farklı varyantlarda meydana gelen bir mutasyon olup, bir kaçış varyantı olarak endişe yaratmaktadır. Mutasyonların belirlenmesinde, enfekte kişilerin saptanmasında, salgının etkilerini araştırmada ve aşı çalışmalarında farklı tanılabilir metotlar kullanılmaktadır. Bu metotlar arasında standart tanı olarak kabul edilen ise viral genomun varlığını saptamaya yönelik moleküler temelli metotlardır. Bunun yanında, farklı serolojik uygulamalar, radyoloji ve biyokimyasal testler de tanıyı desteklemekte ve hastanın takibinde kullanılabilirlerdir.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, patogenez, klinik ve tanı

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is the causative agent of the viral disease termed as COVID-19 that emerged in China in late 2019, and caused the pandemic. The effects of this alarming disease which affect all the world apparently persist. Therefore, despite many studies are currently ongoing on COVID-19, in the field of health and medicine, all features of the virus are still not clarified and its many new characteristics are emerging, which indicates the need for conduction of new studies in different fields. The different mutations reported in recent studies have accelerated the spread of the infection and are current examples of these new features. Among these mutations, SARS-CoV-2 VOC-202012/1 mutation detected in the UK, and in different countries, including Turkey, aroused concern worldwide. Still, the E484K mutation seen in England, Brazil, and South Africa is not a new variant in itself, but a mutation that occurs in different variants is of concern as an escape variant. Different diagnostic methods are being used to identify these mutations, to detect infected people, to investigate the effects of the pandemic and to contribute to vaccine studies. Although the standard diagnostic methods accepted among them are molecular-based methods used for detecting the presence of the viral genome, different serological applications, radiological and biochemical tests also support the diagnosis and can be used in the follow-up of the patient.

Keywords: SARS-CoV-2, pathogenesis, diagnosis

Alındığı tarih / Received:
15.03.2021 / 15.March.2021

Kabul tarihi / Accepted:
05.06.2021 / 05.June.2021

Yayın tarihi / Publication date:
07.09.2021 / 07.September.2021

ORCID Kayıtları

H. Akdoğan 0000-0002-0536-4300
T. Karsligil 0000-0001-7672-3625

✉ akdogan@outlook.com

[§] Bu çalışma, danışmanlığını Prof. Dr. Tekin Karsligil'in, yazarlığını Hüseyin Akdoğan'ın yaptığı yüksek lisans tezinden türetilmiştir.

GİRİŞ

2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve pandemi hâlini alan COVID-19, SARS-CoV-2'nin (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu

Koronavirüs-2) neden olduğu solunum yollarını etkileyen bulaşıcı bir hastalıktır⁽¹⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 pandemi olarak ilan edilmiştir⁽²⁾.

Koronavirüsler, insanlarda, diğer memelilerde ve kuşlar arasında dağılım gösteren ve solunum yolu hastalıklarına, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olan zarflı yapıya sahip, RNA virüsleridir^(3,4). Virüs, Çin'de 2002 yılının sonlarında ortaya çıkan ve yayılan SARS (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu) ve 2012 yılında ortaya çıkan MERS (Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu) hastalıklarının etkeni olarak adını dünyaya duyurmuştur⁽⁵⁾. İnsanlarda hastalığa neden olan dört koronavirus türü (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 ve HCoV-229E) daha yaygın olarak görülür ve normal bağışıklığa sahip kişilerde genellikle soğuk algınlıklarına neden olur⁽⁶⁾.

DSÖ yayınladığı 9 Mart 2021 tarihli haftalık epidemiyoloji raporunda, dünya genelinde 116 milyondan fazla olgu görüldüğü ve 2.5 milyondan fazla COVID-19 kaynaklı ölüm yaşandığını bildirmiştir⁽⁷⁾. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanan günlük verilerde 9 Mart 2021 itibarı ile salgının ülkemizde görüldüğü ilk tarihten beri toplam 34.403.108 test yapılmış, 2.807.387 toplam olgu belirlenmiş ve 29.160 kişi COVID-19 nedeniyle yaşamını yitirmiştir⁽⁸⁾.

Salgının başladığı ilk günden yaklaşık bir yıl sonra ise İngiltere'de ilk önce SARS-CoV-2 VUI-202012/01 olarak adlandırılan, ancak şu an SARS-CoV-2 VOC-202012/1 veya B.1.1.7 soyu olarak adlandırılan varyantın ortaya çıktığı bildirilmiştir^(9,10). Varyant, 14 uyumlu olmayan mutasyona, 6 uyumlu mutasyona ve 3 delesyona sahiptir⁽¹⁰⁾.

Bu varyantta oluşan kilit mutasyonlar, spike (S) proteinini kodlayan dizide meydana gelir. S proteini, anjiyotensin dönüştüren enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanma ve virüsün hücreye girişinde rol alan önemli bir proteindir. Bununla beraber, bağışık yanıt için önemli bir hedef noktadır. Burada oluşacak mutasyonlar, virüsün enfeksiyonunu, replikasyonunu, patojenesini ve konakta bağışık yanıt tepkisini değiştirebilir.

Yeni ortaya çıkan varyantta oluşan önemli mutasyonlardan biri de N501Y mutasyonu olup, S proteininin reseptör bağlanma alanında (RBD) ortaya çıkar ve S proteininin ACE2 reseptörlerine bağlanma kabiliyeti-

ni arttırabilir⁽¹⁰⁾. S proteininin 69-70 pozisyonlarında ortaya çıkan delesyonların, insanda bağışıklık tepkisinin potansiyel kaçışında rol oynadığı ileri sürülmüştür⁽¹⁰⁾. P681H mutasyonu, biyolojik olarak önemli olduğu bilinen furin bölünme bölgesinin hemen bitişiğindedir⁽¹⁰⁾.

Salgın sürecinde ortaya çıkan değişimler ve çalışmalar sonucunda SARS-CoV-2 ile ilgili bilgilerin tamamıyla açıklığa kavuşmadığını ve yeni çalışmalara gereksinim duyulduğu görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, SARS-CoV-2'nin genel özelliklerine, patogenezi ve tanısına ait bilgileri genel olarak özetlemeyi amaçladık.

Koronavirüslerin Genel Özellikleri

Koronavirüsler, ilk olarak 1930'ların başlarında şu anda kuş bulaşıcı bronşit virüsü (IBV) olarak bilinen bir virüsün evcil tavuklarda akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu gösterildiğinde keşfedilmiştir. İlk insan koronavirusu (HCoV) ise 1960'lı yıllarda keşfedilmiştir. SARS'ın ortaya çıktığı 2003 yılına kadar yalnızca HCoV-229E ve HCoV-OC43 olarak isimlendirilen iki tür insanlar için patojen olarak kabul ediliyordu. Bu iki virüsün hafif soğuk algınlıklarına neden olduğu gösterilmiştir. SARS'tan sonra solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olan iki yeni HCoV olan, HCoV-NL63 ile HCoV-HKU1 keşfedilmiştir⁽¹¹⁾.

Koronavirüsler, isimlerini elektron mikroskobu ile incelendiğinde görülen güneş-taç benzeri görüntüden almaktadır ve Rhinovirüslerden sonra soğuk algınlığının en sık ikinci etkenidirler⁽¹²⁾. Koronavirüsler; zarflı yapıda, 120-160 nm boyutlarında, küresel şekilde, lineer yapılı tek sarmallı segmente olmayan pozitif polariteye sahip RNA (27-32 kb) taşıyan ve RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahip virüslerdir. Dokuz-on bir nm boyutlarında helikal yapılı nükleokapsid ve zarfın dış yüzeyinde 20 nm uzunluğunda geniş aralıklar ile yerleşmiş çıkıntılara sahiptir. İzole genomik RNA, enfeksiyözdür⁽¹³⁾.

Koronavirüslerin viral yapısal proteinleri; nükleokapsid (N) proteini, membran (M) proteini, spike (S) glikoproteini ve zarf (E) proteinleridir. HCoV-OC43'ün

de bulunduğu bazı virüsler ise hemagglütinasyona neden olan ve asetilesteraz aktivitesine sahip üçüncü bir glikoprotein olan hemagglütinin-asetilesteraz (HE) glikoproteinine sahiptir^(11,13).

SARS-CoV-2 Yapısı

SARS-CoV-2 genomu 10 açık okuma çerçevesinden (ORF) meydana gelmektedir⁽¹⁴⁾. Birinci ORF'de (ORF1a/b), poliprotein 1a, poliprotein 1b ve 1-16 yapısal olmayan proteini (nsp) kodlayan viral RNA'nın yaklaşık 2/3'si bulunmaktadır⁽¹⁵⁾. Diğer ORF'ler ise S, M, E ve N gibi yapısal proteinleri kodlamaktadır⁽¹⁶⁾.

Genomik RNA, her iki ucunda translasyona uğramış bölgeler (UTR) bulunan 5'-replikaz gen-S-E-M-N-3' şeklinde karakteristik bir dizide geni göstermektedir. *Rep* geni viral birleşme için gerekli olan nsp'leri, M proteinini, E proteinini ve RNA sentezinde önemli olan N proteinini kodlar⁽¹⁷⁾.

S glikoproteini, virüsün dış bölgesinde yer alan ve yaklaşık olarak 150 kDa molekül ağırlığındaki bir yapıdır. Bu yapı ile alt solunum yolu hücrelerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) etkileşime girerek virüsün konak hücreye tutunmasını kolaylaştırır. S glikoproteini, konak hücrede furin benzeri proteaz tarafından S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime ayrılır. S1 alt birimi hücresel tropizmin belirlenmesinde görevli iken, S2 alt birimi ise virüsün hücreye füz-
yonunda rol alır^(15,18,19).

N proteini, yapısal olarak virüsün nükleik asit yapısına bağlanan ve endoplazmik retikulum-golgi bölgesinde lokalize olan koronavirüslerin yapısal bileşenidir. N proteini, RNA'ya bağlandığı için virüsün replikasyon döngüsünde ve konakçı hücrelerin viral enfeksiyonlara karşı verdiği hücresel tepki ile ilişkili süreçlerde rol oynar^(20,21). Ek olarak N proteinin viral genom için afiniteyi arttıran yapısal değişimlere yol açtığı da öne sürülmüştür⁽¹⁸⁾.

M proteini, virüse ait zarf yapısının şekil almasında rol alır ve diğer yapısal proteinlere bağlanabilir. M proteini ile bağlanma, N proteinlerini stabilize etmeye yardımcı olur ve virion içerisinde N proteini-RNA

kompleksini stabilize ederek viral birleşmenin tamamlanmasında rol oynar⁽²⁰⁾.

Virüsün yapısında yer alan en küçük protein olan E proteini ise virüsün yapımı ve olgunlaşmasında etkilidir⁽²⁰⁾.

Ayrıca yapısal proteinlerin haricinde farklı etkilere sahip yapısal olmayan ve farklı işlevlere sahip proteinler de (nsp) virüsün yapısında yer almaktadır.

SARS-CoV-2 Taksonomisi

Koronavirüsler; *Coronaviridae* ailesinin içerisinde bulunduğu *Nidovirales* takımının en büyük virüs grubudur. *Coronaviridae* ailesi, *Torovirinae* ve *Coronavirinae* olmak üzere iki alt aileden oluşmaktadır. *Coronavirinae* alt ailesi ise alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere dört cinse bölünmüştür⁽¹⁸⁾. *Alfacoronavirus* üyesi olan HCoV-NL63 ve HCoV-229E ile *Betacoronavirus* üyesi olan SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 insanlarda hastalıklara neden olabilmektedir⁽¹³⁾. *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus* cinsleri ise hayvanlarda hastalıklara neden olan koronavirüsleridir.

SARS-CoV-2; *Riboviria* üst alemi, *Orthornavirae* alemi, *Pisuviricota* şubesi, *Pisoniviricetes* sınıfı, *Nidovirales* takımı, *Cornidovirineae* alt takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesi, *Betacoronavirus* cinsi, *Sarbecovirüs* alt cinsi içerisinde yer alan şiddetli akut solunum yolu sendromu ilişkili *Coronavirus* türünün üyesidir⁽²²⁾.

SARS-CoV-2 Replikasyonu

SARS-CoV-2 virüsünün konak hücredeki replikasyon aşamaları; (i) bağlanma ve hücre içerisine girişi, (ii) viral replikazın transkripsiyonu, (iii) genomik transkripsiyon ve replikasyon, (iv) yapısal proteinlerin translasyonu, (v) virion birleşimi ve salınımindan meydana gelmektedir^(18,23).

S glikoproteini, hücresel reseptörlere bağlanır ve virüsün hücre içine geçişini sağlar^(24,25). S glikoproteini, virüsün hücre içerisine girişinden sorumlu olan

hücrel transmembran proteini ACE2 reseptörüne tutunur^(24,26). S glikoprotein ACE2'ye tutunması, füzyon peptidini ortaya çıkaran bir proteolitik bölünme reaksiyonu ortaya çıkartır. Bu bölünme, hücrel bir protein olan transmembran proteaz, serin 2 (TMPRSS-2) tarafından meydana getirilir^(27,28). Virüsün hücre içerisine geçişi endositoz veya füzyon yolu ile gerçekleşir⁽²⁹⁾. Endositoz sonrası virüse ait S glikoproteinini lizozomal proteazlar tarafından parçalanır ve bu durum viral zarfın endozomal membranlar ile füzyonuna ve viral genomun sitoplazmaya salınımına neden olur^(29,30).

Replikasyonda bir sonraki aşamada replikaz geninin genomik RNA'dan transkripsiyonu gerçekleşir. Replikaz geni iki büyük ORF olan rep1a ve rep1b'yi kodlar, bunlar pp1a ve pp1ab olmak üzere iki kotermin polipeptidini ifade eder. Pp1a, nsp 1-11'i içerirken; pp1ab, nsp 1-16'yı içermektedir. Pp1ab'de, pp1a'dan gelen nsp 11, pp1a'nın pp1b'ye uzamasını takiben nsp 12'ye dönüşür. Ortaya çıkan bu nsp'ler, RNA sentezi için uygun bir ortam oluşturmak için replikaz-transkriptaz kompleksinde birleşir ve bu yapı alt genomik RNA'ların, RNA replikasyonu ve transkripsiyonundan sorumlu olarak rol alır. Ek olarak nsp'ler viral replikasyonda farklı işlevlere sahiptir⁽¹⁸⁾.

Viral RNA sentezi, viral replikaz komplekslerinin dönüştürülmesini ve birleştirilmesini takip eder. Viral RNA sentezi hem genomik hem de alt genomik RNA'lar üretir. Alt genomik RNA'lar, replikaz polipeptidlerinde yer alan yapısal ve yardımcı genler için mRNA olarak görev alır. Tüm pozitif polariteli alt genomik RNA'lar, tam uzunlukta viral genom ile 3' ucu koterminaldir. Bu nedenle, *Nidovirales* takımına ait ayırt edici bir özellik olan birkaç iç içe geçmiş RNA oluşturur. Hem genomik hem de alt genomik RNA'lar negatif polariteli yapı aracılığı ile meydana getirilir⁽¹⁸⁾.

Replikasyon ve alt genomik RNA sentezi sonrasında yapısal proteinler, S, E ve M transkripsiyona uğrar ve endoplazmik retikulum (ER) geçer. Bu proteinler sekretuar yolla ER-golgi ara bölmesine (ERGIC) doğru geçiş yapar^(31,32). Viral genomu içeren N proteini ve ERGIC membranında yer alan diğer yapısal proteinler

birleşerek olgun virionu meydana getirir⁽³³⁾. M proteini, koronavirüslerin birleşmesi için gerekli olan protein-protein etkileşimlerinin çoğunu yönlendirir. Birleşmeyi takiben, virionlar veziküller içerisinde hücre yüzeyine doğru taşınır ve ekzositoz ile dışarıya salınır⁽¹⁸⁾.

SARS-CoV-2 Patogenezi

Virüsün ortalama inkübasyon periyodu 5.2 gündür ve hastalar 11.5-15.5 gün içerisinde belirti geliştirmektedir⁽³⁴⁾. Buna rağmen herhangi bir belirti göstermeden gelişen asemptomatik olgular da vardır.

Virüs alt solunum yollarını enfekte ederek, SARS ya da MERS enfeksiyonuna kıyasla daha hafif semptomlar ile insanlarda pnömoneye neden olabilir fakat ölümle de sonuçlanabilen bir hiperinflamasyon ve solunum disfonksiyonu hastalığı hâline gelebilir⁽³⁵⁾. Enfeksiyon üç safhada görülebilir⁽³⁶⁾; (i) virüsün varlığının saptandığı veya edilemediği asemptomatik dönem, (ii) üst solunum yollarının tutulduğu şiddetli olmayan semptomatik dönem, (iii) şiddetli, hipoksi ile potansiyel olarak ölümcül olabilen, akciğerde buzlu cam infiltratları görülmesi ve aşırı viral yük ile akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerleme⁽³⁶⁾.

ARDS, COVID-19 hastalığında ana ölüm nedenidir ve immünopatojenik açıdan SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları ile benzerdir⁽³⁷⁾. ARDS'nin başlıca özelliklerinden biri, immün efektör hücreler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler nedeniyle meydana gelen kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıt olan sitokin fırtınasıdır⁽³⁸⁾. COVID-19 olarak tanı alan hastaların kanlarında; IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, temel FGF2, GCSF, GMCSF, IFN- γ , IP10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGFB, TNF- α , ve VEGFA'yı kapsayan yüksek seviyede sitokin ve kemokin saptanmıştır⁽³⁹⁾. COVID-19 ile enfekte olmuş hastalar daha yüksek düzeyde lökosit sayısı, anormal solunum ve plazmada artmış sitokin düzeyleri göstermiştir⁽³⁷⁾.

Virüsün akciğer hücrelerine, miyositlere ve vasküler sistemin endotelial hücrelerine invazyonu, ödem,

dejenerasyon ve nekrotik değişikliklerin de bulunduğu inflamatuvar değişimlere neden olur. Bu değişimler temelde proinflamatuvar sitokinler ile ilişkilidir⁽⁴⁰⁾. İnvazyon sonucunda vücudun immün yanıtı ile; akciğer hasarı (hipoksemi), hipoksiye bağlı miyosit hasarı, miyokardiyal hücrelerde hasarlanma, bağırsak ve kardiyopulmoner değişiklikler ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan bu değişimler; hücre içi pH değişimine, serbest oksijen radikallerinin birikimine, elektrolit değişimlerine, laktik asit birikimine ve artan hücresel hasara neden olmaktadır⁽³⁴⁾.

COVID-19'dan etkilenen birincil sistem solunum sistemidir ve her iki akciğerde birden fazla infiltrat gözlenebilir. Akciğerlerin patolojisinde, mikroskopik olarak iki tarafta yaygın alveoler hasarlar, hücresel fibromikroid infiltratlar ve lenfosit baskınlığı ile interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar saptanır⁽⁴¹⁾.

Kardiyovasküler sistemi etkilendiğinde yüksek düzeyde duyarlı troponin-T, natriüretik peptidler ve IL-6 gibi biyobelirteçlerin arttığı görülür. Bu biyobelirteçlerdeki artış kötü sonuçlar ile ilişkilidir. Vasküler sistem inflamasyonu, kardiyak aritmi, miyokardit, akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği gibi ölümlü sonuçlanan değişimlere neden olabilir^(42,43).

Enfeksiyon sırasında görülen lenfositopeni, potansiyel olarak CD4+ ve bazı CD8+ T hücrelerini kapsar. Bu durum, doğal ve edinilmiş bağışık yanıt tepkisini bozarak, virüsün vücuttan atılmasının gecikmesine ve aşırı uyarılmış nötrofil ve makrofaj oluşumuna neden olur⁽³⁴⁾.

COVID-19, gastrointestinal (GI) belirtilere de neden olabilmektedir. ACE2, GI sistem epitel hücrelerinde de yer almaktadır. Bu durum virüsün reseptörler aracılığı ile hücreye girişini ve burada çoğalmasının inflamatuvar değişimlere ve belirtilere neden olabileceğini göstermektedir⁽³⁴⁾.

Serum ALT ve AST düzeylerinin artışı ile karaciğer hasarı meydana gelebilir. Ayrıca bazı hastalarda serum bilirubin ve γ -glutamil transferaz düzeylerinde hafif yükselmeler görülmüştür^(44,45). SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda karaciğerde mikroveziküler stea-

toz ve hafif lobüler hasar gözlenmiştir⁽⁴⁵⁾. Ek olarak gözlemlenen karaciğer hasarlarının direkt olarak viral etkenden mi kaynaklı yoksa farklı etkenlerden mi kaynaklı olup olmadığı kesin değildir⁽⁴⁶⁾.

SARS-CoV-2'nin potansiyel nöropatik özelliklere sahip olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Baş dönmesi, baş ağrısı, azalmış bilinç seviyesi, akut hemorajik nekrotizan ensefalopati ve nöbet gibi nöral belirtiler bildirilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Klinik

İlk başta yalnızca ağır solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu düşünülen COVID-19'un bir süre sonra farklı klinik tablolara neden olduğu ve birçok organı etkilediği görülmüştür. Yapılan araştırmalar incelendiğinde, klinik bulguların, zamana ve coğrafi dağılıma göre bazı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Bu durumun nedenleri arasında; virüste ortaya çıkan değişimler, genetik farklılıklar veya bulguların daha kapsamlı olarak incelenmesi yer alabilir⁽⁴⁸⁾.

Yapılan çalışmalar, ortaya çıkan belirtiler arasında en sık olarak ateş görüldüğünü ve ateşi sırasıyla öksürük, dispne, kas ağrıları ve hâlsizlik, balgam çıkarma, boğaz ağrısı, baş ağrısı, titreme, iştahsızlık, ishal, bulantı-kusma ve burun akıntısının takip ettiğini göstermiştir⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾.

Gastrointestinal semptomlar ve dispne gibi bazı semptomların ilk başvuru sırasında görülmesi hastalığın ağır klinik tabloya ilerlemesi yönünden anlamlı olarak bulunmuştur. Ateş erişkin hastalarda çocuklara kıyasla daha fazla görülürken bulantı-kusma ise çocuklarda daha belirgindir. Hastalarda solunum sistemine ait semptom olmadan yalnızca GI semptomlar görülebilir. Ateş görülen hastaların yarıya yakınında ateşin ilk başvuru sırasında değil sonraki günlerde ortaya çıkabildiği görülmüştür. Hastalığın erken döneminde yalnızca koku alamama, bazen de baş ve kas ağrıları görülebilir. Bunlara ek olarak hastalık asemptomatik olarak da gelişebilmektedir⁽⁴⁸⁾.

Ender olarak görülse de cilt bulguları da oluşabilmektedir⁽⁵⁵⁾. Ayrıca enfeksiyonun farklı nöral

durumlara neden olabileceği de görülmüştür^(56,57).

Hasta kişilerde lökopeni ve lenfopeni gelişebilmektedir. Ayrıca olguların yaklaşık olarak ¼'inde karaciğer enzim seviyeleri yükselmektedir. Ağır seyreden hastalarda başta IL-6 olmak üzere sitokin fırtınasına ait laboratuvar bulguları saptanabilir⁽⁴⁸⁾. Enfeksiyondan özellikle solunum sistemi etkilendiği için akciğere ait radyolojik görüntülemeler önemlidir. Pnömonisi olan hastalarda erken dönemde en sık görülen bulgu genellikle bilateral görülen, periferik yerleşimli, çoklu buzlu cam alanlarıdır⁽⁴⁸⁾. Hastalığın erken döneminde de görülebilen hiperkoagülabilite ve ilerleyen dönemde oluşan sitokin fırtınası ağır tablolarda rol almaktadır. Hastalarda ARDS, aritmiler, tromboembolik olaylar, sepsis, akut kardiyak hasar ve çoklu organ yetmezliği gibi ölüme neden olabilen komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir⁽⁴⁸⁾. Ağır klinik tablonun genellikle belirtilerin başlangıcını takip eden 7-14 gün sonra, komplikasyonların ise belirtilerin başlangıcını takip eden 10-14 gün sonra geliştiği görülmektedir⁽⁴⁸⁾.

Tanı

COVID-19'un tanısında klinik belirtiler, hasta geçmişi, nükleik asit saptanması, serolojik testler ve radyolojik görüntülemeler gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır⁽³⁸⁾. Ek olarak tanıya yardımcı olarak biyokimyasal testler de kullanılmaktadır. Gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir.

Tanıda üst solunum yollarından sürüntü örnekleri alınır. Kullanılan RT-PCR testinin duyarlılığı yönünden nazofarinks ve orofarinks örnekleri kıyaslandığında nazofarinks örneklerinin daha yüksek düzeyde duyarlılığı olduğu saptanmıştır⁽⁵⁸⁾.

Hasta geçmişi; şüpheli olgularda, olgu geçmişinin taranması erken teşhis için önemli rol oynamaktadır. Klinik olarak şüpheli olan hastalar, ateş ve alt solunum yolu enfeksiyonu semptomlarına sahip, hastalığın yayılması açısından riskli bölgelerde yaşayan veya bu bölgelere seyahat etmiş olan, tanımlanmış veya şüpheli kişiler ile yakın temas varlığı bulunan kişilerdir⁽⁵⁹⁾.

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), virüse ait olan genom yapısının özgül dizilerinin saptanması temeline dayanır ve dünya genelinde RT-PCR testleri SARS-CoV-2 belirlenmesi için standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Gerçek zamanlı RT-PCR testlerinde, genom amplifikasyonu ile analizi aynı kapalı sistem içerisinde yapıldığı için örnekte kontaminasyon nedeniyle ortaya çıkabilecek yanlış pozitif sonuçları en aza indirmektedir⁽⁶⁰⁾. RT-PCR testlerinde hedef bölge olarak yapısal olan viral proteinlerin kodlandığı genom bölgeleri ayrı olarak veya birlikte kullanılabilir. Bunlar dışında, viral replikasyonda görevli nsp'leri kodlayan genler de (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (*RdRp*), *ORF1a* ve *ORF1b*) hedef bölge olarak kullanılabilir^(61,62).

Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), *N1* ve *N2* olarak isimlendirilen iki *N* proteini geninin hedef bölge olarak kullanılmasını önerirken, *DSÖ* ise *E* ve *RdRp* genlerinin beraber kullanılmasını önermektedir^(63,64). Çin'de *ORF1ab* ve *N* genleri, Almanya'da *RdRp*, *E* ve *N* genleri, Fransa'da *RdRp* üzerinde iki hedef bölge, Tayland'da ise *N* geni hedef gen bölgesi olarak kullanılmaktadır⁽⁶⁵⁾. Türkiye'de ise pandeminin ilk dönemlerinde *RdRp* genini hedef bölge olarak alan testler kullanılırken, mevcut durumda *ORF1ab* ve *N* geninin hedef bölge olarak alındığı testler kullanılmaktadır⁽⁶⁰⁾.

RT-PCR testleri, tanı için en ideal yöntem olarak görülsede bazı durumlar yanlış negatif sonuçları oluşturabilmektedir. Bu durumlar içerisinde, olgularda virüsün dalgalı yayılım göstermesi, örneğin uygun alınmaması veya yeterli hücre içermemesi, enfeksiyonunun erken veya geç döneminde alınması, antiviral ilaç kullanımı, örneğin transportu sırasında oluşabilecek sorunlar, örnekte PCR uygulamasını baskılayıcı inhibitör madde bulunması, hedef gen bölgesinde mutasyona bağlı değişimler yer alabilmektedir⁽⁶⁰⁾. Olası yanlış negatif sonuç şüphesinde yeniden örnek alınıp yine analiz edilmelidir.

Nükleik asit sekanslama yöntemi, daha önce tanımlanmamış bir mikroorganizmanın saptanmasını ve nükleotid baz diziliminin belirlenmesini sağlamada kullanılan avantajlı bir yöntemdir. SARS-CoV-2'nin ilk

tanımlanmasında nükleik asit sekanslama yöntemi önemli bir rol oynamasına rağmen, iş yükü ve yüksek maliyeti olması nedeniyle rutin tanıda yer almamaktadır⁽⁶⁰⁾. Buna karşın, virüs varlığının doğrulanmasında, viral genom mutasyonlarının takip edilmesinde ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar için bilgi sağlayabilir⁽⁶⁶⁾.

COVID-19'un tanısı için viral kültür yöntemi önerilmemektedir. Viral kültür; virüse ait özelliklerin incelenmesi, virüsün izole edilmesi ve aşı geliştirme çalışmalarında araştırma amaçlı olarak kullanılabilir⁽⁶⁶⁾.

SARS-CoV-2; S, N, E ve M gibi birçok proteini içeren bir yapıya sahiptir. Bu proteinler arasında S glikoproteini ve N proteini, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorlar için ana antijenik hedeflerdir⁽⁶⁷⁾. S glikoproteini hücreye girişi sırasında proteolitik enzimler aracılığı ile S1 ve S2 olarak isimlendirilen iki alt birime ayrılır. Bunlardan S1 alt birimi SARS-CoV-2'nin serolojik olarak saptanmasında S ve S2'ye kıyasla daha spesifiktir. S1 proteinin RBD alanı S glikoproteinine göre daha fazla korunur ve diğer koronavirüslerle daha düşük düzeyde çapraz reaktiviteye sahiptir^(68,69). Bu antijenlerin belirlenmesinde kullanılan testler, hızlı sonuç vermeleri, düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle dikkat çekmektedir⁽⁶⁰⁾. Ancak, bu testlerin duyarlılığı günümüzde düşüktür ve duyarlılığı artırma çabaları devam etmektedir. SARS-CoV-2 antijenlerinin varlığının belirlenmesi için en sık olarak kullanılan yöntem immünokromatografik yöntemdir^(70,71). Örnekte virüs konsantrasyonunun fazlalığı, test için monoklonal antikorların kullanılması ve testte kullanılan reaktiflerin kalitesi testin tanı değerini artırabilir. Kullanılan antikorların diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyon oluşturması yanlış pozitif sonuçlara, antijen düzeyinin düşük oluşu ise yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Ek olarak SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde düşük viral yük ve örnek değişkenliği yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir⁽⁶⁰⁾.

Günümüzde birçok hastalığın erken dönem tanısında, epidemiyolojisinin belirlenmesinde ve bağışıklık

durumlarının incelenmesinde güvenilir ve hızlı sonuç vermeleri nedeniyle antikor testleri aktif olarak kullanılmaktadır. COVID-19 için antikor testleri; klinik ve radyolojik olarak belirtilere sahip olan fakat viral genom saptanmayan kişilerin araştırılmasında, immün plazma tedavisi için uygun bağışçıların saptanmasında, sağlık personeli gibi özel risk gruplarında çalışan kişilerin analizinde, hastalığın toplumda görülme oranlarının saptanmasında ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir⁽⁶⁰⁾. SARS-CoV-2'ye spesifik reaktifler sayesinde IgM, IgA ve IgG gibi farklı antikor tipleri belirlenebilir. İnsan vücudu, SARS-CoV-2 ile enfekte olduktan sonraki 5-7 gün içinde IgM antikorları üretebilir. IgG antikorları genellikle IgM antikorlarıyla aynı zamanda saptanmakta ya da 10-15 gün içerisinde üretilmeye başlamaktadır⁽⁷²⁾. Mukozal bağışıklık yönünden IgA antikorları önemlidir ve 6-8 gün içerisinde saptanabilir⁽⁷³⁾. Bu antikorların varlığını saptamada ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), IFA (İmmunfluoresans Antikor), CLIA (Kemilüminesans İmmunoassay) ve immünokromatografik yöntem gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, ultrason ve röntgen gibi görüntüleme yöntemleri COVID-19'un neden olduğu pnömoninin erken teşhisi için önemli rol oynamaktadır. Bu teknikler arasında röntgen hızlı uygulanması ve maliyeti düşük olmasına karşın yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir⁽⁷⁴⁾. Akciğere ait görüntülemelerde buzlu cam alanlarının görülmesi, lokal veya bilateral yamalı infiltrantlar, konsolidasyon, intersitisyel anormallikler, hava bronkogramı, kaldırım taşı görüntüsü ve halo görünümü saptanabilir. Radyolojik görüntülemelerde özellikle bilateral periferik yerleşimli, alt ve orta zondan başlayan posterior yerleşimli düzensiz konsolidasyon ve buzlu cam görünümü tanı için tipik bulgulardır⁽⁷⁵⁾.

COVID-19 patogenezinde yer alan biyokimyasal mekanizmalar ve ortaya çıkan metabolik hasarın bilinmesi tanı ve tedavi için kritik bir önem taşır. Bu nedenle enfeksiyonun prognozu, takibi, mortalitesi ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir⁽⁷⁶⁾. Artış gösteren değerler arasında; nötrofil miktarı, nötrofil/lenfosit oranı, lökosit miktarı,

sedimentasyon, CRP, prokalsitonin, ferritin, sitokin düzeyleri, LDH, D-dimer, fibrinojen, ALT, AST, total bilirubin, kreatin kinaz, kreatinin, kardiyak troponin yer alır. Azalma gösteren değerler arasında ise; lenfosit miktarı, trombosit miktarı, potasyum, kalsiyum, sodyum ve albümin yer almaktadır^(76,77).

Güncel Varyantlar

Şu anda dünya genelinde beş önemli varyant vardır. Bunlar; B.1.1.7 varyantı ilk olarak Birleşik Krallık'ta, B.1.351 varyantı ise ilk olarak Aralık 2020'de Güney Afrika'da saptanmıştır. P.1 varyantı ilk olarak Ocak ayının başlarında Japonya'daki bir havaalanında rutin tarama sırasında test edilen Brezilya'dan gelen gezginlerde belirlenmiştir. B.1.427 ve B.1.429 varyantları ise ilk olarak Şubat 2021'de Kaliforniya'da tanımlanmıştır. Bu varyantlar, diğer varyantlardan daha kolay ve hızlı yayılıyor gibi görünmekte olup, daha fazla COVID-19 olgusuna yol açabilecek varyantlardır. Olgu sayısındaki artış, sağlık hizmetleri kaynaklarına daha fazla baskı uygulayacak, daha fazla hastaneye yatma-ya ve potansiyel olarak daha fazla ölüme yol açabilecektir. Şimdiye kadar yapılan araştırmalar, mevcut aşuların dolaşımdaki varyantlar üzerinde etkili olduğunu göstermektedir⁽⁷⁸⁾.

KAYNAKLAR

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. World Health Organization. 2020. [<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>] (Erişim tarihi: 02. Ekim.2020).
- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011; 81: 85-164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>
- Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM (Eds.) *Fields Virology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013:825-58.
- Ryan KJ, Ahmad N, Alspaugh JA, Drew WL, Reller M. *Sherris Medical Microbiology.* 7th ed. McGraw-Hill, 2018:181-2.
- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- WHO. WHO Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update. World Health Organization. [<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---10-march-2021>] (Erişim tarihi: 10.Mart.2021).
- TC Sağlık Bakanlığı. Genel koronavirüs tablosu. [<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>] (Erişim tarihi: 10.Mart.2021).
- Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: variant of concern 202012/01. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/947048/Technical_Briefing_VOC_SH_NJL2_SH2.pdf] (Erişim tarihi: 09.Şubat.2021).
- Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. [<https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>] (Erişim tarihi: 09.Şubat.2021).
- Peiris JSM. Coronaviruses. In: Greenwood D, Barer M, Slack R, Irving W (Eds.) *Medical Microbiology.* 18th ed. Churchill Livingstone, 2012:587-93.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology.* 9th ed. Elsevier; 2020.
- Riedel S, Morse SA, Mietzner TA, Miller S. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology.* 28th ed. McGraw-Hill, 2019:617-22.
- Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human Coronaviruses. *Front Microbiol.* 2020; 11: 298. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00298>
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Han Y, Du J, Su H, et al. Identification of diverse bat alphacoronaviruses and betacoronaviruses in China provides new insights into the evolution and origin of Coronavirus-related diseases. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1900. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01900>
- Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>

18. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
19. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-92.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
20. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J.* 2019;16(1):69.
<https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
21. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 Novel Coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(6):613-20.
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>
22. NCBI. Taxonomy Browser (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). National Center for Biotechnology Information. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=2697049&lvl=3&keep=1&srchmode=1&unlock&lin=f&log_op=lineage_toggle] (Erişim tarihi: 12. Ekim.2020).
23. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
24. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
25. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-3.
<https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
26. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-9.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
27. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-8.
<https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
28. Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science.* 2020;368(6489):409-12.
<https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
29. Huang IC, Bosch BJ, Li F, et al. SARS Coronavirus, but not human Coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J Biol Chem.* 2006;281(6):3198-203.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M508381200>
30. Huang IC, Bosch BJ, Li W, Farzan M, Rottier PM, Choe H. SARS-CoV, but not HCoV-NL63, utilizes cathepsins to infect cells: viral entry. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 581: 335-8.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-33012-9_60
31. Krijnse-Locker J, Ericsson M, Rottier PJ, Griffiths G. Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the Golgi complex requires only one vesicular transport step. *J Cell Biol.* 1994;124(1-2):55-70.
<https://doi.org/10.1083/jcb.124.1.55>
32. Tooze J, Tooze S, Warren G. Replication of coronavirus MHV-A59 in sac- cells: determination of the first site of budding of progeny virions. *Eur J Cell Biol.* 1984;33(2):281-93.
33. de Haan CA, Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2005;64:165-230.
[https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(05\)64006-7](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(05)64006-7)
34. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100738.
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>
35. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-23.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
36. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-4.
<https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
37. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
38. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
39. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
40. Chiappelli F, Khakshooy A, Greenberg G. COVID-19 immunopathology and immunotherapy. *Bioinformatics.* 2020;16(3):219-22.
<https://doi.org/10.6026/97320630016219>

41. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):700-4. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
42. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020;142(1):68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
43. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-50. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
44. Zhao D, Yao F, Wang L, et al. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):756-61. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>
45. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human Coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
46. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):18-24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>
47. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: Imaging features. *Radiology.* 2020;296(2): E119-20. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
48. Heper Y. COVID-19 genel bakış. İçinde: Heper C (Ed.) *Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı.* Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları, 2020:67-80.
49. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
50. Zhu J, Zhong Z, Ji P, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health.* 2020;8(2): e000406. <https://doi.org/10.1136/fmch-2020-000406>
51. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-9. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
52. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(4):e7560. <https://doi.org/10.7759/cureus.7560>
53. Lovato A, de Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: A systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020;99(9):569-76. <https://doi.org/10.1177/0145561320920762>
54. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):842-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>
55. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.04.011>
56. Vonck K, Garrez I., De Herdt V, et al. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol.* 2020;27(8):1578-87. <https://doi.org/10.1111/ene.14329>
57. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14-22. <https://doi.org/10.1111/ane.13266>
58. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
59. Helmy YA, Fawzy M, Elasad 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):1225. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>
60. Sağlık İ. SARS-CoV-2 özellikleri ve laboratuvar tanısı. İçinde: Heper C (Ed.) *Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı.* Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları, 2020:29-62.
61. Hong KH, Lee SW, Kim TS, et al. Guidelines for laboratory diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med.* 2020;40(5):351-60. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.5.351>
62. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00512-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>
63. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
64. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
65. Li C, Zhao C, Bao J, Tang B, Wang Y, Gu B. Laboratory

- diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clin Chim Acta*. 2020;510:35-46.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.045>
66. Padhi A, Kumar S, Gupta E, Saxena SK. Laboratory diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020:95-107.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_9
67. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res*. 2014;194:175-83.
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.03.018>
68. Ward S, Lindsley A, Courter J, Assa'ad A. Clinical testing for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):23-34.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.012>
69. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-specific antibody responses in Coronavirus Disease patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1478-88.
<https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
70. Diao B, Wen K, Chen J, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *medRxiv*. 2020.03.07.20032524.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032524>
71. Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *bioRxiv*. 2020.05.27.119255.
<https://doi.org/10.1101/2020.05.27.119255>
72. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
73. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clin Chim Acta*. 2020; 507: 164-6.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.026>
74. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072-7.
<https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>
75. Ceylan N, Savaş R. COVID-19'un radyolojik bulguları. *Eurasian J Pulmonol*. 2020(Ek Sayı): E34-45.
76. Saruhan E. COVID-19 olgularında biyokimyasal testlerin değerlendirilmesi. *Ege Klin Tıp Derg*. 2020;58(Ek 1): E12-5.
77. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(4):365-72.
<https://doi.org/10.1515/dx-2020-0057>
78. CDC. About Variants of the Virus that Causes COVID-19. Center for Disease Control and Prevention, 2021. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant.html>] (Erişim tarihi: 28.Mayıs.2021)