



TC
AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

**IRAK'IN THİ-QAR EYALETİNDE CORONA
VİRÜSLÜ HASTALARDA MOLEKÜLER VE
FİZYOLOJİK ÇALIŞMA**

MOHAMMED OBAİD KHAZAAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR/2022



TC
AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

**IRAK'IN THİ-QAR EYALETİNDE CORONA VİRÜSLÜ
HASTALARDA MOLEKÜLER VE FİZYOLOJİK
ÇALIŞMA**

ÖĞRENCİ ADI SOYADI

MOHAMMED OBAİD KHAZAAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Murat ÇANLI

II. DANIŞMAN

Doç.Dr. Enas Abdul Kareem Cabbar

KIRŞEHİR / 2022

Bu çalışma / /2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından İleri Teknolojiler Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Doç. Dr. Murat ÇNLI
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Mucur Meslek Yüksekokulu

Doç. Dr. Hakan SEPET
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Mühendislik-Mimarlık Fakültesi

Doç. Dr. Kamil ŞİRİN
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

ÖĞRENCİ ADI SOYADI

Mohammed Obaid Khazaal

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
TEZ BİLDİRİMİ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖNSÖZ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
TABLO LİSTESİ.....	X
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	XI
ÖZET:.....	XII
ABSTRACT:.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
1.1.Çalışmanın Amacı.....	2
2-LİTERATÜR İNCELEMESİ :.....	3
2.1-Koronavirüs geçmişi.....	3
2.2.Virüsler :.....	4
2.2.1.Koronavirüsler.....	6
2.3.Sınıflandırma:.....	7
2.4.Yapı:.....	8
2.4.1.Helisel:.....	8
2.4.2.İkosahedral:.....	9
2.4.3-Prolate.....	9
2.4.4-Zarflı:.....	9
2.4.5-Karmaşık:.....	9
2.5-Koronavirüs proteinleri:.....	10
2.5.1-S Glikoprotein:.....	10

2.5.2. M Proteini:.....	11
2.5.3. E Proteini:.....	11
2.5.4.N Proteini:.....	12
2.6.Belirtiler:.....	12
2.7.İletim:.....	13
2.8. Patogenez:.....	14
2.8.1.SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile İndüklenen Pnömoninin Solunum Sistemi/Patogenezi Üzerine Etkisi:.....	15
2.8.2.SARS-CoV-2'nin Ekstra Pulmoner Organ Sistemleri Üzerindeki Etkisi:...	16
2.8.3.SARS-CoV-2'nin Kardiyovasküler Sistem (CVS) Üzerindeki Etkisi:.....	16
2.8.4 .SARS-CoV-2'nin Hematolojik Sisteme Etkisi:.....	16
2.8.5.SARS-CoV-2'nin Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Üzerindeki Etkisi:.....	17
2.8.6.SARS-CoV-2'nin Gastrointestinal (GI) Yola Etkisi:.....	17
2.8.7.SARS-CoV-2'nin Hepatobiliyer Üzerine Etkisi:.....	17
2.8.8.SARS.CoV-2'nin Böbrek Sistemine Etkisi:.....	18
2.9.COVID-19'da Teşhis Testi:.....	18
2.9.1.Moleküler Test:.....	18
2.9.2.Seroloji Test:.....	19
2.9.3.Diğer Laboratuvar Değerlendirmesi:.....	19
2.9.4.Görüntüleme Modaliteleri:.....	19
2.9.5.Göğüs Röntgeni:.....	19
2.9.7.Akciğer Ultrasonu:.....	20
2.10-ACE2 SARS-CoV-2 Alıcısı Olarak:.....	21
3. MALZEMELER VE YÖNTEMLER:.....	22
3. 1. Malzemeler:.....	22

3.1.1.Ekipman ve Aletler:.....	22
3.2.Yöntemler:.....	26
3.2.1.Hasta örnekleri:.....	26
3.2.2.Numune toplama:.....	26
3.3.1.B. üre tahmini:.....	27
3.3.2.S. kreatinin tahmini:.....	28
3.3.3.Kan şekeri tahmini:.....	29
3.3.4.D- dimer:.....	30
3.3.5.C reaktif protein:.....	31
3.3.6.Serum ferritini:.....	32
3.3.7.Covid-19'un genotipleme yöntemi:.....	32
3.3.7.1.RNA ekstraksiyonu:.....	33
3.3.7.2.DNA ve RNA örnekleri için nanodrop tahminleri:.....	34
3.3.7.3. Agaroz jel elektroforezi:.....	34
3.3.7.4. Birinci İplik cDNA sentez protokolü:.....	34
3.3.7.5.Reaksiyon Karışımı:.....	35
3.4. DNA dizileme yöntemi:.....	37
3.4.1. Filogenetik ağaç:.....	37
3.5. İstatistiksel analiz:.....	38
4 BULGULAR:.....	39
4.1. Hastaların yaşa göre dağılımı:.....	39
4.2. Hastalarda ve Kontrolde Tahmin Parametreleri:.....	39
4.2.1 Hastalarda ve Kontrolde Hematolojik Parametrelerin Tahmini:.....	39
4.2.2. Hastalarda ve Kontrolde Böbrek Fonksiyonunun Tahmini:.....	40
4.2.3. Hastalarda ve Kontrolde RBS Tahmini:.....	41

4.2.4. Hastalarda ve Kontrolde CRP, S. Ferritin ve D. Dimer Tahmini:.....	41
4.3.1. Cinsiyete Göre Hematolojik Parametreleri Tahmin Edin:.....	42
4.3.2. Cinsiyete Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi:.....	42
4.3.3. Cinsiyete Göre RBS Tahmini:.....	43
4.3.4. Cinsiyete Göre CRP, Ferritin ve D. Dimer Tahmini:.....	43
4.4.1. Yaş Gruplarına Göre Hematolojik Parametrelerin Tahmin Edilmesi:.....	44
4.4.2. Yaş Gruplarına Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmini:.....	44
4.4.3. Yaş Gruplarına Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi:.....	45
4.4.4. Yaş Gruplarına Göre CRP, D. Dimer ve Ferritin Tahmini:.....	46
4.5. İlgili Parametreler arasında bir korelasyon İstatistik:.....	47
4.6. Covid-19'un Moleküler Tanısı:.....	48
4.7. Dizileme Analizi	48
5. SONUÇLAR & TARTIŞMA.....	53
5.1. SONUÇLAR :.....	53
5.2. Tartışma:.....	53
5.2.1.SARS-2 Hastaları ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Parametrelerinin Tahmini:.....	53
5.2.2.SARS-2 Hastaları ve Kontrol Gruplarının Böbrek Fonksiyon Testi ve RBS	54
5.2.3.C-Reaktif Protein Tahmini:.....	56
5.2.4.Serum Ferritin ve D.Dimer.....	57
5.2.5.D. Dimer Tahmini:.....	58
6. ÖNERİLER:.....	60
KAYNAKLAR:.....	61
EKLER:.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	76

ÖNSÖZ

Hamd, Âlemlerin Rabbi Allah'a, salât ve selâm, Elçilerin Efendisi'ne (Emânî ve salihlerin İlahı Muhammed'e) olsun.

Doç. Dr. Murat Çanlı'ya teşekkür ve takdirlerimi şükranlarımı sunarım.

Araştırma ve yazma süreci boyunca araştırmanın doğrudan gözetimi için Enas Abdel Karim, Tanrı onları iyi işler için kutsasın. ben de teşekkürlerimi sunarım

Çalışmalarımızı tamamlama fırsatı vermek için KIRŞEHİR AHİ EVRAN Üniversitesi'ne.

İlerlemeye devam etmek için manevi destek.

Al-Hussein laboratuvarı ve PCR bölümündeki sağlık personeline, özellikle Dr. Asaad Al-Adlan çalışmalarına başlamamda yardımcı oldukları için teşekkür ederim. Masaları için teşekkür ederim masalar.

beni destekleyen ve cesaretlendiren meslektaşlarımın sunumuna ithaf ediyorum.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1.	Su Banyosu	23
Şekil 3.2.	Aletler Nanodrop	23
Şekil 3.3.	Exispin girdap santrifüjü	24
Şekil 3.4	Aletler Elektroforez	25
Şekil 3.5	Aletler UV transillüminatör	25
Şekil 3.6	Cihazlar PCR T100 Termal döngüleyici	25
Şekil 4.1	Hastaların yaşa göre dağılımı	39
Şekil 4.2	Ürün boyutu 826 bbp ile izole edilmiş Covid-19 için Agaroz Jel elektroforezi	48
Şekil 4.3	İzole için sıralama analizi SARS-CoV-2Erişim numarasına sahip 2 numaralı izolat	50
Şekil 4.4	ile %99.95 benzerlik gösteren izole Covid-19'un filogenetik ağacı	51
Şekil 4.5	İzole edilmiş Covid-19'un filogenetik ağacı	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.	Şirketleri ve menşe ülkeleri ile birlikte bu çalışmada kullanılan araç ve gereçler	22
Tablo 3.2.	Çalışmada kullanılan araç ve gereçler	26
Tablo 3.3.	B. üre belirleme prosedürü	27
Tablo 3.4	S. Kreatinin tahmin prosedürü	28
Tablo 3.5	Kan şekeri tahmin prosedürü	29
Tablo 3.6	Birinci iplikçik cDNA sentezi için reaksiyon karışımı tarifi	35
Tablo 3.7	cDNA'nın amplifikasyonu karışım	35
Tablo 3.8	ORF8'in PCR programı	36
Tablo 4.1	Hastalarda ve Kontrolde Hematolojik Parametrelerin Tahmini	39
Tablo 4.2	Hastalarda ve Kontrolde Böbrek Fonksiyonunun Tahmini	40
Tablo 4.3	Hastalarda ve Kontrolde RBS Tahmini	41
Tablo 4.4	Hastalarda ve Kontrolde CRP, S. Ferritin ve D. Dimer Tahmini	41
Tablo 4.5	Hematolojik Parametreleri Cinsiyete Göre Tahmin Edin	42
Tablo 4.6	Cinsiyete Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi	42
Tablo 4.7	Cinsiyete Göre RBS Tahmini	43
Tablo 4.8	Cinsiyete Göre CRP, Ferritin ve D. Dimer Tahmini	43
Tablo 4.9	Yaş Gruplarına Göre Hematolojik Parametreleri Tahmin Edin	44
Tablo 4.10	Yaş Gruplarına Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi	45
Tablo 4.11	Yaş Gruplarına Göre CRP, D. Dimer ve Ferritin Tahmini	45
Tablo 4.12	İlgili Parametreler arasında İstatistiksel bir korelasyon	47

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
ACE2	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
CLSI	Klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü
COVID-19	Koronavirüs hastalığı 2019
DW	damıtılmış su
GSBL	Genişletilmiş spektrumlu B-laktamazlar
FieF	Cep A Geni
Nüfuz	etkilemek
LRI'lar	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları
MERS-CoV	orta doğu solunum koronavirüsü
RT-PCR	Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS-CoV	Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü
URI'ler	Üst solunum yolu enfeksiyonları
VTM	Viral Taşıma Ortamı
WBC	Beyaz kan hücreleri
HB	haemoglobin

Yüksek Lisans TEZ
Irak'ın Thi-Qar Eyaletinde Corona Virüslü Hastalarda Moleküler ve Fizyolojik
Çalışma

ÖĞRENCİ ADI VE SOYADI

Mohammed Obaid Khazaal

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
İleri Teknolojiler Anabilim Dalı

Danışman

Doç. Dr. MURAT ÇANLI

II. DANIŞMAN

Doç. Dr. Enas Abdul Kareem Cabbar

ÖZET

Mevcut çalışma, Thi-Qar Eyaletindeki AL-İmam Hüseyin Eğitim Hastanesinde 10 – 73 yaşları arasında moleküler olarak enfekte olmuş 50 erkek ve 50 kadın 100 hastayı içeriyordu. (Nisan'dan Ağustos 2021'in sonuna kadar) ve kontrol grubu olarak 100 kişi

Mevcut çalışma, kontrol grupları ile Covid-19 kompartımanının fizyolojik etkisini değerlendirmek için bazı fizyolojik parametreleri içeriyordu. Sonuçlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda hemoglobin düzeyinde, lenfosit ve trombosit yüzdesinde önemli bir düşüş, hasta grubunda ise toplam beyaz kan hücresi sayısında önemli bir artış olduğunu gösterdi. Hastaların cinsiyetine göre erkek grupta hemoglobin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı anlamlı olarak artarken, kadın hasta grubunda lenfosit yüzdesi anlamlı

olarak arttı. Yaş gruplarına göre sonuçlar hematolojik parametrelerde önemli olmayan farklılıklar gösterdi.

Mevcut sonuçlar, hasta grubunda kan üresi, serum kreatinin ve rastgele kan şekeri önemli bir artışı gösterdi. Hastaların cinsiyetine göre kadın grupta kan üresi anlamlı olarak artarken, erkek grupta rastgele kan şekeri anlamlı olarak yükselirken, serum kreatinininde anlamlı bir farklılık yoktu. Yaş gruplarına göre 70 yaşından büyük hastalarda üre düzeyinde önemli bir artış, ancak hem kreatinin hem de rastgele kan şekeri düzeylerinde fark görülmedi.

Mevcut çalışmada CRP, ferritin ve D konsantrasyonu kaydedildi. Dimer hasta gruplarında cinsiyete göre anlamlı olarak daha yüksekti, CRP ve ferritin düzeyi erkek hasta grubuna göre anlamlı olmayan bir şekilde artarken, D. Dimer kadın grubunda anlamlı olarak arttı .yaş grubuna göre sadece CRP birinci yaş grubunda diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmaktadır.

Mevcut çalışma aynı zamanda Covid-19'un moleküler tespitini de içeriyordu, çünkü çalışma gen bankasındaki 10 viral izolat ve erişim numarasına göre bilgi (OL372605.1 - OL372614.1) olduğundan, genetik dizi analizi sadece bir izolatın bir virüs içerdiğini gösterdi. genetik mutasyon SNP'ler ve %99.95 benzerliğe sahiptir.

ANAHTAR KELİMELER: Covid 19,Böbrek İşlev Testi, Polimeraz zincir reaksiyonu(PCR)

(HAZİRAN 2022, 72 SAYFA.)

MASTER'S THESIS

Molecular and Physiological Study in Patients with Corona Virus in Thi-Qar Province Iraq

STUDENT NAME AND SURNAME

Mohammed Obaid Khazaal

**Kırsehir Ahi Evran University
Graduate School of Sciences and Engineering
Department of Science
Supervisor: Assoc. Prof. MURAT ÇANLI**

ABSTRACT

The current study included 100 patients 50 males and 50 female their age ranged from 10 – 73 years infected with Covid-19 molecularly diagnosed at AL-Imam Hussein Teaching Hospital in Thi-Qar Province for the period from (April to the end of August 2021) and 100 people as a control group .

The current study involved some physiological parameters for assessment the physiological effect of Covid-19 compartment with control groups. The results illustrated a significant decrease in the level of hemoglobin, percent of lymphocyte and platelet in patients group, whereas a significant increase in count of total white blood cell in patients group when compare with control group. According to gender of patients the hemoglobin level, count of white blood cell and platelet increased significantly in male group, while

percent of lymphocyte increase significantly in female group of patients. According to age groups the results showed a non-significant differences in the hematological parameters.

The current results illustrated a significant increase in the level of blood urea, serum creatinine and random blood sugar in patients group. According to gender of patients the blood urea increase significantly in female group, random blood sugar increased significantly in male group, while serum creatinine had not significant difference. According to age groups a significant increase in urea level in patients more than 70 years, but not noted differences in both creatinine and random blood sugar level.

The current study recorded the concentration of CRP, ferritin and D. Dimer were significantly higher in patients groups, according to gender the level of CRP and ferritin increased non-significantly compared with male group of patients, while D. Dimer increase significantly in female group. according to age group only CRP increase significantly in first age group compare with other age groups.

The current study also included the molecular detection of Covid-19, as the study score 10 viral isolates in the gene bank and knowledge by accession number (OL372605.1 to OL372614.1), the genetic sequence analysis showed that only one isolate contained a genetic mutation SNPs and has similarity 99.95%.

KEYWORDS: Covid 19, Kidney Function Test, Polymerase chain reaction (PCR)

(HAZIRAN 2022, 72 page)

1. GİRİŞ

Coronavirüs, çoğunlukla insanların solunum sistemlerini etkileyen ciddi bir enfeksiyondur. Şiddetli akut solunum sendromu (SARS)-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS)-CoV, önemli halk sağlığı tehlikeleri olarak kabul edilen önceki iki koronavirüs (CoV) salgınıdır. Bir grup hasta Aralık ayı sonlarında hastanelere kabul edildi. 2019 nedeni belirsiz pnömoni ön tanısı ile. Bu vakalar epidemiyolojik olarak Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'daki toptan deniz ürünleri ve ıslak hayvanlar pazarıyla ilişkiliydi (Bogoch ve ark., 2020; Lu ve ark., 2020).

SARS-CoV-1 olarak da bilinen SARS-CoV, zoonotik bir virüstür (Decaro ve ark., 2010). Soğuk algınlığı ve sindirim sistemi enfeksiyonları gibi hafif hastalıklara neden olan dört çeşidi (OC43, 229E, NL63 ve HKU1) vardır. Zoonotik hastalıkların artması ve tür sınırlarının ihlali nedeniyle yüksek patojenik ve insan ölüm oranlarına neden olması nedeniyle, ve ciddi halk sağlığı korkularından oldukça etkilenen diğer ikisi şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Yolu Coronavirüsü (MERS-CoV) (Katz, 2020). SARS- ve MERS-CoV'lerin yarasalardan hurma misklerine veya tek hörgüçlü develere ve ardından insanlara geçtiği iddia ediliyor (Huang ve ark., 2020). Hem SARS hem de MERS CoV'ler yüksek derecede patojeniktir ve 2003-2004 ve 2012'de bire bir olarak sırasıyla 8096 ve 2519 insan vakası oluşturur ve ölüm oranı %9,6 ve 34'tür.

Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde etiyolojisi belirsiz çok sayıda pnömoni hastası kaydedildi. Epidemiyolojik incelemeler, hastaların çoğunluğunu Huanan Deniz Besinleri Toptan Satış pazarına bağladı. Bu pnömoni, yeni 2019 koronavirüsü (2019-nCoV) ve koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak da bilinen şiddetli akut koronavirüs-2 hastalığının (SARS-CoV-2) etken maddesi olarak tanımlandı (P. Zhou ve ark., 2020). Elektromikroskopi altında, taç bir koronavirüs gibi görünüyor. Bunlar, bir RNA virüsünün öncü genomu olan RNA genomunun tek bir zincirinde bulunurlar (Forni ve ark., 2017). ORF1a/b tarafından kodlanan yapısal olmayan 16 proteini, dört temel yapısal protein için ORFS takip eder: sivri uçlar , zarflar, zarlar ve nükleokapidler (Forni ve ark., 2017; Ruan ve ark., 2020).

2019-nCoV (Zhu ve ark.2019) tarafından keşfedilmiş ve tanımlanmıştır. Viral genomun dizilimi yapıldı ve bu bulgular, diğer verilerle birlikte, SARS-CoV ile %75 ila %80 aynı olduğunu ve hatta bazı yarası koronavirüslerine daha yakın olduğunu gösteriyor. 3 SARS-CoV ve MERS-CoV oluşturmak için kullanılan hücrelerde büyüyebilir, ancak SARS-CoV ve MERS-CoV'den farklı olarak 2019-nCoV, birincil insan solunum yolu epitel hücrelerinde normal doku kültürüne göre daha iyi büyür hücreler. Virüsün keşfi, bu yeni koronavirüs enfeksiyonuyla ilgili büyük bilinmeyenleri ele alacak ve antiviral ilaçların geliştirilmesine yardımcı olacak reaktiflerin geliştirilmesinin önünü açacak.

Korku, dikkate değer bir özellik olan SARS pandemisinin ekonomik ve sosyal sonuçlarında büyük rol oynadı. Özel antikoronaviral ilaçlar hala geliştiriliyor olsa da, toplumda ve hastanelerde bu tür enfeksiyonların nasıl kontrol edileceğine dair daha iyi bir anlayışa sahibiz ve bu endişelerin bir kısmını hafifletmeye yardımcı olacaktır. SARS-CoV ve MERS-CoV ile olan deneyimlerimize dayanarak, 2019-nCoV'nin bulaşması büyük olasılıkla büyük damlacıklar ve temas yoluyla, daha az ise aerosoller ve fomitler yoluyla gerçekleşir. SARS ve MERS'i kontrol etmek, toplum karantinası, hızlı teşhis ve sağlık bakım ortamlarında evrensel önlemlere sıkı sıkıya bağlılık gibi halk sağlığı önlemlerini gerektiriyordu. Benzer adımlar hayati önem taşıyacak ve umarız 2019-nCoV'nin bulaşmasını azaltmada yardımcı olacaktır.

1.1.Çalışmanın Amacı

Mevcut çalışma aşağıdakileri incelemeyi amaçlamıştır:

1. Ferritin ve D. Hastalığın neden olduğu dimer aşırı yüklenmesi arasındaki ilişkiyi ve bunların fizyolojik anomaliler üzerindeki etkisini incelemektir
2. Covid-19 hastalığının hematolojik ve böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisinin tespiti.
3. Thi-Qar eyaletinde izole edilen Covid-1p genomu için genetik varyasyonun incelenmesi ve NCBI'deki küresel izolatlarla karşılaştırılmasıdır.

2-LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1-Koronavirüs geçmişi:

Hayvanlarda koronavirüs enfeksiyonunun ilk raporları 1920'lerin sonlarında Kuzey Amerika'daki çiftlik tavuklarında akut solunum yolu enfeksiyonundan sonra yapılmıştır (Estola T, 1970). Kuzey Dakota'da Arthur Schalk ve MC Hawn, 1931'de yeni bir tavuk solunum yolu hastalığı hakkında ilk kapsamlı raporu yayınladı. Nefes nefese kalma ve halsizlik, yeni doğan civcivlerde yaygın enfeksiyon belirtileriydi ve ölüm oranları %40 ila %90 arasında değişiyordu J Fabricant (Fabrikatör J, 1998). Leland, David Bushnell ve Carl Alfred Brandly, hastalığa neden olan virüsü 1933'te keşfetti. (Bushnell LD *ve ark.*, 1933) O zamanlar virüs, bulaşıcı bronşit virüsü (IBV) olarak biliniyordu. Virüs ilk olarak 1937'de Charles D. Hudson ve Fred Robert Beaudette tarafından büyütüldü. (Decar N. 2011). "Beaudette suşu", numunenin adını almıştır. Diğer iki hayvan koronavirüsü,

Bu üç virüs arasındaki bağlantı o zamanlar bilinmiyordu. (Xu *ve ark.*, 2020; Fasin D, 2020) 1960'larda, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde iki farklı yaklaşım kullanılarak insan koronavirüsleri bulundu (Kahn JS. *ve ark.*, 2005; Mahase E.2020). (Mono AS, 1984) David Tyrrell, 1961'de İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi'nin Soğuk algınlığı Biriminde çalışırken, B814 olarak bilinen yeni bir soğuk algınlığı virüsü keşfetti. (Malcom Byone, 1969; Kendall *ve ark.*, 1962; Richmond C., 2005).

Daha önce rinovirüsleri, adenovirüsleri ve bilinen diğer soğuk algınlığı virüslerini başarıyla üreten standart prosedürler, virüsü geliştiremedi. Tyrrell ve Bynoe, 1965 yılında, araştırmacılar, insan embriyonik trakea organ kültüründen seri olarak geçirerek yeni bir virüs yarattılar. (Bynoe, 1965). Bertil Hoorn, laboratuvara yeni yetiştirme yöntemini tanıtan kişiydi (Fielder M. 2002).

Gönüllülere intranazal olarak implante edildiğinde, izole edilmiş virüs soğuk algınlığına neden oldu ve eter tarafından etkisiz hale getirildi, bu da bir lipid zarfa sahip olduğunu

gösterdi. (Hagan WA *ve ark.*, 1988; Kendall EJ *ve ark.*, 1962) 1962'de tıp öğrencileri Dorothy Hamre (Knapp *ve ark.*, 2020) ve Chicago Üniversitesi'nden John Procknow yeni bir soğuk algınlığı keşfettiler. Virüsü izole edip böbrek doku kültüründe kültüre ettikten sonra 229E olarak tanımladılar. Eşsiz virüs gönüllülerde soğuk algınlığına neden oldu ve B814 gibi eter tarafından inaktive edildi (Hamre ve ark, 1966).

1967'de Tyrrell, IBV, B814 ve 229E'nin yapılarını karşılaştırmak için Londra'daki St. Thomas Hastanesinde İskoç virolog June Almeida ile işbirliği yaptı. (Almeida, 2008) Elektron mikroskobu kullanılarak üç virüsün genel biçimleri ve karakteristik kulüp benzeri sivri uçlarıyla morfolojik olarak bağlantılı olduğu bulundu. (Almeida *ve ark.*, 1967) Ulusal Sağlık Enstitüsü'ndeki bir araştırma grubu, organ kültürünü kullanarak, gelecek yıl bu yeni virüs grubunun başka bir üyesini izole etmeyi başardı ve örneklerden birine OC43 (organ için OC) adı verildi. kültür). (McIntosh ve ark, 1967) B814, 229E ve IBV gibi yeni soğuk virüs OC43, bir elektron mikroskobu altında görüntülendiğinde benzersiz kulüp benzeri sivri uçlar gösterdi (McIntosh, K. *ve ark.*, 1967; Times, *ve ark.*, 1967).

IBV'ye benzeyen yeni soğuk virüslerin, fare hepatit virüsü ile morfolojik olarak ilişkili olduğu hızla keşfedildi. (McIntosh K.1974). Olağanüstü morfolojik görünümleri nedeniyle bu yeni virüs kategorisine koronavirüs adı verildi. (Wang ve meslektaşları, 2019). Takip eden on yıllarda, insan koronavirüsü 229E ve insan koronavirüsü OC43 daha fazla araştırıldı.(McIntosh K. *ve ark.*, 1967; Geller C. *ve ark.*, 2012). Koronavirüs B814 suşu artık aktif değil. Hangi insan koronavirüsünün dahil olduğu bilinmiyor. (VM Corman ve meslektaşları, 2014) İnsan koronavirüsleri 2003'ten beri, SARS-CoV, HCoV NL63, HCoV HKU1, 2004'te MERS-CoV ve 2019'da SARS-CoV-2 ile bulunmuştur. (N. Zhu *ve ark* , 2020) 1960'lardan beri çok sayıda hayvan koronavirüsü keşfedilmiştir(de Groot RJ *ve ark*, 2011).

2.2.Virüsler :

Virüsler, yalnızca bir organizmanın canlı hücreleri içinde çoğalan küçük bulaşıcı patojenlerdir (Wu, 2020). Virüsler çok sayıda hayvan, bitki ve mikrop türünü enfekte eder. Gezegende var olan milyonlarca virüs çeşidinden 6.000'den fazla viral tür ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Virüsler dünyadaki en yaygın biyolojik varlıktır ve hemen hemen her ortamda

bulunabilirler. Viroloji, virüslere odaklanan bir mikrobiyoloji dalıdır (Breitbart ve ark., 2005). Enfekte olduğunda, bir konakçı hücre orijinal virüsün binlerce aynı kopyasını hızla yapmalıdır. Virüsler, enfekte bir hücre içinde veya bir hücre enfekte olduğunda mevcut değilse, bağımsız parçacıklar veya viryonlar olarak bulunurlar. Uzun DNA veya RNA molekülüleri gibi genetik materyalden oluşurlar. Bu, bir virüsün işlev gördüğü protein yapısını kodlar. genetik; ve bazen dış lipid zarfı. Bir protein kaplaması olan kapsid, çekirdeği çevreler ve korur (Klein E. ve ark., 2007).

Bu virüs parçacıklarının biçimleri, düz sarmal ve ikosahedralden daha karmaşık geometrilere kadar değişir. Çoğu virüs türü, optik mikroskopla görülemeyecek kadar küçük viryonlara sahiptir, çünkü viryonlar çoğu bakterinin yüzde biri büyüklüğündedir. Yaşamın evrimsel tarihinde, virüslerin kökenleri bilinmemektedir: Bazıları hücreler arasında dolaşabilen DNA parçacıkları olan plazmitlerden evrimleşmiş olabilir, bazıları ise bakterilerden kaynaklanmış olabilir. Virüsler, eşeyli üremeye benzer şekilde genetik çeşitliliği artıran, evrimde yatay gen transferinin yaygın bir modudur (Lawrence ve ark., 2009).

Virüsler çeşitli şekillerde yayılır. Hastalığın bir yolu, bitkilerdeki yaprak bitleri gibi hastalık taşıyan organizmalar olan vektörler yoluyla yayılır, genellikle bitki tohumlarıyla beslenen böcekler tarafından bir bitkiden diğerine bulaşır. Öksürme ve hapşırma grip virüslerini yayar. Norovirüsler fekal-oral yolla, elden ağza temasla veya feçes veya su ve viral gastroenteritin yaygın bir nedeni olan rotavirüs yoluyla bulaşır. İnsanda enfeksiyona neden olmak için gerekli olan norovirüs enfeksiyon dozu 100 partikülden azdır (Canchaya ve ark., 2003).

Viral hayvan enfeksiyonları, genellikle bulaşıcı virüsü ortadan kaldıran bir bağışıklık tepkisine neden olur. Belirli bir viral enfeksiyona karşı yapay olarak bağışıklığa sahip aşılarda da bağışıklık tepkileri üretebilir. Viral hepatit dahil bazı virüsler, bu bağışıklık tepkilerinden kaçınır ve edinilmiş bağışıklık ve insan papilloma virüsü hastalıklarına neden olanlar gibi kronik enfeksiyonlarla sonuçlanır. Antiviral ilaçlar geliştirildi (Zur Hausen, 2008).

Orta Doğu solunum sendromu ile ilgili koronavirüs, Hedgehog koronavirüs 1, İnsan koronavirüs HKU1 ve Betacoronavirus 1 (Bovine Coronavirus, Human coronavirus OC43). Murine koronavirüs, Tylonycteris bat koronavirüs HKU4, SARS ile ilişkili koronavirüs (SARS-CoV, SARS-CoV-2).(Decaro N .2011).

III. **Cins: Gammacورونا virüsü:**

(Decar N.2011) Türler: kuş koronavirüsü, Beluga balina koronavirüsü SW1.

IV. **Cins: Deltacورونا virüsü:**

Bulbul koronavirüs HKU11 ve Domuz koronavirüs HKU15 iki türdür.

2.4.Yapı:

Virüsler, morfoloji olarak bilinen çeşitli şekil ve boyutlarda gelir. Virüsler tipik olarak bakterilerden çok daha küçüktür (Aabert *ve ark.*, 2002). Araştırılan virüslerin çoğu 20-300 nanometre çapa sahiptir. Bazı filovirüslerin toplam uzunluğu 1400 nm'ye kadar ve çapı ise sadece 80 nm'dir(Koonin *ve ark.*, 2016).

Çoğu virüs, tarama ve transmisyon mikroskopları kullanılarak bir optik mikroskopla görselleştirilir (Ding ve Voinnet, 2007). Virüs ve arka plan arasındaki kontrastı arttırmak için elektron yoğun suşlar kullanılır. Tungsten gibi ağır metal tuzları, elektronları lekeli alanlardan dağıtmak için kullanılır. Virionlar boyandığında enfes detay gizlenir (pozitif leke). Negatif boyama sadece zemin bu sorunu çözer (Elizabeth *ve ark.*, 2015). Virion veya tüm viral partikül, bir protein kaplaması olan bir kapsid ile sarılmış nükleik asitten oluşur.

Bu, aynı protein alt birimleri olan kapsomerlerden oluşur. Virüsler, hücre konak zarının lipid "zarfını" sağlayabilir. Kapsid, viral genom tarafından kodlanan proteinlerden oluşur ve morfoloji ile ayırt edilir (San Martin, 2013). Bir virüs genomu gerektiren viral olarak şifrelenmiş proteinin alt birimleri tarafından otomatik olarak bir kapsid oluşturulur. Karmaşık protein virüslerinin kapsidlerinin montajına kod yardımcı olur. Nükleoproteinler, nükleik asitlerle ilişkili proteinlerdir ve nükleokapsid ilişkisi, viral kapsid proteinini ifade eder (Krupovic *ve ark.*, 2017). Atomik kuvvet mikroskobu kapsid ve tüm virüs yapılarını mekanik

olarak (fiziksel olarak) araştırmak için kullanılabilir. Morfolojik virüsler beş kategoriye ayrılabilir:

2.4.1.Helisel:

Bu virüsler, merkezi bir boşluk veya tüp ile sarmal bir yapı oluşturmak için merkezi bir eksen etrafında yığılmış belirli bir tür kapsomerden oluşur. Bu düzenlemenin bir sonucu olarak, çubuk şeklindeki veya filamentli virionlar kısa ve sert veya uzun ve esnek olabilir (Patton *ve ark.*, 2004). Negatif nükleer asit ve pozitif protein yükleri, genetik materyali (tipik olarak tek iplikli RNA, ancak bazen tek iplikli DNA) protein sarmalına bağlamak için etkileşime girer. Nükleik asit kapsomerinin uzunluğu ve düzeni, genel olarak bir sarmal kapsidin boylamını belirler (Boettcher *ve ark.*, 2015).

2.4.2.İkosahedral:

İkozahedral veya küresele yakın yaratıklar, kiral ikosahedral simetriye sahip en yaygın hayvanlardır. Kapalı bir kabukta aynı alt birimleri oluşturmak için en uygun mod, düzenli bir ikosahedrondur. Her üçgen yüz için asgari özdeş kapsomer sayısı üçtür. İkosahedronun toplam altmış yüzü vardır. Rotavirüs gibi birçok virüs, küresel olarak 60'tan fazla kapsomere sahiptir, ancak bu simetriyi korur (Jayaram *ve ark.*, 2004). Elmalardaki kapsomerler, beş kapsomer olan pentonlarla çevrilidir. Hexonlar, üçgen yüzünde altı tane daha halka olan kapsomerlerdir (Prasad ve Schmid, 2012). Altıgenler, pentonların eğrilerinden oluşan 12 köşe ile esasen düzdür. Pentamerler ve heksamerler onu bir bileşen olarak kullanabilir veya başka proteinlerden oluşabilir (Phuyal, 2020).

2.4.3-Prolate:

Bu, beşinci eksen boyunca genişlemiş bir ikosahedrondan oluşan bir bakteriyofaj başıdır. Bu yapının her iki ucu da silindirlere sahiptir (Bordenave, 2003).

2.4.4-Zarflı:

Bazı virüs türleri, ister nükleer zar veya endoplazmik retiküler zar gibi iç zarlar, ister enfekte bir konak hücreyi çevreleyen dış zar olsun, birbirini modifiye edilmiş bir biçimde sarar ve viral zarf olarak bilinen bir dış lipid çift tabakası elde eder (Jayaram *ve ark.*, , 2004). Bu zar, viral ve ev genomlarında bulunması muhtemel proteinler içerir ve tamamen konakçıdan lipid zar ve mevcut herhangi bir şeker yoluyla türetilir. Grip virüsü, HIV (AIDS'e

neden olur) ve şiddetli akut koronavirüs hastalığının tümü bu stratejiyi kullanır (COVID-19'a neden olur). Kapsüllenmiş virüslerin çoğu bulaşıcıdır ve hayatta kalmak için zarfa güvenir (Rey ve ark, 2018).

2.4.5-Karmaşık:

Bu virüsler, protein kuyrukları veya bir dış kompleks duvar gibi ek yapılara sahip, tamamen sarmal olmayan veya ikosahedral bir kapsid içerir. Faj T4 entero-bakterileri gibi bazı bakteriyofajlar, sarmal bir kuyruğa bağlı bir ikosahedral kafa ve yukarıdaki protein lifi taban plakası ile karmaşık bir şekle sahiptir. Viral DNA'yı hücreye enjekte etmeden önce bakteriyel bir konakçıya bağlanan moleküler bir şırınga gibi çalışır (Domingo-Calap ve ark., 2016). Poxvirüsler büyük, karmaşık ve morfolojik olarak benzersiz virüslerdir. Viral DNA, nükleoid olarak bilinen merkezi bir disk yapısındaki bir proteine bağlanır. Nükleoid bir zar ve tanımlanamayan iki yan yapı ile çevrilidir. Virüsün dış kabuğunun yüzeyine kalın bir protein tabakası sıvanmıştır. Virion, küçükbaş hayvandan tuğla şekline kadar baştan sona hafifçe pleorfiktir (Li ve ark, 2021).

2.5-Koronavirüs proteinleri:

Coronavirüsler, aşağıda açıklanan dört ana yapısal proteini kodlar: başak (S), zar (M), zarf (E) ve nükleokapidler (N).

2.5.1-S Glikoprotein:

Coronavirus S, çeşitli işlevlere sahip büyük bir sınıf I viral transmembran proteindir. Bu bol S proteininin boyutu, tavukta (IBV) 1,160 amino asitten kedilerde (FCoV) 1,400 amino aside kadar değişir (Goldsmith CS, ve ark., 2004) . Virionun yüzeyindeki bir düzelticide bulunur ve ona bir korona veya taç görünümü verir. Çeşitli konakçı hücrel reseptörlerle etkileşime girerek enfeksiyöz virion partiküllerinin hücreye girişi için gereklidir (Masters PS. 2006). Ayrıca doku tropizmi ve konak aralığının belirlenmesinde önemli bir unsurdur.

Örneğin S proteini, konakçı immünolojik tepkilerini ortaya çıkarabilen CoV'lerin temel immünodominant proteinlerinden biridir (Lalchhandama K. 2020). Tüm CoV S proteinlerinin dış bölgeleri aynı alan organizasyonuna sahiptir ve S1 ve S2 olmak üzere iki alt

birime ayrılır. Birincisi, S1, konak reseptör bağlanmasında yer alırken, ikincisi, S2 füzyonda yer alır. İlkinin (S1) iki alt alanı, N-terminal alanı (NTD) ve C-terminal alanı (CTD) (CTD). Bu alt alanların her ikisi de, çeşitli konakçı reseptörler (Lalchhandama K.2020) ile etkin bir şekilde etkileşime giren reseptör bağlama alanları olarak hizmet eder. Reseptör bağlama motifi S1 CTD'de (RBM) bulunur.

Trimetrik S1 sapı, her bir koronavirüs spike proteininde trimetrik S2 sapının üstünde bulunur. 1.273 amino asitlik bir aralıkta, COVID-19'un S proteinlerinin yapısal çalışmaları 27 amino asit değişikliğini ortaya çıkardı. RBD (amino asitler 357 ila 528) altı değişikliğe sahipken, RBM (S1 alanının CTD'sinde) dört değişikliğe sahiptir. SARS-CoV'deki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne doğrudan bağlanan RBM'de amino asit değişiklikleri yoktur (Neuman BW, *ve ark.*, 2011). Mevcut odak, konakçı tropizmini etkilemek için kaç varyasyonun gerekli olduğunu belirlemektir. SARS-CoV-2'nin erken sekansı ile sonraki SARS-CoV izolatları arasında, sekans karşılaştırmasıyla tespit edilen 17 eş anlamlı değişiklik vardı.

ORF1ab, ORF8 (4 ikame), spike gen (3 ikame) ve ORF7a'da dokuz değişiklik, virüsün genomunda (tek ikame) keşfedildi. Özellikle, bir aile kümesinde eş anlamlı mutasyonlar tespit edilmedi, bu da viral evrimin kişiden kişiye bulaşma sırasında gerçekleştiğini gösteriyor (Fan Y, *ve ark.*, 2019). Bu tür adaptif evrim olayları yaygındır ve virüs bir kez geçtikten sonra sürekli bir süreç yaratır. diğer konakçılara yayılır. Adaptif evrim, virüste fonksiyonel değişikliklerle sonuçlanmasa bile, daha sonraki insandan insana bulaşma sırasında gelişen viral mutasyonlar sürekli izlenmelidir.

2.5.2. M Proteini:

M proteini, virion partikülünde en bol bulunan viral proteindir ve viral zarfa ayrı bir şekil verir (Godet M, *ve ark.*, 1992). Nükleokapidlere bağlanır ve koronavirüsün ana düzenleyicisi olarak hizmet eder (Fehr AR, *ve ark.*, , 2015). Coronavirüs M proteinleri, hepsi benzer bir genel yapıyı paylaşırsa da, amino asit içeriği bakımından cinsler arasında büyük farklılıklar gösterir. M proteininin üç transmembran alanı, virion dışında kısa bir amino terminali ve virion içinde uzun bir karboksil terminali ile ayrılır (Naskalska A, *ve ark.*, 2019).

Genel olarak, MM teması viral iskeleyi sağlam tutar. SARS-CoV ile karşılaştırıldığında, SARS-M CoV-2'nin proteininde amino asit ikamesi yoktur.

2.5.3. E Proteini:

Koronavirüsün E proteini, temel yapısal proteinlerin en gizemli ve en küçüğüdür. Virüsün patogeneğinde, birleştirilmesinde ve salıverilmesinde birden fazla işlevi vardır (Schoeman D, *ve ark*, 2019). Küçük bir integral membran polipeptidi (iyon kanalı) olan bir viroporindir. Şekildeki ve tropizmdeki değişiklikler, bu proteinin inaktivasyonu veya eksikliği ile bağlantılıdır ve bu da koronavirüslerin değişmiş patojenitesine neden olur (Alsaadi EA, *ve ark*, 2019). E proteini, kısa bir hidrofilik amino terminalinden, büyük bir hidrofobik trans membran bölgesinden ve fonksiyonel bir C-terminal alanından oluşur (Schoeman D, *ve ark*, 2019). SARS-CoV-2 E proteini, herhangi bir ikame olmaksızın benzer bir amino asit bileşimine sahiptir.

2.5.4.N Proteini:

Koronavirüsün N proteini çeşitli işlevlere hizmet eder. Viral genom ile komplekslerin oluşumuna yardımcı olur, virion montajı için gerekli M protein etkileşimini sağlar ve virüsün transkripsiyon verimliliğini artırır (Chang CK, *ve ark*, 2014). Bir NTDA CTD, bir RNA bağlayıcı alan veya bağlayıcı bölge (LKR) ve bir RNA bağlayıcı alan (RBD), yüksek oranda korunmuş üç proteindir. ve farklı domainler. NTD, muhtemelen elektrostatik etkileşimlerle viral genomun 3' ucuna bağlanır ve uzunluk ve dizilim açısından önemli ölçüde farklıdır. Yüklü LKR'nin SR (serin ve arginin) alanı, SR alanı (Masters PS.2006) olarak da bilinir. LKR, hücre sinyalleşmesinden sorumludur ve in vitro RNA etkileşimi ile doğrudan etkileşim yeteneğine sahiptir (Payne S.2017). Ayrıca interferon (IFN) ve RNA'ya karşı bir antagonist görevi görür,

2.6.Belirtiler:

Yaklaşık 5-2 günlük bir kuluçka döneminden sonra COVID-19 enfeksiyon belirtileri ortaya çıkar. COVID-19 semptomlarının ölüme dönüşmesi 6 ila 41 gün arasında, ortalama 14 gün sürdü. Süre, hastanın yaşına ve bağışıklık sisteminin durumuna göre değişir. 70 yaş üstü hastalarda 70 yaş altı hastalara göre daha kısa süre görüldü. COVID-19 enfeksiyonunun en sık görülen semptomları ateş, öksürük ve yorgunluk iken, diğer semptomlar balgam çıkarma,

mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı, hemoptizidir. , ishal, dispne ve lenfopeni. Göğüs BT taraması pnömoniye doğruladı, ancak tümü ölüme katkıda bulunan RNA anemisi, akut solunum sıkıntısı sendromu, akut kalp hasarı ve büyük cam opasiteleri gibi anormal bulgular da vardı (Huang, C. *ve ark.*, 2019).

Bazı durumlarda her iki akciğerin sub plevral bölgelerinde çoklu periferik buzlu cam opasiteleri görüldü ve bu muhtemelen hem sistemik hem de lokalize immün yanıtları tetikleyerek yüksek inflamasyona yol açtı. Ne yazık ki, interferon inhalasyon tedavisi bazı durumlarda hiçbir klinik fayda göstermedi ve pulmoner opasiteleri şiddetlendirerek durumu kötüleştirdiği görüldü (Li Q.*ve ark.*, 2020). COVID-19 semptomları, göğüs BT taramalarında ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ve bilateral buzlu cam opasiteleri dahil olmak üzere daha önceki beta koronavirüslerin semptomlarıyla karşılaştırılabilir.

Öte yandan COVID-19, rinore, hapşırma ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomlarının gösterdiği gibi alt solunum yoluna odaklanma gibi bazı farklı klinik özellikler gösterdi. Ayrıca, başvuru sırasında çekilen göğüs radyografilerinin sonuçlarına dayanarak, bazı vakalarda akciğerin üst lobunda hipoksemi ile artan dispne ile bağlantılı bir infiltrasyon ortaya çıkar. Daha da önemlisi, COVID-19 ile enfekte kişilerde ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülürken, MERS-CoV veya SARS-CoV hastalarının yalnızca küçük bir yüzdesinde benzer semptomlar görüldü. Sonuç olarak, sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastalar vb. yoluyla diğer olası bulaşma yollarını ekarte etmek için dışkı ve idrar örneklerinin incelenmesi çok önemlidir. Sonuç olarak, çeşitli bulaşma mekanizmalarını tanımlamak için araçlar geliştirmek, Örneğin dışkı ve idrar örnekleri, bulaşmayı önlemek ve/veya azaltmak için stratejiler ve ayrıca hastalığı kontrol altına alacak tedaviler geliştirmek için kritik öneme sahiptir. (Lei J. *ve ark.*, 2020).

2.7.İletim:

İlk örneklerin, Çin'in Wuhan kentindeki bir deniz ürünleri pazarında hasta hayvanlarla doğrudan temastan (hayvandan insana bulaşma) kaynaklandığı düşünülüyordu. Bununla birlikte, çeşitli maruz kalma geçmişlerine sahip klinik vakalar ortaya çıkmıştır. Bu da virüsün insandan insana bulaşabileceği gerçeğine açıklık getiriyor. Sonuç olarak, insandan insana

bulaşma şu anda en yaygın bulaşma şeklidir. Asemptomatik kişiler de hastalığı başkalarına bulaştırabilir (Casella M, *ve ark.*, 2020). Semptomatik kişiler ise en yaygın enfeksiyon kaynağıdır. Bulaşma, solunum damlacıkları öksürme veya hapşırma yoluyla yayıldığında gerçekleşir (Casella M, *ve ark.*, 2020). Verilere göre, bireyler arasındaki yakın temas potansiyel olarak bulaşmaya neden olabilir.

SARS-CoV-2'nin temel üreme sayısı 2.2'dir. (Casella M. *ve ark.*, 2020). Bu, bir hastanın enfeksiyonu iki kişiye daha bulaştırabileceği anlamına gelir. Mevcut araştırmalara göre virüsün üç ila yedi günlük bir kuluçka süresi var (Li Q, *ve ark.*, 2020). Bu sonuçlar ön davalara dayanmaktadır. Sonuç olarak, bulaşma dinamiklerini ve kuluçka sürelerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.8. Patogenez:

COVID-19'un şiddetli semptomları, özellikle Çin'in salgın bölgesinde ölüm sayısı ve oranındaki artışla ilişkilendirilmiştir. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, 22 Ocak 2020'de ilk 17 ölümün ayrıntılarını yayınladı; 25 Ocak 2020 itibariyle başka ölüm olmamıştı. Bu kitap yazıldığında, Çin'de virüse yakalanan 51.174 kişi, 1666'dan fazla ölümle kaplandı. COVID-19 enfeksiyonu hem sistemik hem de solunum problemlerine neden olur.

Bir COVID-19 enfeksiyonunun gelişmesi yaklaşık 5–2 gün sürer. COVID-19 ve önceki beta koronavirüslerin semptomları oldukça benzerdir. Öte yandan COVID-19, rinore, hapşırma ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomlarının gösterdiği gibi alt solunum yoluna odaklanma gibi bazı farklı klinik özellikler gösterdi. COVID-19 ile enfekte olan hastalar ayrıca ishal gibi bağırsak semptomları yaşarken, yalnızca az sayıda MERS-CoV veya SARS-CoV hastası yaşadı. 25 Ocak 2020 itibariyle, ölümler için medyan yaş 75 (48-89) yıl olan 2684 COVID-19 vakası belgelenmiştir (Mart, 2020).

COVID-19 ile enfekte hastalar plazmalarında artmış lökosit sayıları, anormal solunum bulguları ve proinflatuar sitokin seviyeleri bildirdiler. COVID-19 vaka raporlarından birinde beş günlük ateşi, öksürüğü, her iki akciğerinden kaba solunum sesleri ve vücut ısısı 39,0 °C olan bir hasta tanımlandı.

COVID-19 enfeksiyonu, hastanın balgamındaki gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu sonuçlarıyla doğrulandı (Lei, *ve ark.*, 2020). Lökopeni laboratuvarında 2.91 109 hücre/L'lik lökosit sayılarıyla tanımlandı ve nötrofiller toplamın yüzde 70.0'ını oluşturdu. Kanda normal aralığın (0-10 mg/L) üzerinde olan 16.16 mg/L'lik bir C-reaktif protein seviyesi de gözlemlendi. D-dimer seviyeleri ve eritrosit sedimentasyon hızı da aynı şekilde yüksekti (Lei J. *ve ark.*, 2020). Solunum sistemini hedefleyen bir virüs olarak Şiddetli pnömoni, RNAemi ve buzlu cam opasitelerinin görünümü ile hızlı kardiyak hasarın tümü COVID-19 enfeksiyonunun semptomlarıydı (Huang C. *ve ark.*, 2019).

Bazı örnekler IL1-, IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, temel FGF2, GCSF, GMCSF, IFN, IP10, MCP1, MIP1, MIP1, PDGFB, TNF ve VEGFA'dır. Hastalık şiddetine katkıda bulunduğu bilinen IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin yoğun bakım ünitesine kabul edilen bazı ağır vakalarda yüksek olduğu tespit edildi (Huang C *ve ark.*, 2019).

2.8.1. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile İndüklenen Pnömoninin Solunum Sistemi/Patogenezi Üzerine Etkisi

Patojenik ajan SARS-CoV-2 esas olarak solunum ve damar sistemlerini etkilediği için COVID-19 viral solunum ve damar hastalığı olarak sınıflandırılır. SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömoninin patofizyolojisinin iki aşaması vardır: erken ve geç.

Erken aşama, doğrudan virüsün neden olduğu doku hasarıyla sonuçlanan viral replikasyon ile işaretlenir. T lenfositler, monositler ve nötrofiller geç fazda toplanır ve tümör nekroz faktörü (TNF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 gibi sitokinleri serbest bırakır. (IL-6), IL-1, IL-1, IL-1, IL-1, IL-1, IL-1, IL-1, IL-1, IL-1 Şiddetli COVID-19'da bağışıklık sistemi aşırı aktif hale gelir ve büyük miktarlarda sitokinlerin, özellikle IL-6 ve TNF-'nin kan dolaşımına salınmasıyla karakterize edilen ve lokal ve sistemik bir inflamatuvar yanıtla sonuçlanan bir "sitokin fırtınası" ile sonuçlanır. (Azkur AK, *ve ark.*, 2020; Wang J, *ve ark.*, 2020).

A) Şiddetli COVID-19 hastalarında mikro vasküler ve mikro trombüs birikimine yol açan doğrudan viral yaralanma ve perivasküler inflamasyonun bir sonucu olarak endotelit,

şiddetli COVID-19 hastalarında artan vasküler geçirgenliği ve ardından pulmoner ödem gelişimini açıklar. 19. b) hücre şişmesi ve hücreler arası bağlantı kopması ile sonuçlanan artan epitel hücre kasılması; c) damar geçirgenliğini artıran kallikrein-bradikinin yolunun uyarılması; ve d) hücre şişmesi ve hücreler arası bağlantı kopması ile sonuçlanan artan epitel hücre kasılması. (Van de Veerdonk FL ve diğ., 2020; Teuwen LA ve diğ., 2020; Ackermann M ve diğ., 2020) Fibrozise kadar, toll benzeri reseptör (TLR), pro-IL-1 salınımına neden olur, bu, akciğer iltihabını destekleyen aktif olgun IL-1'e bölünür. (Conti P, *ve ark.*, 2020).

2.8.2.SARS-CoV-2'nin Ekstra Pulmoner Organ Sistemleri Üzerindeki Etkisi

SARS-CoV-2 büyük ölçüde bir solunum virüsüdür, ancak gastrointestinal sistem (GI), hepatobilyer, kardiyovasküler, renal ve merkezi sinir sistemleri gibi diğer ana organ sistemlerini de etkileyebilir. Doğrudan viral toksisite, vaskülit, tromboz veya trombo-enflamasyonun neden olduğu iskemik yaralanma, immünolojik düzensizlik ve RAAS düzensizliği, SARS-CoV-2'nin neden olduğu organ yetmezliği için önerilen mekanizmalardan bazılarıdır (Coopersmith CM,*ve ark.*, 2021).

2.8.3. SARS-CoV-2'nin Kardiyovasküler Sistem (CVS) Üzerindeki Etkisi:

COVID-19'un kalbi etkilediği kesin süreç bilinmemekle birlikte, büyük olasılıkla karmaşıktır. SARS-CoV-2, miyokardiyal hücreler de ACE2 reseptörleri içerdiğinden miyokardit üzerinde doğrudan sitotoksiste oluşturarak miyokardite neden olur. IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, vasküler inflamasyona, miyokardite ve kardiyak aritmilere neden olabilir (C. Huang *ve ark.*, 2019). Akut koroner sendroma (AKS), COVID-19 ile ilişkili hiper pıhtılaşma, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, önceden var olan ciddi koroner arter hastalığının kötüleşmesi, stres kardiyomiyopatisi ve koroner kan akışını ve oksijen tedarikini azaltabilen ilişkili hemodinamik düzensizlik neden olur. koroner plak mikro incelmesinin destabilizasyonunda(Liu H, *ve ark.*, 2021; Hua A, *ve ark.*, 2020; Guo T. 2019; Libby P, *ve ark.*, 2018).

2.8.4 .SARS-CoV-2'nin Hematolojik Sisteme Etkisi:

SARS-CoV-2 hem hematolojik hem de hemostatik sistemleri etkiler. COVID-19'da tanımlanan en yaygın laboratuvar anormalliklerinden biri, bilinen bir nedeni olmayan lökopenidir. ACE 2'nin aracılık ettiği lenfositik apoptoz, proinflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği lenfosit apoptozu ve lenfatik organlara olası virüs invazyonu, sunulan teorilerden

bazılarıdır (Tan L, *ve ark.*, 2020). Trombositopeni COVID-19'da nadirdir ve muhtemelen virüs aracılı trombosit supresyonu, otoantikör üretimi ve trombosit tüketimi ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadı aktivasyonu gibi mekanizmaların bir kombinasyonundan kaynaklanır. (MY Abu-Ismail *ve ark.*, 2020) Şiddetli hastalığın özellikleri trombositopeni ve nötrofilidir. (Coopersmith CM, *ve ark.*, 2021).

COVID-19'un hiper pıhtılaşmayı indüklediği iyi kabul edilse de, pıhtılaşma sistemini aktive eden kesin mekanizmalar bilinmemektedir ve büyük olasılıkla sitokin kaynaklı inflamatuvar yanıtı atfedilebilir. Bu ilişkili hiper pıhtılaşmanın patofizyolojisi çok yönlüdür, vasküler endotelde doğrudan viral aracılı veya sitokin kaynaklı hasar en olası nedendir, bu da trombosit aktivasyonu, monosit ve makrofaj aktivasyonu, doku faktörü ekspresyonunun artması, von Willebrand faktörü, ve Faktör VIII ve trombin üretimi ve fibrin pıhtı oluşumu (Abou-Ismail MY, *ve ark.*, 2020; Amgalan A, *ve ark.*, 2020). Öngörülen diğer mekanizmalar, potansiyel mononükleer fagosit kaynaklı protrombotik sekeller, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) yolu düzensizlikleri,

2.8.5.SARS-CoV-2'nin Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Üzerindeki Etkisi:

SARS-CoV-2, insan ve hayvan beyinlerindeki ACE2 reseptörlerinin kanıtlarına göre beyne bulaşabilir. (W. Ni *ve ark.*, 2020) SARS-CoV-2, koku alma siniri, vasküler endotel hücre enfeksiyonu veya kan-beyin bariyeri boyunca lökosit göçü yoluyla enfekte olmuş nöronlar arasında transsinaptik iletim yoluyla merkezi sinir sistemine girebilir. (Zubair AS, *ve ark.*, 2020)

2.8.6.SARS-CoV-2'nin Gastrointestinal (GI) Yola Etkisi:

COVID-19 GI semptomlarının patofizyolojisi bilinmemektedir, ancak bağırsak mukozasının doğrudan ACE2 aracılı viral sitotoksitesisi, sitokin kaynaklı inflamasyon, bağırsak disbiyozu ve vasküler anormallikler dahil olmak üzere bir dizi olası yolak nedeniyle muhtemelen çok faktörlüdür. (KP Patel, PA Patel *ve ark.*, 2020).

2.8.7.SARS-CoV-2'nin Hepatobiliyer Üzerine Etkisi:

COVID-19 ile ilişkili karaciğer hasarının patogenezi bilinmemekle birlikte, COVID-19 hastalarındaki karaciğer hasarı muhtemelen çok faktörlüdür ve tek başına veya karaciğerde ACE-2 aracılı viral replikasyon, direkt virüs olmak üzere bir dizi mekanizma ile açıklanabilir.

-aracılı hasar, hipoksik veya iskemi hasarı, immün aracılı inflamatuvar yanıt, ilaca bağlı karaciğer hasarı (DILI) veya önceden var olan karaciğer hastalığının alevlenmesi, bunların tümü kombinasyon halinde ortaya çıkabilir(Aleem A, *ve ark.*2021).

2.8.8.SARS.CoV-2'nin Böbrek Sistemine Etkisi:

COVID-19 ile ilişkili böbrek hasarının patofizyolojisi bilinmemektedir, ancak virüsten doğrudan sitotoksik hasar, RAAS dengesizliği, ilişkili sitokin kaynaklı hiper inflamatuvar durum, mikrovasküler hasar ve COVID-19 ile ilişkili protrombotik durum ile çok yönlü olması muhtemeldir. Böbrek hasarına neden olabilecek diğer değişkenler ilgili hipovolemi, olası nefrotoksik ilaçlar ve hastane sepsisidir. (Gabarre *ve ark.*, 2020) Pandeminin erken aşamalarında Ziemba *ve ark.*, yedi aylık bir araştırmada, salgın sırasında SDBY hastaları arasındaki ölüm oranının, salgının başlamasından önceki yıllardaki verilere dayanarak beklenen ölüm oranını aştığını gözlemledi. (Ziemba *ve ark.*, 2021).

2.9.COVID-19'da Teşhis Testi

2.9.1.Moleküler Test

Bir nazofaringeal sürüntü, geleneksel tanısal test yöntemi olan gerçek zamanlı bir PCR testi kullanılarak SARS-CoV-2 nükleik asit için test edilir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), nazofaringeal sürüntülerden ve ayrıca orofaringeal, ön/orta konka nazal sürüntülerden, nazofaringeal SARS-CoV-2 nükleik asidinin kalitatif tespiti için ticari PCR testleri için acil kullanım izinleri (EUA) yayınladı. aspiratlar, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve tükürük. Alt solunum yolu numunelerinin daha uzun süre pozitif kaldığı görülmektedir, bu nedenle BAL numuneleri yalnızca mekanik ventilasyon uygulanan hastalardan alınmalıdır.

Numunenin yeterliliği, teknik numune toplama, maruz kalma süresi ve numune kaynağı dahil olmak üzere çeşitli faktörler PCR testinin hassasiyetini etkiler. (Wiersinga WJ. *ve ark.*, 2019) Numune işleme sırasında çapraz kontaminasyon olmadığında, çoğu ticari FDA onaylı SARS-CoV-2 PCR testi yüzde 100'e yakın bir özgüllük gösterir.

Moleküler PCR testiyle karşılaştırıldığında, SARS-CoV-2 antijen testleri daha az duyarlıdır ancak daha hızlı geri dönüş süresine sahiptir.

(Gandhi ve ark. 2020) Uygun hastalar için ek solunum yolu viral enfeksiyonları için kapsamlı testler de düşünölmelidir.

2.9.2.Seroloji Testi

Bir antikor testi, enfeksiyon sonucu oluşan antikorları tespit edebilir. Antikor testleri COVID-19 gözetiminde kritik öneme sahiptir ve SARS-CoV-2'ye karşı antikorları kontrol eden, ticari olarak erişilebilir çeşitli antikor test kitleri vardır. Bugüne kadar geliştirilmiş çok sayıda antikor testine rağmen, serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılık açısından sınırları vardır ve farklı testlerin bulguları farklılık gösterebilir. Öte yandan CDC, önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını tespit edebilen, yüzde 99'dan fazla özgüllüğe ve yüzde 96'lık bir duyarlılığa sahip bir antikor testi geliştirmiştir.

Antikor testi, COVID-19 sürveyansına ve enfeksiyon veya bağışıklama tarafından sağlanan bağışıklık düzeyinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Antikorlar şu anda sonraki SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmanın nicel ve nitel unsurlarını ve ayrıca koruma süresini belirlemek için araştırılmaktadır.

2.9.3.Diğer Laboratuvar Değerlendirmesi

Hastanede yatan tüm hastalar için tam kan sayımı (CBC), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri içeren kapsamlı bir metabolik panel (CMP) ve bir pıhtılaşma paneli yapılmalıdır. Hastanede yatan hastalarda ESR, C-reaktif protein (CRP), ferritin, laktat dehidrojenaz, D-dimer ve prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçler için ek testler düşünölebilir. Bununla birlikte, COVID-19'daki prognostik önemi bilinmemektedir.

2.9.4.Görüntüleme Modaliteleri

Bu viral enfeksiyon sıklıkla pnömoni olarak ortaya çıktığı için radyolojik görüntüleme tanı, tedavi ve takipte kritik bir rol oynar. Göğüs röntgeni, akciğer ultrasonu veya göğüs bilgisayarlı tomografisi, görüntüleme testlerinin (BT) örnekleridir. COVID-19 hastalarında ne zaman ve ne tip pulmoner görüntüleme yapılması gerektiğine dair bir standart yoktur, bu nedenle görüntüleme tipine klinik değerlendirmeye göre karar verilmelidir.

2.9.5.Göğüs Röntgeni

Göğüsün standart radyografik muayenesinin (X-ray) erken akciğer anormalliklerini saptamadaki duyarlılığı sınırlıdır; hastalığın erken evrelerinde normal görünebilir. Göğüs röntgeni muayenesi, hastalığın daha ileri evrelerinde, akciğerin toplam opasitesiyle birleşme eğiliminde olan bilateral multifokal alveolar opasiteleri sıklıkla gösterir. Plevral efüzyon da görülebilir.

2.9.6.Göğüs Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Amerikan Radyoloji Koleji, ilk görüntüleme muayenesi veya taraması olarak göğüs BT'sinin kullanılmamasını tavsiye eder. Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT), özellikle yüksek çözünürlüklü BT (HRCT), özellikle hastalığın ilerlemesi mevcut olduğunda yüksek duyarlılığı nedeniyle COVID-19 pnömonisini değerlendirmede tercih edilen tanı aracıdır. Göğüs BT'sinde, spesifik olmayan birkaç gözlem ve radyolojik model vardır. Bu bulguların çoğu, influenza A (H1N1), CMV, SARS, MERS, streptococcus ve Chlamydia gibi diğer akciğer enfeksiyonlarında ve Mycoplasma'da da görülür.

Yamalı dağılımlı, genellikle periferik/subplevral ve alt lobların arka kısımlarının artmış tutulumu olan multifokal bilateral "buzlu veya buzlu cam" (GG) alanları COVID-19'da en yaygın BT bulgularıdır. "Çılgın kaldırım" desenini de görmek mümkün. Üst üste binmiş interlobüler septal kalınlaşma ve intralobüler septal kalınlaşma ile GG bölgeleri bu son gözlemi karakterize eder. Çeşitli durumlarda ortaya çıkabilen spesifik olmayan bir sonuçtur.

Konsolidasyonlu periferik bir halka ile sınırlanan GG'nin merkezi bir alanı olan "ters halo işareti", ayrıca kavitasyonlar, kalsifikasyonlar, lenfadenopatiler ve plevral efüzyon önemli bulgulardır.

2.9.7.Akciğer Ultrasonu

Hastalığın seyri, lokalize interstisyel paternden subplevral konsolidasyon belirtileri olan "beyaz akciğere" kadar değişen akciğerin ultrasonografik muayenesinde görülebilir. Hasta takibi için değerli bir tanı aracıdır ve noninvaziv yapısı ve sıfır radyasyon tehlikesi nedeniyle mekanik ventilasyon ve yüzüstü pozisyon ayarının değerlendirilmesine yardımcı olur. Aşağıdakiler temel sonografik özelliklerdir: Plevral çizgiler kalınlaşır, düzensizleşir ve

düzensiz göründükleri noktaya kadar devam etmezler; subplevral lezyonlar küçük yamalı konsolidasyonlar veya nodüller olarak ortaya çıkar.

"Beyaz akciğer" karesine kadar akabilirler ve genellikle sabit, birleşik ve basamaklıdır. Kalınlaşmalar: Özellikle arka ve iki taraflı alanlarda, özellikle alt alanlarda belirgindirler; konsolidasyon içindeki dinamik hava bronkogramı, hastalığın ilerlemesinin bir işaretidir. Perilezyonel plevral efüzyon Özetle, hastalığın seyri sırasında, sabit B çizgilerinin odaklanmış alanları ile bir ilk faz tanımlanabilir, ardından arkaya kadar devam eden minör subplevral kalınlaşma ile beyaz akciğere kadar B çizgilerinin sayısal bir yükselişi izlenebilir. konsolidasyonlar görülebilir.

2.10-ACE2 SARS-CoV-2 Alıcısı Olarak

Bu virüs insan hava yolu ile temas ettiğinde, sivri proteinleri hassas hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlanarak virüsün hedef hücrelere girmesine ve çoğalmasına izin verir. SARS-CoV-2 reseptörünü keşfetmek için spike proteini modelledikten sonra, Xu ve meslektaşları ACE2'nin (anjyotensin dönüştürücü enzim 2) virüsün reseptörü olabileceğini öne sürdüler (Xu *ve ark.*, 2020). ACE2 daha önce ciddi akut solunum sendromuna (SARS-CoV) neden olan koronavirüsler ve insan koronavirüsü NL63 (HCoV-NL63) için bir reseptör olarak biliniyordu (Li, *ve ark.*, 2007; He *ve ark.*, 2006).

Spike proteinlerin reseptör bağlama alanının genom sekansı ve yapısına odaklanan çalışmalara göre, yeni koronavirüs, ACE2'ye SARS-CoV'den 10 ila 20 kat daha yüksek afinite ile hücresel giriş için bir reseptör olarak ACE2'yi kullanabilir (Zhao *ve ark.*, 2020; Wang *ve ark.*, 2020). Zhou ve meslektaşları, enfeksiyon testleri sırasında SARS-CoV-2'nin HeLa hücrelerine nüfuz etmesi için ACE2'nin gerekli olduğunu keşfetti (Wang *ve ark.*, 2020). SARS-CoV-2, verilerine göre ACE2 reseptörünü kullanıyor gibi görünüyor.

3. MALZEMELER VE YÖNTEMLER

3. 1. Malzemeler

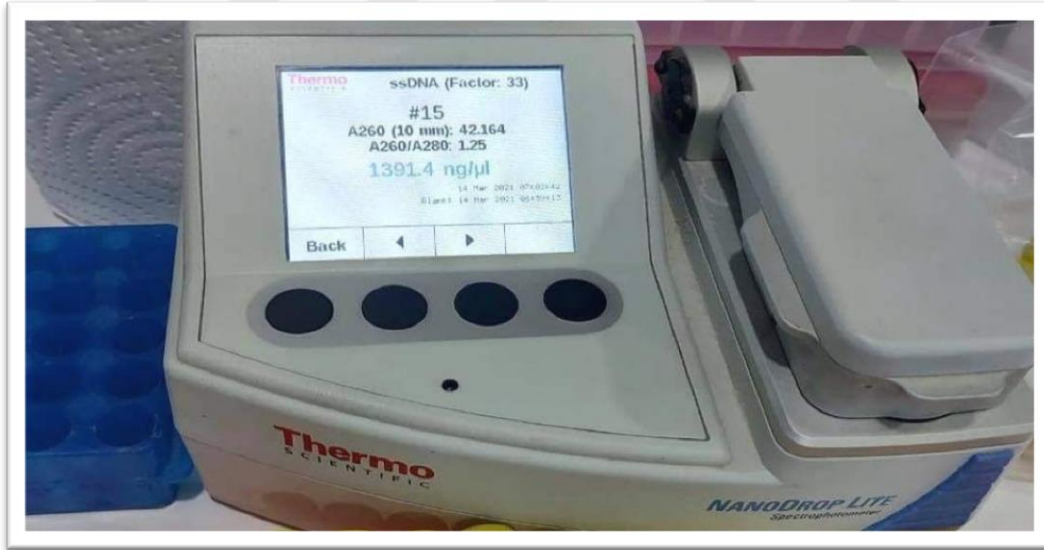
3.1.1. Ekipman ve Aletler

Tablo (3-1): Şirketleri ve menşé ülkeleri ile birlikte bu çalışmada kullanılan ekipman ve araçlar:

Numara.	Ekipman ve enstrüman	Şirket
1.	Yüksek Hızlı Soğuk Santrifüj	LabNet /ABD
2.	Su banyosu	Plymouth/ABD
3.	Girdap	CYAN / Belçika
4.	Mikropipetler 5-50, 0,5-10, 100-1000µl	CYAN / Belçika
5.	nanodrop	TERMO/ ABD
6.	Buzdolabı	Concord / Lübnan
7.	ependorf tüpleri	biyoner/ kore
8.	Exispin girdap santrifüjü	biyoner/ kore
9.	elektroforez	Biyoner/ Kore
10.	UV transillüminatör	bilge/Kore
11.	PCR T100 Termal döngüleyici	BioRad /ABD
12.	ben kroma II	Boditech/kore
13.	spektrofotometre	Japonya(APEL)
14.	CBC metre	Zihin/Çin



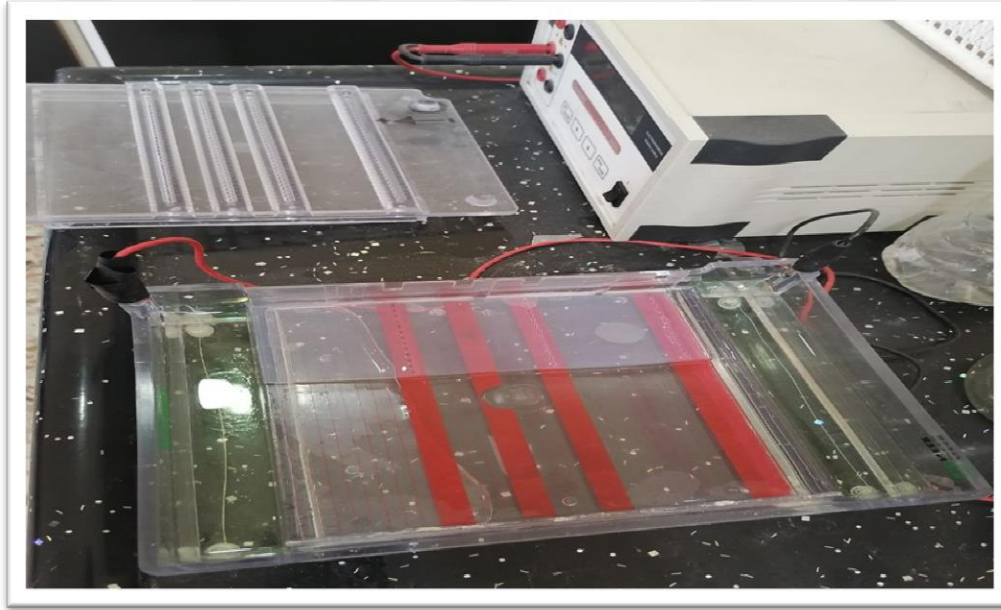
Şekil 3.1. Su Banyosu: Numuneleri belirli bir süre boyunca sabit sıcaklıkta suda inkübe etmek için kullanılır.



Şekil 3.2. Nanodrop : Proteinler veya nükleik asitler gibi numunelerin saflığını hızlı ve kolay bir şekilde belirlemek ve değerlendirmek için.



Şekil 3-3. Exispin girdap santrifüjü: Cihaz, DNA, RNA ve protein örneklerini ayırmak ve saflaştırmak için kullanılır.



Şekil 3.4. Elektroforez: Molekülleri ayırmak ve analiz etmek için kullanılan bir tekniktir. Elektrik yüklü moleküllerin veya parçaların (RNA, DNA, proteinler vb.) ayrılması ve analizidir.



Şekil 3.5. UV transillüminatör.

UV ışık kutusu olarak da bilinen , bir jel içinde etidyum bromür boyası ile boyanmış DNA moleküllerini görmek için bu cihazı kullanır.



Şekil 3-6 Cihazlar PCR T100 Termal döngüleyici: Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), belirli bir DNA örneğinin milyonlarca ila milyarlarca kopyasını (tam veya kısmi) hızla yapmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Tablo(3.2) Çalışmada kullanılan araç ve gereçler

	Malzemeler	Şirket ve menşe
1	Pamuk	Çin
2	ependorf	Danimarka
3	Eldivenler	Çin
4	Şırınga	Çin
5	Test tüpü	Plastilab. Çin
6	Uçlar (mavi 1ml, sarı 100M)	Çin

3.2.Yöntemler

3.2.1.Hasta örnekleri

1- 20-70 yaş arası hastaların izolasyon ünitesi olan Dhi Qar'daki Al-Hussein Eğitim Hastanesi'nde yatan 100 hastaya, COVID-19 teşhisi konan hastalardan 2021 yılı Nisan ayı başından Ağustos ayı sonuna kadar olan dönemde kan alındı, Hastalık Irak'ta ortaya çıkmaya başlayınca, hastanede yatan hastalara ilk kez hastalık bulaştı.

2- Hastalardan hem PCR testi yapmak hem de genetik dizilim yapmak amacıyla 10 adet burun sürüntüsü alındı. Etkilenen hastalar arasında kronik hastalığı olan, 36'sı yüksek tansiyonlu, 22'si şeker hastası, 10'u böbrek yetmezliği olan ve 2'sinde kalp hastalığı olan hasta tespit edildi.

3.2.2.Numune toplama

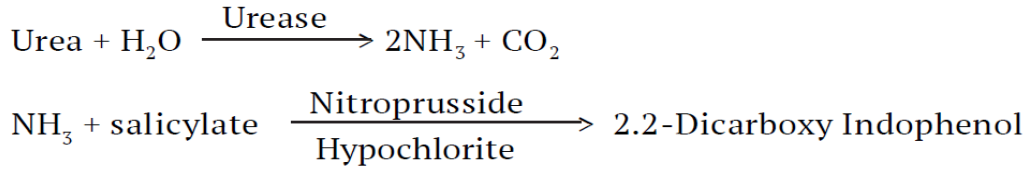
Hastadan kan alınırken hastalıkla ilgili bir çalışma yaptığımız ve bunun için numune almamız gerektiği kendisine söylenmelidir. Hastanın elini turnika'ya bağlarız. Şırınga ile 5 cc venöz kan alıyoruz. Daha sonra her bir tüpe 1 cc ve bir buçuk cc ekliyoruz, bunlar aşağıdaki gibidir: Tüp k 3, Sodyum sitrat, Jel tüp. Ayrıca hastaya burun temizleme işlemi de yapıyoruz. Gerçek sonuçların verilebilmesi için swabın farinks alanına ulaşması gerekir. Taşıyıcı besiyerine(VTM) yerleştirilir ve laboratuvara ulaşmadan önce serin bir yerde muhafaza edilir.

3.2.3.Kontrol örnekleri

Al-Hussein Hospital'dan korona virüsü olmayan ve apandisit, interkostal fitik gibi basit operasyonlar ve diğer basit operasyonlar için hastaneye başvuran kişiler için 100 örnekten kontrol örnekleri alındı, Gerekli tüm testlerin yanı sıra Corona virüsü için PCR testi yapıldı ve yaşları her iki cinsiyetten 15 ile 70 arasında değişiyordu.

3.3.1.B. üre tahmini

Prensip:Aşağıdaki reaksiyona göre Üre'nin enzimatik tayini.



Referans aralığı: 10-55 mg/dl

Prosedür: Tablo 3.4'te B. üre tahmin adımlarının belirlenmesi için manuel prosedürün detayları gösterilmektedir.

Tablo(3.3) B. üre tayini prosedürü

İyi tanımlanmış test tüplerine pipetleyin:	boşluk	standart	tahlil
Çalışma Reaktifi	1 ml	1 ml	1 ml
Standart		10 ul	
Örnek			10 ul
Hafifçe çalkalayarak iyice karıştırın ve 37°C'de 5 dakika inkübe edin. Kuluçka süresi bittikten sonra şunları ekleyin:			
Renk Reaktifi	1 ml	1 ml	1 ml
Hafifçe çalkalayarak iyice karıştırın ve 37°C'de 5 dakika inkübe edin. Kuluçka süresi bittikten sonra şunları ekleyin:			
Artırılmış su	1 ml	1 ml	1 ml
İyice karıştırın ve numunenin ve standardın absorbansını reaktif körüne karşı dalga boyunda ölçün: 600 nm			

3.3.2.S. kreatinin tahmini

Prensip:

Bu testte, renkli bir molekül olan kreatinin alkalın pikrat oluşturmak için kreatinin pikrik asit ile etkileşime girme prensibini kullandık. Absorbanstaki değişim miktarı, kandaki kreatinin miktarı ile orantılıdır.

Referans aralığı:

Erkekler: 0,7 - 1,4 mg/dl

Kadın: 0,6 - 1,2 mg/dl

Prosedür:

Tablo 3.5'te serum kreatinin testinin tahmini için manuel prosedürün detayları gösterilmektedir.

Tablo(3.4) S. kreatinin tahmin prosedürü

İyi tanımlanmış test tüplerine pipetleyin:	Boşluk	standart	tahlil
reaktif	1 ml	1 ml	1 ml
Standart		100 ul	
Örnek			100 ul
60 saniye sonra numunenin veya referans karışımının (T1) optik yoğunluğunu okuyun. İlkinden tam olarak 60 saniye sonra ikinci bir okuma yapın (T2) (her biri dalga boyunda: 492 nm).			

3.3.3.Kan şekeri tahmini

Prensip:

Glikoz oksidaz (GOD), hidrojen peroksit üreten Trinder reaksiyonunda glikozu D-glukonata dönüştürür. Fenol ve 4-aminoantipirin (4-AA) kombinasyonu, numunedeki glikoz miktarıyla orantılı kırmızı bir kinonimin boyası oluşturmak için peroksidaz (POD) varlığında hidrojen peroksit tarafından oksitlenir.

Uygulayıcı:

1. Reaktifleri ve numuneleri oda sıcaklığına getirin.
2. Etiketli tüplere pipetleyin:

Tablo(3.5) Kan şekeri tahmin prosedürü

İyi tanımlanmış test tüplerine pipetleyin:	Boşluk	standart	tahlil
reaktif	1 ml	1 ml	1 ml
Standart		10 ul	
Örnek			10 ul

3.Mix ve küvetleri oda sıcaklığında 10 dakika veya 37 °C'de 5 dakika bekletin.

4. Numunelerin absorbansını (A) ve standart reaktif körüne karşı 500 nm'de okuyun

Hesaplama:

$A \text{ Örnek} / A \text{ Standart} \times C \text{ Standart} = \text{mg/dL glikoz}$. 500 mg/dL'den yüksek konsantrasyonlara sahip numuneler, salin ile 1:4 oranında seyreltilmeli ve tekrar test edilmelidir. Sonuçları 4 ile çarpın. Sonuçlar SI birimleri olarak ifade edilecekse geçerli: $\text{mg/dL} \times 0.0555 = \text{mmol/L}$.

3.3.4. D.dimer tahmini

Prensip:

Tampondaki detektör antikorları, antijen-antikor komplekslerine bağlanır ve nitroselüloz matrisine göç eder ve burada test şeridi üzerindeki diğer immobilize antikorlar tarafından yakalanır. Numunede daha fazla antijen olduğunda, daha fazla antijen-antikor kompleksi oluşur ve bu da, numunedeki D-Dimer konsantrasyonunu belirlemek üzere cihaz tarafından ikroma testi için işlenen dedektör antikorlarından daha büyük bir floresan sinyali ile sonuçlanır.

Prosedür:

- 1- Bir pipet kullanarak 10 µL numuneyi (İnsan tam kanı) algılama tamponunu içeren bir tüpe aktarın.
- 2- Algılama tamponu tüpünün kapağını kapatın ve numuneyi tamamen karıştırmak için 10 kez sallayın.
- 3- 75 µL numune karışımını pipetleyin ve kartuştaki numune kuyucuğuna yükleyin.
- 4-Numune yüklü kartuşu taramak için, ichroma testleri için cihazın kartuş tutucusuna yerleştirin.
- 5-Tarama işlemi başlatmak için ichroma testleri için cihazdaki seçme veya sekme düğmesine basın.
- 6- Kartuş, ichroma testleri için cihaza takılır ve 12 dakika sonra numune yüklü kartuşu taramaya başlar.
- 7-İkroma testi için cihazın ekranındaki test sonucunu okuyunuz.

3.3.5. C.Reaktif protein tahmini

Prensip:

Tampondaki detektör antikorları, antijen-antikor komplekslerine bağlanır ve nitroselüloz matrisine göç eder ve burada test şeridi üzerindeki diğer immobilize antikorlar tarafından yakalanır. Numunedeki daha fazla antijen, daha fazla antijen-antikor kompleksi ile sonuçlanacaktır, bu da detektör antikorlarından daha güçlü bir floresan sinyali ile

sonuçlanacaktır; bu, numunedeki C reaktif protein konsantrasyonunu belirlemek için cihaz tarafından ichroma testi için analiz edilecektir.

prosedür

- 1- Boş bir numune toplayıcı yerleştirerek algılama arabelleğinin üstünde bir delik açın.
- 2- Bir numune toplayıcı kullanarak 10 µL (insan tam kan/serum/plazma/kontrol) numunesi toplayın.
- 3- Numune toplayıcıyı ve algılama arabelleğini bir araya getirin.
- 4- Numune ters çevirerek numune toplayıcıdan çıkana kadar 10 kez veya daha fazla sallayın.
- 5- Birleştirilmiş tüpün üstündeki kapağı çıkarın, kartuşa uygulamadan önce iki damla reaktif kağıt havluya atın.
- 6- Karışımın sadece iki damlasını kartuşun numune kuyucuğuna yükleyin.
- 7- Gadget'ı cihazın ichroma test tutucusuna yerleştirme. Kartuşu kartuş tutucuya tamamen yerleştirmeden önce doğru konumda olduğundan emin olun. Bu nedenle kartuş üzerinde özel olarak bir ok işaretlenmiştir.
- 8- İkroma testleri için cihazdaki seçme düğmesine basın veya başlat düğmesine dokununuz.
- 9- Kartuş, ichroma testi için ekipmana yerleştirilir ve kartuşu 3 dakika yükledikten sonra numuneyi taramaya başlar.
- 10- İkroma testleri için cihazın ekranındaki test sonucunu okuyunuz.

3.3.6. Serum ferritini tahmini

Prensip

Tampondaki detektör rekombinant protein, numunedeki antijene bağlanır ve nitroselüloz matrisi üzerine göç eden ve test şeridi üzerindeki diğer hareketsizleştirilmiş antijen tarafından toplanan rekombinant protein antikor kompleksleri oluşturur. Numunede daha fazla antikor olduğunda, daha fazla rekombinant protein-antikor kompleksi oluşur ve bu, numunedeki ferritin içeriğini belirlemek için ekipman tarafından ikroma testi için işlenen dedektör rekombinant protein tarafından daha büyük bir floresan sinyali ile sonuçlanır.

Prosedür:

- 1- Bir pipet kullanarak 30 µL numuneyi (insan serumu/plazma/kontrol) saptama tamponunu içeren bir tüpe aktarın.
- 2- Tespit tamponu tüpünün kapağını kapatın ve numuneyi yaklaşık 10 kez sallayarak iyice karıştırın.
- 3- 75 µL numune karışımını pipetleyin ve kartuştaki bir numune kuyusuna yükleyin.
- 4- Numune yüklü test kartuşunu i-odasının veya bir inkübatörün (25 C) yuvasına yerleştirin.
- 5- Numune yüklü kartuşu 10 dakika inkübatörde bırakın.
- 6- Numune yüklü kartuşu taramak için, ichroma testleri için aletin kartuş tutucusuna yerleştirin.
- 7- Tarama işlemini başlatmak üzere ichroma testleri için cihazın seçme düğmesine basın veya başlat düğmesine dokunun.
- 8- Ichroma testleri için cihaz, numune yüklü kartuşu hemen taramaya başlayacaktır.
- 9- İkroma testleri için cihazın ekranındaki test sonucunu okuyun.

3.3.7.Covid-19'un genotipleme yöntemi

Numune toplama boyunca SARS Cov2 numune toplama için WHO kriterleri takip edildi. Nasiriyah'ın AL-Hussein Eğitim Hastanesine başvuran şüpheliler örnekler verdi. Bu çalışma, ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı ve koku ve tat alma duyularında kayıp veya azalma gibi semptomları olan ayaktan hastaları içermektedir. Semptomları yaşayan her kişiden nazo-orofaringeal sürüntü almak için biyobaz viral taşıma ortamı kullanıldı. Tüm numuneler, Al-Hussein eğitim hastanesinin moleküler biyoloji laboratuvarında (Covid-19 test tesisi) alındıkları andan itibaren iki saatten daha kısa bir sürede işlendi.

3.3.7.1.RNA ekstraksiyonu

Tüm numuneler kullanılarak viral RNA ekstraksiyonu için işlendi.

3.3.7.2.Nazo-orofaringeal sürüntüden toplam RNA izolasyonu:

1. Toplam RNA, Nazo-orofaringeal swablar içeren taşıma ortamındaki numunelerden izole edildi.
2. Şüpheli covid hastalarından ve AccuZolTM kiti, BIONEER kullanılarak üreticinin talimatlarına göre toplanmıştır.
3. Kısaca, her 250µL kan örneğine 750µL AccuZolTM ekleyin. Ardından, süspansiyonu bir pipetten veya girdaptan birkaç kez geçirerek hücre parçalanmasını hızlandırın. Bu karışıma,
4. 1 mL AccuZolTM başına 200 µL kloroform ekleyin ve 15 saniye kuvvetlice çalkalayın.
5. Ardından karışımı 5 dakika buz üzerinde inkübe edin ve ardından 4oC'de 12.000 rpm'de 15 dakika santrifüjleyin.
6. Santrifüjden sonra yeşil renkli organik alt fazı atın ve renksiz üst sulu fazı yeni bir 1.5 mL tüpe aktarın ve eşit hacimde izopropil alkol ekleyin.
7. Karışım 4-5 kez alt üst edilerek iyice karıştırılmalı ve ardından -20 oC'de 10 dakika inkübasyon yapılmalıdır.
8. Karışım 12.000 rpm'de 10 dakika 4oC'de santrifüjlenecektir.
9. Süpernatant atılmalıdır. Toplam RNA'yı çökeltmek için 1 ml %80 etanol ekleyin ve ters çevirerek veya vorteksleyerek iyice karıştırın.
10. 4°C'de 5 dakika 12.000 rpm'de santrifüjleme°C süpernatantın dikkatli bir şekilde çıkarılmasının ardından yapılmalıdır.
11. Pelet kurutulmalı, ancak bir sonraki adımda RNA'nın zayıf çözünürlüğüne yol açacağından peletin aşırı kurutulmasından kaçınılmalıdır.
12. RAN peleti, çözelti bir pipet ucundan birkaç kez geçirilerek ve 55 ila 60 °C'de 10 dakika inkübe edilerek RNaz içermeyen su veya %0.5 SDS çözeltisi içinde çözülmelidir.°C (%0,5 SDS kullanılmamalıdır).

13. İzole edilen RNA örnekleri, RNA stabilitesini korumak için uzun süre -80 oC'de saklandı.

3.3.7.3.DNA ve RNA örnekleri için nanodrop tahminleri

Nano-damla spektrofotometreler, incelenen tüm numunelerden elde edilen genomik DNA ve toplam RNA'yı analiz etmek için kullanıldı. 260 nm'de tüm DNA ve RNA ölçüldü. DNA ve RNA numune konsantrasyonları, litre başına nanogram (ng/L) olarak ölçülmüştür.

3.3.7.4. Agaroz jel elektroforezi

Daha önce belirtildiği gibi, agaroz jel elektroforezi kullanıldı (Sambrook J., EF Fritsch, 1989). Aksi belirtilmedikçe, 100 mL TAE tamponuna (1X) 1.0 g agaroz ilave edildi. Agaroz karışımı ısıtılarak tamamen eritildi. Erimiş agaroz daha sonra 0.5 g/mL'lik bir nihai konsantrasyonda etidyum bromür ile işlendi. Erimiş agaroz, su altı jel elektroforez ünitesinin döküm tepsisine (Cleaver Scientific Co.UK) yerleştirildi. Jel katılaştığında döküm tepsi su altı tankına daldırıldı. Jel tamamen tampon yüzeyinin altına daldırılana kadar TAE tamponu (1X) ilave edildi. Jel içine yüklenmeden önce, her bir DNA veya RNA numunesi, 1X jel yükleme boyası ile birleştirildi. Elektroforez, anot ve katot arasında 5-8 V/cm'de 45 dakika süreyle gerçekleştirildi.

3.3.7.5. Birinci İplik cDNA sentez protokolü

Retro-transkripsiyon adımı, üreticinin talimatlarına göre Easy Script TM kiti (Abm, Kanada) kullanılarak gerçekleştirildi. İlk olarak, RNA örnekleri ve tüm reaktifler, her bir çözelti için iyice karıştırılarak buz üzerinde çözülmelidir. Tablo (3.7)'de gösterilen reaksiyon karışımının aşağıdaki tarifi, enzim aktivitesinde kaybı önlemek ve RNA numunelerinin stabilitesini korumak için tüm işleme adımlarının buz üzerinde gerçekleştirilmesi şartıyla gerçekleştirilmiştir.

primer Kullanılmış : covid 19 başak geni

İleri primer: **CAAATCGCTCCAGGGCAAAC**

Ters primer: **CCCGCCGAGGAGAATTAGTC**

Ürün uzunluğu 826

Tablo (3.6): Birinci ipliklik cDNA sentezi için reaksiyon karışımı tarifi

Bileşen	Hacim	nihai konsantrasyon
Toplam RNA veya poli(A) + Mrna	Değişken	1.0 ng – 2.0 µg/rxn 1,0 sayfa – 2,0 ng/rxn
	1.0 µL 1.0 µL Değişken	
dNTP'ler (her biri 10 mM)	1.0 µL	500 µM
5X RT Tamponu	4.0 µL	1X
RNasin (40 U/µl)	0,5 µL	20 U/rxn
EasyScript™	1.0 µL	200U/rxn
Nükleaz içermeyen H2O	20 µL'ye kadar	-----

rxn: reaksiyon karışımı, U: birimler

cDNA birinci iplik sentez reaksiyonunun tamamlanmasının ardından, tüpteki bileşenler iyice karıştırılmalı ve 30 saniye boyunca darbeli santrifüjleme kullanılarak toplanmalıdır. Rastgele primerler için reaksiyon karışımı 25°C'de 10 dakika inkübe edildi. Bir Oligo (dT) veya Gene-Specific Primer kullanılmışsa, inkübasyonun bu aşaması atlanmalıdır. Reaksiyon karışımı, cDNA sentez prosedürü için 42°C'de 50 dakika inkübe edildi. İşlem nihayet 5 dakika boyunca 85 °C'ye ısıtılarak ve ardından buz üzerinde soğutulmuş olarak durduruldu. Yeni oluşturulan birinci sarmal cDNA, hemen kullanılabilir veya -20°C'de uzun süre saklanabilir.

3.3.7.6. Reaksiyon Karışımı:

cDNA'nın amplifikasyonu, Tablo(3.7'de belirtildiği gibi) 50 ul reaksiyon karışımının son hacminde gerçekleştirildi:

Tablo(3.7) PCR karışımı:

PCR karışımı	Ses
ana karışım	25µl
F Primer	3µl
R Primer	3µl
nükleaz içermeyen su	11 ul
Cdna	8µl
Toplam	50µl

Tablo(3.8) PCR programı ORF8

adımlar	°C	Hanım	Döngü
İlk Denatürasyon	95	05:00	1
denatürasyon	95	00:30	
tavlama	56	00:30	40
Uzantı	72	01:00	
Son uzatma	72	07:00	
			1

3.3.7.7. Agaroz Jel Elektroforezi:

Agaroz jel konsantrasyonu hazırlandı (%1.5). Sonraki adımlar izlendi:

A. Agaroz Jelin dökümü:

1. Agaroz jeli bir döküm tepsisine monte edildi ve tarak tepsinin bir ucuna yerleştirildi.
2. Agaroz solüsyonu jel tepsisine döküldü ve oda sıcaklığında 30 dakika soğumaya bırakıldı.
3. Tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel bir elektroforez odasına yerleştirildi. Hazne, tampon jel yüzeyi üzerinde 3-5 mm'ye ulaşana kadar TBE-elektroforez tamponu ile dolduruldu.

B. Jel Agaroz'da cDNA'yı Yükleme ve Çalıştırma:

1. Amplikon (10 µl), (2µl) bromofenol mavisi (yükleme tamponu) ile karıştırıldı ve %1.5 agaroz jelin oyuklarına yüklendi.
2. Katot, ünitenin kuyu tarafına, anot ise diğer tarafa bağlanmıştır.
-Jel, bromofenol mavisi izleme boyası jelin ucuna taşınana kadar 80 V'ta çalıştırıldı.
3. cDNA, jelin etidyum bromür ile boyanmasıyla gözlemlendi ve UV transillüminatör ile görüntüledi.

3.4. DNA dizileme yöntemi

N spike geninin PCR ürünü (826bp), EZ-10 Spin Column DNA Jel Ekstraksiyon Kiti, Biobasic)Canada kullanılarak agaroz jelden saflaştırıldı. Aşağıdaki adımlar olarak:

1. Spesifik PCR ürünü temiz, keskin bistüri ile jelden çıkarıldı, ardından 1.5 mL Eppendorf tüpüne aktarıldı.
2. Jel fragmanına dört yüz mikrolitre (400 ul) bağlama tamponu II eklendi, ardından 60°C'de 10 dakika inkübe edildi ve agaroz jeli tamamen eriyene kadar karıştırıldı.

3. Yukarıdaki karışım EZ-10 kolonuna eklendi ve 2 dakika bekletildi, ardından 8000 xg'de 2 dakika santrifüjlendi ve tüpteki akışı atıldı.
4. Her tüpe yedi yüz elli mikrolitre (750µl) yıkama solüsyonu eklendi ve bir dakika 8000 x g'de santrifüjlendi. Daha sonra süpernatant atıldı.
5. Bundan sonra, 4. adım tekrarlandı ve kalan yıkama Tamponunu çıkarmak için ek bir dakika boyunca 8000 x g'de santrifüjlendi. Bölüm Çekici Malzemeler ve Yöntemler.
6. Kolon temiz bir 1.5 ml Eppendorf tüpüne yerleştirildi ve kolonun merkezine 30 ul Elüsyon Tamponu eklendi ve oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi, ardından tüp PCR ürününü ayırtmak ve saklamak için 8000 x g'de 2 dakika santrifüjlendi. -20°C'de. Ardından saflaştırılan NS5B gen PCR ürünleri, AB DNA dizileme sistemi ile DNA dizilemenin sağlanması için Kore'deki Bioneer Şirketine yönlendirildi.

3.4.1. Filogenetik ağaç

Filogenetik çalışma, biyoteknoloji bilgisi için ulusal merkez - temel yerel hizalama arama aracı (NCBI-Blast) hizalama belgelerine dayalı olarak yapılmıştır. Neighbor-Joining yöntemi kullanılarak filogenetik ağaç oluşturulmuş ve moleküler düzeyde evrimsel analizler yapılmıştır. evrimsel genetik analiz (MEGA X) programı.

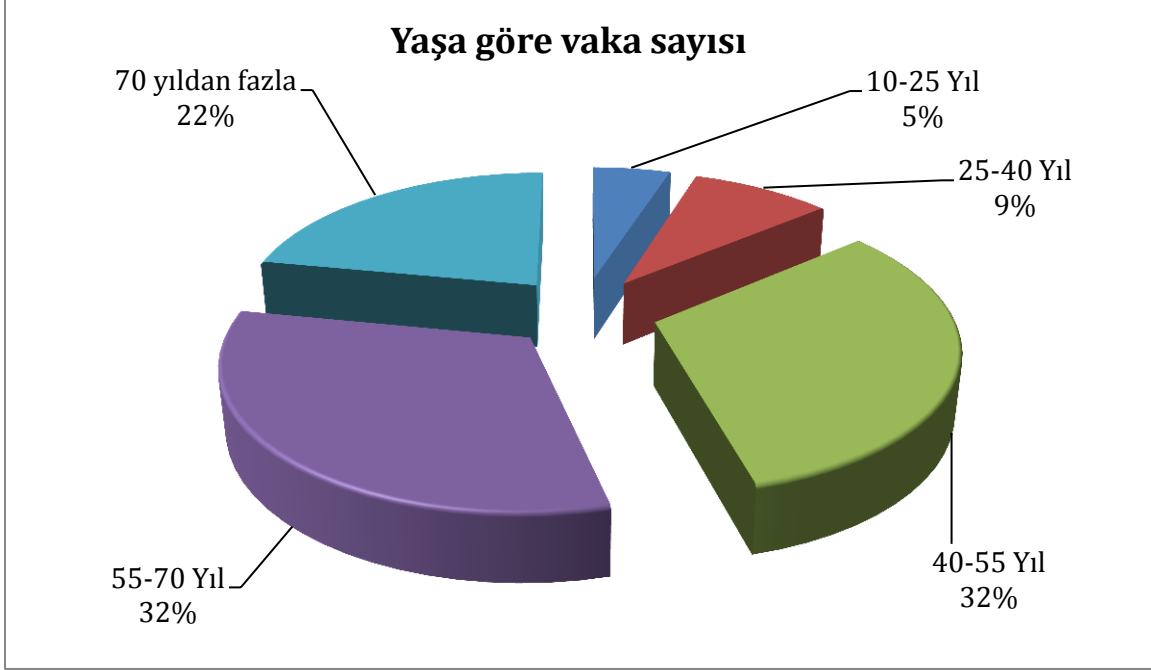
3.5. İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz tüm çalışma gruplarında yürütüldü, kullanıma göre analiz edilen tanımlayıcı istatistikler (Ki-kare) (p. değer ≤ 0.01) kabul edildi. Tüm analizler, Windows için SPSS (sürüm 26.0 SPSS Inc, Chicago, 111) ortak disiplinlere yönelik aritmetik Paket ile gerçekleştirildi. (Schiefer, WC1980).

4. BULGULAR:

4.1. Hastaların yaşa göre dağılımı

Korona ile enfekte olan vakaları yaş gruplarına ayırdığımızda Şifa Merkezi'ne en çok başvuran iki yaş grubunun 40-50 ve 55-70 arasında olduğunu ve bunların her biri için yüzdelerinin %32'ye ulaştığını gördük. Şema 4.1'e göre kategoriler.



Şekil 4.1. Hastaların yaşa göre dağılımı

4.2. Hastalarda ve Kontrolde Tahmin Parametreleri

4.2.1 Hastalarda ve Kontrolde Hematolojik Parametrelerin Tahmini

Hemoglobin, beyaz kan hücreleri, lenfositler ve trombositler açısından koronali kişilerin hastalıklı vakaları ile enfekte olmayan (kontrol grubu) kan tablosuna göre karşılaştırıldığında, enfekte olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi. (Tablo 4.1'e). Enfekte olanlar arasında Corona virüsü ile enfeksiyon ile aşağıdaki bu değerler arasında önemli bir fark olduğu tespit edildi.

Tablo 4.1. Hastalarda ve Kontrolde Hematolojik Parametrelerin Tahmini

Grup İstatistikleri				
parametreler	Gruplar			
		n	Ortalama ve Std.	P. değeri
Hb	Hastalar	100	12.04 ± 2.02	< 0.001
	Kontrol	100	13.45 ± 1.27	
WBC	Hastalar	100	13,90 ± 4,41	< 0.001
	Kontrol	100	7.11 ± 1.64	
LYM	Hastalar	100	2.29 ± 0.60	< 0.001
	Kontrol	100	2.65 ± 1.00	
PLT	Hastalar	100	236,80 ±77,33	< 0.001
	Kontrol	100	240.60 ±54.61	

4.2.2. Hastalarda ve Kontrolde Böbrek Fonksiyonunun Tahmini

Kan testine göre korona bulaşmış kişilerin patolojik durumu üre ve kreatinin yüzdesi açısından karşılaştırıldığında, enfekte olmayan ve enfekte olmayan için kreatinin ve üre yüzdesi arasında önemli farklılıklar bulundu (Tablo 4.2'ye göre) .

Tablo 4.2. Hastalarda ve Kontrolde Böbrek Fonksiyonunun Tahmini

Grup İstatistikleri				
parametreler	Gruplar			
		n	Ortalama ve Std.	P. değeri
B. Üre	Hastalar	100	67,83 ± 19,63	< 0.001
	Kontrol	100	29.56 ± 6.73	
S. kreatinin	Hastalar	100	1,73 ± 0,515	< 0.001
	Kontrol	100	0.73 ± 0.193	

4.2.3. Hastalarda ve Kontrolde RBS Tahmini

Koronalı kişilerin hastalıklı vakaları, kan şekeri ve enfekte olmayan kişiler açısından karşılaştırıldığında, tablo 4.3'e göre enfekte olanlar için açık ahlaki farklılıkların olduğu tespit edildi. altında.

Tablo 4.3. Hastalarda ve Kontrolde RBS Tahmini

Grup İstatistikleri				
parametreler	Gruplar			
		n	Ortalama ve Std.	P. değeri
RBS	Hastalar	100	212.04 ± 57.11	< 0.001
	Kontrol	100	99,96 ± 12,99	

4.2.4. Hastalarda ve Kontrolde CRP, S. Ferritin ve D. Dimer Tahmini

Koronalı kişiler ile enfekte olmayanların patolojik vakaları kreaktif protein, D. dimer ve S.ferritin açısından karşılaştırıldığında, aşağıdaki tablo 4.4'e göre enfekte olanlar için belirgin anlamlı farklılıklar olduğu bulundu.

Tablo4.4. Hastalarda ve Kontrolde CRP, S. Ferritin ve D. Dimer Tahmini

Grup İstatistikleri				
parametreler	Gruplar			
		n	Ortalama ve Std.	P. değeri
CRP	Hastalar	100	95.00 ± 29.51	< 0.001
	Kontrol	100	2,79 ± 0,47	
D. dimer	Hastalar	100	3215,82 ± 998,90	< 0.001
	Kontrol	100	207,66 ± 68,74	
S. ferritin	Hastalar	100	662,42 ± 206,91	< 0.001
	Kontrol	100	71.71 ± 21.44	

4.3. Cinsiyete Göre Tahmin Parametreleri

4.3.1. Cinsiyete Göre Hematolojik Parametreleri Tahmin Edin:

Korona virüsü bulaşmış kadın ve erkekler arasındaki sonuçları kan yüzdesi, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı açısından karşılaştırırken, çalışma, enfekte kişinin cinsiyeti ile bu yüzdeler arasında önemli bir fark olduğunu buldu. Bu çalışma ayrıca, enfekte olmuş erkek ve ekadınlar ile beyaz kan hücrelerinin sayısı arasında önemli bir fark olmadığını buldu.

Tablo 4.5. Cinsiyete Göre Hematolojik Parametreleri Tahmin Etme

Cinsiyet Grupları İstatistikleri				
parametreler	Cinsiyet	Erkek		
		n	Ortalama ve Std.	P. değeri
Hb	Erkek	100	13.10 ± 1.45	< 0.001
	Ekadın	100	10.97 ± 1.95	
WBC	Erkek	100	14.61 ± 4.83	0.108
	Ekadın	100	13.19 ± 3.86	
LYM	Erkek	100	2.11 ± 0.63	0.003
	Ekadın	100	2,47 ± 0,51	
PLT	Erkek	100	254.92 ± 72.64	0.018
	Ekadın	100	218,68 ± 78,33	

4.3.2. Cinsiyete Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi

Kan üre açısından ise, kadınlarda erkeklere göre daha fazla olmak üzere kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark vardır, çalışma sırasında serum kreatinin bulunurken, aşağıdaki tabloda olduğu gibi erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 4.6: Cinsiyete Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi

Cinsiyet Grupları İstatistikleri				
parametreler	Cinsiyet	Erkek		
		n	Ortalama ve Std.	P. değeri
B. Üre	Erkek	100	63.57 ± 17.67	0.029
	Ekadın	100	72.10 ± 20.72	
S. kreatinin	Erkek	100	1,76 ± 0,48	0,579
	Ekadın	100	1,70 ± 0,55	

4.3.3. Cinsiyete Göre RBS Tahmini

Kan şekeri ve enfekte olmayan bireyler açısından koronali kişilerin vakaları karşılaştırıldığında, enfekte ve enfekte olmayan kişiler arasında açık ve anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi (Tablo 4.3'e göre).

Tablo 4-7: Cinsiyete Göre RBS Tahmini

Cinsiyet Grupları İstatistikleri				
parametreler	Cinsiyet			
		n	Ortalama ve Std.	P. değeri
RBS	Erkek	100	203,52 ± 48,60	0.137
	Ekadın	100	220.56 ± 63.87	

4.3.4. Cinsiyete Göre CRP, Ferritin ve D. Dimer Tahmini

Çalışma boyunca, çalışma sırasında serum ferritin, k.reatif proteinin erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark olmadığı, kadınlarda olduğu gibi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu D.dimer arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi. aşağıdaki tablo.

Tablo 4-8: Cinsiyete Göre CRP, Ferritin ve D. Dimer Tahmini

Cinsiyet Grupları İstatistikleri				
parametreler	Cinsiyet	Erkek		
		n	Ortalama ve Std.	P. değeri
CRP	Erkek	100	93.01 ± 27.41	0,504
	Ekadın	100	96,98 ± 31,63	
D. dimer	Erkek	100	2929.64 ± 973.14	0.004
	Ekadın	100	3502.00 ± 949.65	
S. ferritin	Erkek	100	661,80 ± 199,39	0.976
	Ekadın	100	663.04 ± 216.20	

4.4.1. Yaş Gruplarına Göre Hematolojik Parametrelerin Tahmin Edilmesi

Hastalar 10-25, 25-40, 40-55, 55-70 ve 70 ve üzeri yaş gruplarına ayrıldığında, hemoglobin kan bileşenleri açısından yaş grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı istatistiklerle bulunmuştur. , beyaz kan hücreleri, lenfositler ve trombositler, aşağıdaki tabloya göre

Tablo 4-9: Yaş Gruplarına Göre Hematolojik Parametrelerin Tahmin Edilmesi

Yaş Grupları İstatistikleri					
parametreler Gruplar	Numara.	Hb	WBC	LYM	PLT
10-25 yıl	5	12.02 ± 1.11	16.65 ± 5.61	2,57 ± 0,35	233,60 ± 97,23
25-40 yıl	9	11.23 ± 2.51	11,77 ± 3,01	2.55 ± 0.42	235.33 ± 102.08
40-55 yıl	32	12.36 ± 2.09	12.70 ± 4.24	2,16 ± 0,68	256,43 ± 60,32
55-70 yıl	32	11.86 ± 1.50	14.51 ± 4.00	2.16 ± 0.65	214.50 ± 81.54
70 yıldan fazla	22	12.16 ± 2.50	15.00 ± 4.92	2.49 ± 0.40	242.00 ± 76.55
<i>P. değeri</i>		0.639	0.074	0.081	0.308
l.s.d.		önemsiz			

4.4.2: Yaş Gruplarına Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmini

Hastalar 10-25, 25-40, 40-55, 55-70 ve 70-70 yaş gruplarına ayrıldığında, kan üre açısından yaş grupları arasında anlamlı farklılık olduğu istatistiklerle saptandı, Yaşlılardan, özellikle de iki gruptan virüs bulaşanlarda kan üresi yüksek ve 55-70 yaş aralığının yanı sıra 70 yaş üzeri serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı kaydedildi. Aşağıdaki tabloya göre yaş grupları.

Tablo 4-10: Yaş Gruplarına Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi

Yaş Grupları İstatistikleri			
parametreler Gruplar	Numara.	B.Üre	S.Kreatinin
10-25 yıl	5	45.70 ± 4.05	1,51 ± 0,38
25-40 yıl	9	72.65 ± 20.51	2.02 ± 0.41
40-55 yıl	32	57,26 ± 15,82	1,77 ± 0,45
55-70 yıl	32	71.90 ± 20.25	1,58 ± 0,54
70 yıldan fazla	22	80,35 ± 13,88	1.80 ± 0.56
<i>P. değeri</i>		< 0.001	0.130
l.s.d.		19.11-2 : NS1-3 : 16.51-4 : 17.01-5 : 12.92-3,4 : NS2-5 : NS3-4 : 8.53-5 : 9.54-5	önemsiz

4.4.3. Yaş Gruplarına Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi

Hastalar 10-25, 25-40, 40-55, 55-70 ve 70 yaş gruplarına ayrıldığında kan şekeri açısından yaş grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. aşağıdaki tablo.

Tablo 4-11: Yaş Gruplarına Göre Böbrek Fonksiyonunun Tahmin Edilmesi

Yaş Grupları İstatistikleri		
parametreler Gruplar	Numara.	RBC
10-25 yıl	5	207,60 ± 61,47
25-40 yıl	9	198,88 ± 54,54
40-55 yıl	32	220,25 ± 55,27
55-70 yıl	32	210.06 ± 50.62
70 yıldan fazla	22	209,36 ± 70,96
<i>P. değeri</i>		0.874
l.s.d.		önemsiz

4.4.4. Yaş Gruplarına Göre CRP, D. Dimer ve Ferritin Tahmini

Hastalar 10-25, 25-40, 40-55, 55-70 ve 70 yaş gruplarına ayrıldığında, bu gruplar arasında k.reaktif protein arasında anlamlı bir fark varken, istatistiksel olarak istatistiksel olarak bulunmuştur. Aşağıdaki tabloda gösterilen yaş grupları için s ferritin, d dimer için anlamlı fark.

Tablo 4-12: Yaş Gruplarına Göre CRP, D. Dimer ve Ferritin Tahmini

Yaş Grupları İstatistikleri				
parametreler Gruplar	Numara.	CRP	D. dimer	S. ferritin
10-25 yıl	5	133,18 ± 54,68	2781.00 ± 1257.57	841.80 ± 198.67
25-40 yıl	9	97.02 ± 14.92	2741,66 ± 850,79	553,00 ± 167.23
40-55 yıl	32	86.93 ± 20.13	3145,56 ± 1157,05	680.84 ± 219.66
55-70 yıl	32	98,64 ± 36,77	3254,56 ± 954,85	675.07 ± 186.83
70 yıldan fazla	22	91,93 ± 19,49	3554,45 ± 730,40	621,22 ± 213,48
<i>P. değeri</i>		0.018	0.222	0.108
l.s.d.		31.51-2 : 27.21-3,4 : 28.01-5 : 21.32-3,4 : 22.42-5 : 14.13-4: 15.63-5, 4-5	önemsiz	

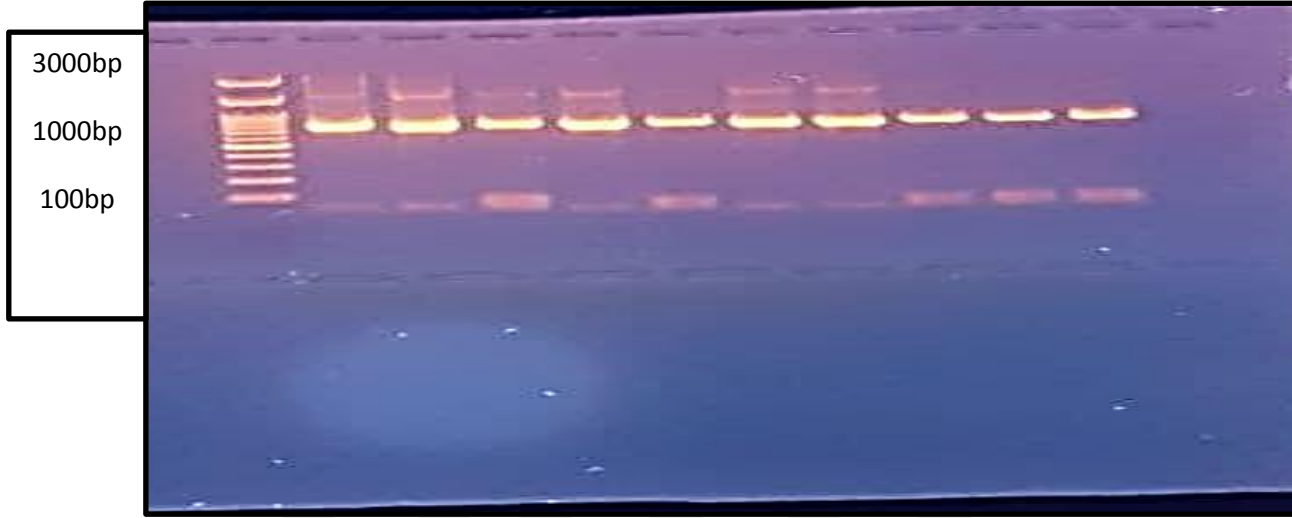
4.5. İlgili Parametreler arasında bir korelasyon İstatistik

Aşağıdaki tablo, Covid 19 ile enfekte hastaların tüm analizleri arasında, varsa, renklendirilen ve diğer ilişkilerden ayırt edilen ilişkilerin boyutunu göstermektedir.

Tablo 4-13: İlgili Parametreler arasında bir korelasyon İstatistik

korelasyonlar											
		Hb	WBC	LYM	PLT	Bü	SC	RBS	CRP	D. dimer	S. ferritin
Hb	Pearson	1	0,208*	0.024	0,369**	-0.161-	-0.173-	-0.259-**	0.131	-0.070-	-0.255-*
	P. değeri		0.038	0.813	0.000	0.108	0.085	0.009	0.192	0.492	0.011
WBC	Pearson		1	-0.009-	0,253*	0.147	-0.134-	-0.252-*	0,326**	0.192	0.028
	P. değeri			0.926	0.011	0.144	0.182	0.011	0.001	0.056	0.780
LYM	Pearson			1	0.032	0,204*	0.020	-0.119-	0.146	0.148	0-1.75-
	P. değeri				0.753	0.042	0.844	0.238	0.146	0.141	0.081
PLT	Pearson				1	-.168-	0.118	-0.091-	0.019	0.105	-0.154-
	P. değeri					.095	0.243	0,366	0.849	0.300	0.126
BÜ	Pearson					1	0,255*	0.040	0.014	0.167	-0.217-*
	P. değeri						0.010	0.692	0.894	0.096	0.030
SC	Pearson						1	0,215*	-0.122-	-0.151-	-0.073-
	P. değeri							.032	0.225	0.134	0.468
RBS	Pearson							1	-0.256-*	-0.122-	0,370**
	P. değeri								0.010	0,227	0.000
CRP	Pearson								1	0,278*	0.065
	P. değeri									0.005	0.519
D. dimer	Pearson									1	0,209*
	P. değeri										0.037
S. ferritin	Pearson										1
	P. değeri										

4.6. Covid-19'un Molekül Tanısı



Şekil 4-2: Ürün boyutu 826 bbp ile izole edilmiş Covid-19 için Agaroz Jel elektroforezi.

(Bölüm 3'te açıklanmıştır. 3.3.7.4.)

4.7. Dizileme Analizi

Sıralama analizi, izole edilmiş SARS-2'den on için yapıldı ve Tablo 4'te gösterildiği gibi gen bankasındaki (NCBI) sıralama ile karşılaştırıldı.

Tablo 4-14: İzole SARS-2 için sıralama analizi

izole etmek Hastalardan SARS-2	İzole Erişim Numarası	NCBI-BLAST Homoloji Dizi Kimliği (%)		
		Gen bankası Erişim Numarası	Ülke	Kimlik (%)
SARS-CoV-21 Numaralı İzole	OL372605.1	OL701608.1	Amerika Birleşik Devletleri	100%
SARS-CoV-22 Numaralı İzole	OL372606.1	MW321435.1	İRAN	%99,55
SARS-CoV-23 Numaralı İzole	OL372607.1	OL701558.1	Amerika Birleşik Devletleri	100%
SARS-2 İzole No. 4	OL372608.1	OL701515.1	Amerika Birleşik Devletleri	100%
SARS-CoV-25 Numaralı İzole	OL372609.1	OV092970.1	Suudi Arabistan	100%

SARS-CoV-26 numaralı izolasyon	OL372610.1	OL701504.1	Amerika Birleşik Devletleri	100%
SARS-CoV-27 Numaralı İzole	OL372611.1	OL701518.1	Amerika Birleşik Devletleri	100%
SARS-CoV-28 Numaralı İzole	OL372612.1	OV088000.1	Suudi Arabistan	100%
SARS-CoV-29 Numaralı İzole	OL372613.1	OV090880,1	Suudi Arabistan	100%
SARS-CoV-210 Numaralı İzole	OL372614.1	OL701608.1	Amerika Birleşik Devletleri	100%

NCBI BLAST Çoklu dizi hizalama analizi tam genom lokal arasında ikame mutasyonları olarak tek nükleotid gen polimorfizmleri (SNP'ler) gösteren SARS-CoV-2 İran'daki SARS-CoV-2 için erişim numarası (OL372607.1) (Özne dizisi) ve erişim numarası (MW321435.1) olan 2 numaralı izolat, Gen bankasında en benzer olana sahiptir ve dizi kurallarındaki değişiklikleri gösterir. Bazlar (297), (T'den A'ya) nükleotitlerin değiştiğini gösterdi, baz (341-42) nükleotitlerin (GG'den TT'ye) değiştiğini gösterdi, bazlar (381) nükleotitlerin (G'den kayıp nükleotide) değiştiğini gösterdi, bazlar (454) (C'den G'ye) nükleotitlerin değiştiğini gösterdi, bazlar (515) nükleotitlerin (G'den T'ye) değiştiğini gösterdi, bazlar (596-97), (AT'den CA'ya) nükleotitlerin değiştiğini gösterdi.

```

      10      20      30      40      50      60      70      80      90     100
OL372606 ACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGAATTTCTAACAACTTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAG
MW321435 .....

      110     120     130     140     150     160     170     180     190     200
OL372606 TCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAAATGGTGTGAAGGTTTAAATTGTTACTTTCCTT
MW321435 .....

      210     220     230     240     250     260     270     280     290     300
OL372606 TACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTCTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTGATTG
MW321435 .....T...

      310     320     330     340     350     360     370     380     390     400
OL372606 TGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTAAAAACAATGTAACAAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACT-AGCTAACAAAAAG
MW321435 .....GT.....G.....

      410     420     430     440     450     460     470     480     490     500
OL372606 TTTCTGCCTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTT
MW321435 .....C.....

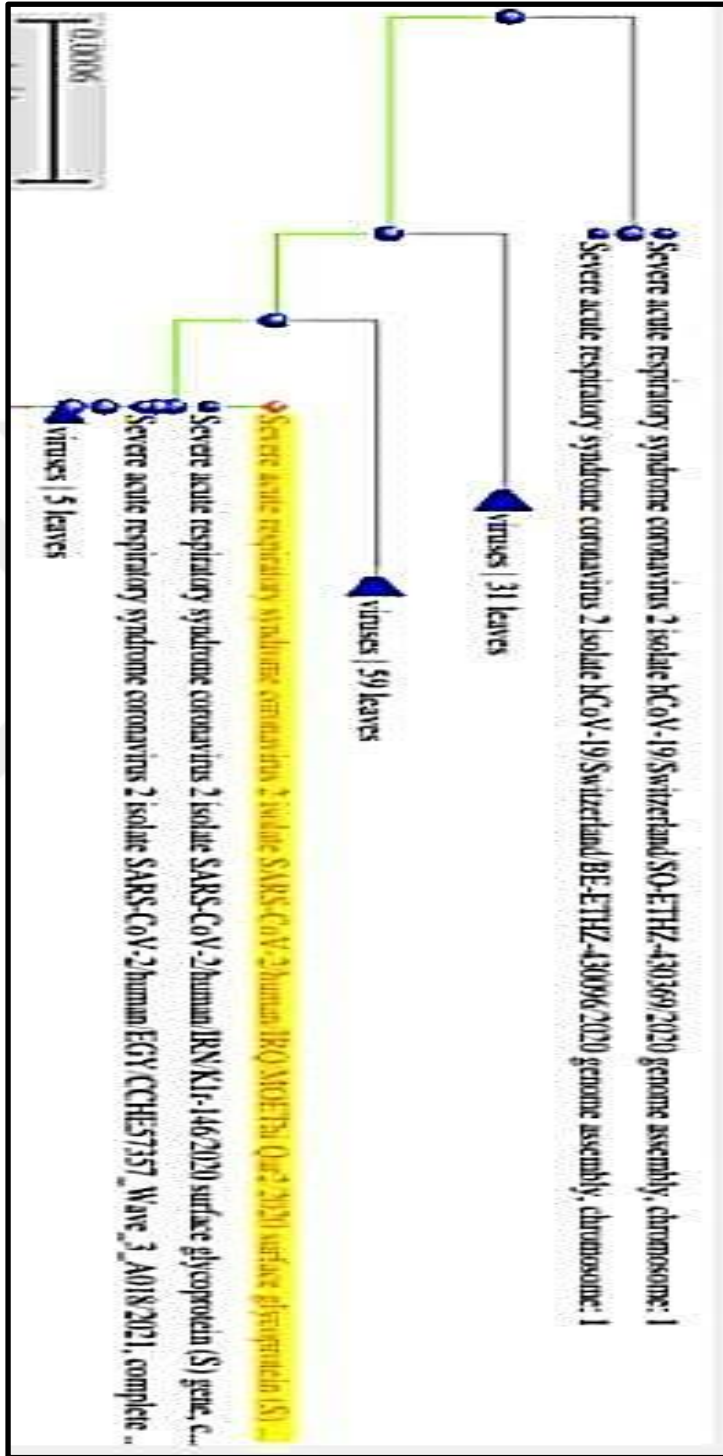
      510     520     530     540     550     560     570     580     590     600
OL372606 TTGGTGGTGTGAGTTTATAACACCAGGAACAAATCTTCTAACAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTCATCA
MW321435 .....G.....AT...

      610     620     630     640     650     660     670     680     690     700
OL372606 TGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGTCAACAAC
MW321435 .....

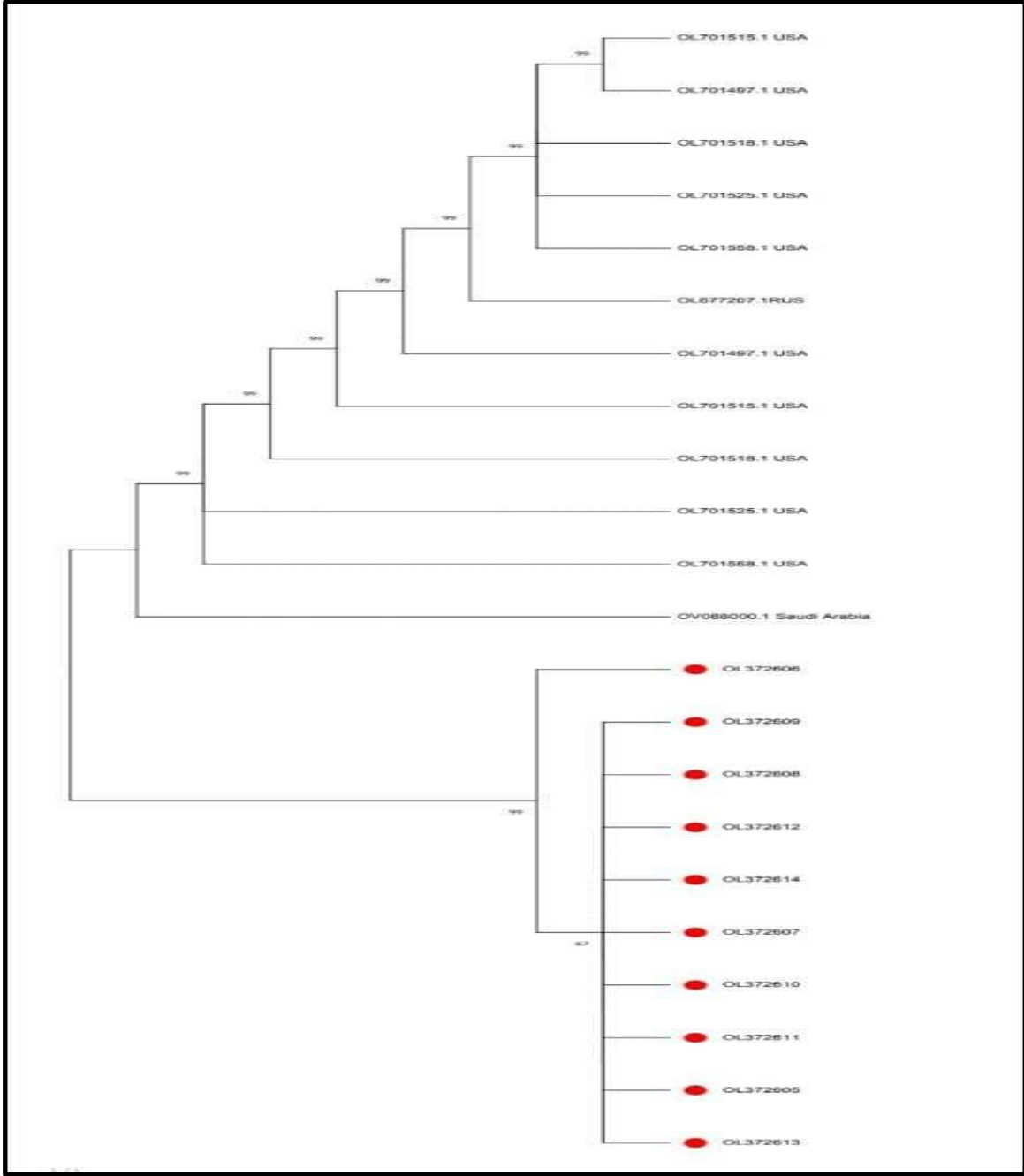
      710     720     730     740     750     760     770
OL372606 TCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCATACTAATTTCTCCTCGG
MW321435 .....

```

Şekil 4-3: İzole edilenler için sıralama analizi SARS-CoV-2Erişim numarası (OL372607.1) olan 2 numaralı izolat.



Şekil 4-4: gen bankası virüsleriyle %99.95 benzerlik gösteren izole Covid-19'un filogenetik ağacı



Şekil 4-5: İzole edilmiş Covid-19'un filogenetik ağacı

5 .SONUÇLAR VE TARTIŞMA

5.1 .SONUÇLAR:

Mevcut çalışma aşağıdaki sonuca varmıştır

1. Covid-19 hastalığının hematolojik parametreler üzerinde olumsuz etkisi vardır ve düzensiz bağışıklık yanıtının indüklenmesine neden olmuştur.
2. Covid-19 hastalığının böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisi gözlemlendi.
3. Hastalığın şiddeti ile kan hemolizi arasında pozitif bir ilişki vardır ve D. Dimer'in artmasına neden olmuştur.
4. Hastalık hiperglisemiye neden olabilir ve insülin üretimini inhibe ederek pankreası etkiler.
5. Hastaneye başvuruları nedeniyle hastalıktan en çok etkilenen yaş grubunun (40-70) arasında olduğu kaydedildi.
6. NCBI BLAST Erişim numarası (OL372607.1) (Özne dizisi) ve erişim numarası (MW321435) ile yerel SARS-CoV-2 İzolatı No. 2 izolatı arasında ikame mutasyonları olarak tek nükleotid gen polimorfizmleri (SNP'ler) gösteren tam genomun çoklu dizi hizalama analizi .1) İran'daki SARS-CoV-2 için Gen bankasında en çok benzerliğe sahiptir ve sıralama kurallarındaki değişiklikleri gösterir.

5.2Tartışma

5.2.1 SARS-2 Hastaları ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Parametrelerinin Tahmini

Bu çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda hemogloblin düzeyinde, lenfosit ve trombosit yüzdesinde anlamlı bir düşüş, hasta grubunda ise beyaz kan hücresi sayısında önemli bir artış kaydedilmiştir. Hastaların cinsiyetine göre erkek grupta hemogloblin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı anlamlı olarak artarken, kadın hasta grubunda lenfosit yüzdesi anlamlı olarak arttı. Yaş gruplarına göre hematolojik parametrelerde önemli olmayan farklılıklar vardır.

Mevcut çalışma, çalışma ile kabul edildi (Asghar ve ark, 2020), yaptıkları çalışmada hasta grubunda anlamlı olarak azalmış olan hemogloblin, lenfosit ve trombosit düzeylerinin

hastalık şiddeti ile negatif ilişkisi olduğunu araştırmışlardır. Ayrıca kontrol grubunda sayımdan yüksek olan beyaz kan hücrelerinin sayısı da kaydedildi. Çalışmaları, yoğun bakım ünitesindeki hasta koğuşunda hemoglobin, trombosit ve lenfosit düzeylerinin daha düşük olduğunu, beyaz kan hücresi sayısının ise arttığını araştırdı.

çalışması (Uzul ve ark, 2020), bizim çalışmamızın bulduklarından farklı bir sonuç bulmuşlar, yaptıkları çalışmada hemoglobin, lenfosit yüzdesi ve trombosit yüzdesi kontrol gruplarında SARS-2 hastalarına göre önemli ölçüde arttığını kaydetmişler, yaptıkları çalışmada ise şu anki durumla hemfikir olmuşlardır. sayısı ile ilgili çalışma SARS-2 hastalarında artmış olan beyaz kan hücresi. Çalışmaları ayrıca hemoglobin dışında cinsiyete göre önemli olmayan bir farklılık kaydetti, ancak bu kadın hemoglobin düzeyinde normal bir sonuç.

(Anurag ve ark, 2020) çalışması, lenfosit sayısının hastalık şiddeti ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu öne sürmüştü, ayrıca yüksek Nötrofil-lenfosit oranının SARS CoV-2 enfeksiyonu olan hastalar için kötü bir prognostik belirteç olduğuna dikkat çekmiştir. tarafından yapılan benzer bir çalışma Lagunas-Rangel, (2020) ayrıca artan Nötrofil-lenfosit oranının COVID-19'da kötü prognozu öngördüğünü öne sürdü.

Başarılı bağışıklama için nötralize edici antikörlerin ve T hücre yanıtlarının gerekli olduğu göz önüne alındığında, birçok çalışma B ve T lenfositlerinin ilişkisini vurgulamıştır. Diğer araştırmalar, makrofajlar ve monositler gibi miyeloid hücrelerin, SARS-CoV-2 bağışıklığında önemli bir rol oynadığını ve ayrıca şiddetli COVID-19'u karakterize eden düzensiz bir proinflatuar imza olduğunu bulmuştur.(Peñaloza ve ark., 2021). Birkaç çalışma, olgunlaşmamış nötrofillerin genişlemesinin, dolaşımdaki CD4+ T hücrelerinin, CD8+ T hücrelerinin, VD1 T hücrelerinin ve VD2 T hücrelerinin sayısının azalması, sitokin üretiminin artması ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (Carissimo ve ark., 2020). Toplu olarak, bu çalışmalar, G- Miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin genişlemesi ve aktivitesinin, T lenfosit sayıları ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu kuvvetle önerir (Cabrera ve ark., 2021).

Kritik evredeki hastalarda lenfosit sayısında azalma (lenfositopeni) saptandı ve bu durum, yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören veya ölen hastalarda ilk evredeki hastalara göre

trombosit/lenfosit oranının daha yüksek olmasına neden oldu. enfeksiyon (kabul) veya izolasyon koşuşlarında konaklama, böylece diğer hastalıklarla ilişkili kritik vakalarda prognozu ve mortaliteyi öngören bağımsız bir aracı olarak trombositlerin lenfositlere oranının belirlenmesi (Qu ve ark., 2020; Aktar ve ark., 2020). Hemoglobın düzeylerinin düşük olmasının nedeni, eşlik eden hastalıkların varlığı veya anemi ve sigara içmek gibi alışkanlıklardan kaynaklanabilir. Bu çalışmada kullanılan hasta dosyaları ayrıntılı bir hasta öyküsü içermediğinden hemoglobın düzeyleri üzerindeki etkileri hesaba katılmamıştır. Kadınlarda normal hemoglobın düzeyi erkeklere göre daha düşüktür.

5.2.2.SARS-2 Hastaları ve Kontrol Gruplarının Böbrek Fonksiyon Testi ve RBS

Tahmini

Mevcut sonuçlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda kan üre, serum kreatinin ve rastgele kan şekerinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Hastaların cinsiyetine göre kadın grubunda kan üresi anlamlı olarak artarken, erkek grupta rastgele kan şekeri anlamlı olarak yükselirken, serum kreatinininde anlamlı bir farklılık yoktu. Yaş gruplarına göre 70 yaşından büyük hastalarda üre düzeyinde önemli bir artış, ancak hem kreatinin hem de rastgele kan şekeri düzeylerinde fark görülmedi.

Mevcut çalışma, çalışma ile kabul edildi (Ok ve ark., 2021), yaptıkları çalışmada vKan üre nitrojen/kreatinin oranı ve bunların hastalık şiddeti ile ilişkisini incelemiş ve hastalarda kan üre ve kreatinin konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı sonucuna varmış, ayrıca kritik durumdaki hastalarda orta ve şiddetli hastalara göre her iki parametrenin de en yüksek düzeyine dikkat çekilmiştir. durum. Çalışması (Çeng ve ark., 2020), Çalışmaları, covid-19 hastalığının böbrek sorunları olan hastalar üzerindeki etkisini içeriyordu ve araştırmaları, COVID-19 hastalarında böbrek tutulumu ile kötü sonuçlar arasında bir bağlantı buldu. Bazal serum kreatinin düzeyi daha yüksek olan hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilme ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma olasılıkları daha yüksekti, bu da başvuru sırasındaki böbrek hastalığının daha yüksek kötüleşme riski ile ilişkili olduğunu ima ediyor. Daha önceki araştırmalara göre, influenza A virüsü alt tipi H1N1 ve SARS'lı bireylerde böbrek hasarı, artan ölüm riskine bağlanmıştır (Chu ve ark., 2005; Jung ve ark., 2009).

(Cheng ve ark. 2020) çalışması, covid-19 hastalarının üre ve kreatinin konsantrasyonunda dramatik bir artış olduğunu bildirerek mevcut çalışma ile aynı fikirdeydi ve bu artış D ile ilişkiliydi. Dimer artmış, ayrıca üre konsantrasyonu ve Ölen hastalarda kreatinin yoğun bakım ünitesindeki hastalardan daha yüksek ve son durumu orta dereceden fazla. D-dimer değerleri, venöz tromboemboli ve yüksek plazma düzeylerini dışlamak için tanı algoritmalarında kullanılır. CAP'li yetişkinlerde D-dimer seviyeleri, gelişmiş bir inflamatuvar yanıtla bağlantılıdır ve prognostik bir faktör olarak hizmet eder (Ge ve ark., 2019). Son araştırmalarda D-dimer'in Covid-19'un ciddiyeti ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu bulundu. Laboratuvar belirteci D-dimer hastanede yatan hastalarda sıklıkla değerlendirilir. Bununla birlikte, Covid-19 hastalarında serum D-dimer düzeylerinin tanısal performansı bildirilmemiştir (Qiu ve ark, 2020). Çalışması (Uribarri ve ark., 2020), böbrek etkisinin ciddiyetinin, anjiyotensin-2 reseptörünün aşırı ekspresyonu nedeniyle akciğerlere giren virüs miktarı ile ilişkili olabileceği ve böbrekler üzerinde etkisi olduğu sonucuna varmıştır ve birleşik bir etki vardır. anjiyotensin gen ekspresyonundaki bir artış ve D. dimer seviyesindeki bir artış ile ilişkilidir.

Anjiyotensin 2, RAAS aktivasyonuna fizyolojik olarak direnen ama aynı zamanda SARS virüsleri için bir reseptör görevi gören bir enzimdir. ACE-2 akciğerde, kalpte, böbrekte ve bağırsakta eksprese edilen bir tip I zar proteinidir, ancak esas olarak kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir.(Jinve ve ark. 2020).Modern insan dokularından elde edilen RNA dizileme verileri, böbrekteki ACE-2 ekspresyonunun akciğerdekinden yaklaşık 100 kat daha yüksek olduğunu gösterdi. rota. Ayrıca, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda RAAS aktivitesi yükseldiği için, ACE2 reseptörlerinde enfeksiyona yol açabilecek sistemik bir artış vardır. SARS-CoV-2 hücreleriyle çalışmak daha az zor(Li ve ark., 2020).

Mevcut çalışma, çalışma ile kabul edildi (Bhandari ve ark .2020), yaptıkları çalışmada, covid-19'lu hastaların prediyabeti olmayan hastalarda bile daha yüksek RBS seviyesine sahip olduğunu ve hastalık ilerledikçe RBS'lerinin arttığını göstermiştir. RBS, mortalite riskinin önemli bir göstergesi olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ACE2 reseptörlerinin pankreas adacıklarında eksprese edildiği ve SARS-CoV-1 enfeksiyonunun diyabeti olmayan kişilerde hiperglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. SARS'tan iyileşmeden 3 yıl sonra kalıcı hiperglisemi gözlemlendi, bu da pankreasta beta hücre hasarını gösterir. Benzer etkiler SARS-

CoV-2 tarafından da gösterilebilir ve bu da kan şekeri düzeylerinin yükselmesine neden olur.(Singh *ve ark.*, 2020).

5.2.3.C-Reaktif Protein Tahmini

Mevcut çalışma, kontrol gruplarına kıyasla hastalarda CRP konsantrasyonunun anlamlı derecede yüksek olduğunu kaydetti, kadın hasta grubunda, seviye erkek hasta grubuna göre anlamlı olmayan bir şekilde arttı, yaş grubuna göre birinci yaş grubu puanı daha yüksek CRP seviyesi diğer yaş gruplarıyla karşılaştırm.

Mevcut çalışma, (Asghar *ve ark.*, 2020), yaptıkları çalışmada hasta grubunda anlamlı olarak artan ferritin ve CRP düzeylerinin ve düzeylerinin hastalık şiddeti ile pozitif ilişkisi olduğunu araştırmışlardır.(Wang 2020) tarafından kaydedilen sonuçlar, Covid-19 hastalarının erken evresindeki C-reaktif protein düzeylerini incelemiş ve dört grup Covid-19 hastasında, karşılaştırıldığında C-reaktif protein düzeyinin farklı olduğunu kaydetmiştir. . Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sırasıyla hafif grup, orta grup, akut grup ve kritik grupta C-reaktif protein seviyesi anlamlı derecede arttı ve sonuçlarınızda hastalarda seviyenin önemli ölçüde arttığı kaydedildi. kronik hastalık ile. Ayrıca Ali çalışması, (2020), Covid-19 virüsü ile ciddi enfeksiyon riskini öngören yüksek düzeyde C-reaktif proteini inceledi ve ciddiyeti ve ilerlemeyi gösteren artan C-reaktif protein seviyesinin kaydedildi. Covid-19 hastalığı ile enfeksiyon. Yüksek C-reaktif protein konsantrasyonu, Covid-19'lu ciddi şekilde satus hastalarında inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile gerçekleştirilir. Sitokinler mikroplarla savaşır, ancak bağışıklık sistemi aşırı aktif hale geldiğinde akciğer dokusuna zarar verebilir. Böylece Covid-19 hastalarında C-reaktif protein üretimi inflamatuvar sitokinler ve doku yıkımı ile uyarılır (Chiappeta *ve ark.*, 2020). Yüksek bir CRP seviyesi, ciddi olmayan Covid-19 hastalarında hastalığın ilerlemesini tahmin etmek için yararlı bir erken işaret olabilir ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının bu bireyleri daha erken teşhis etmesine ve daha etkili bir şekilde tedavi etmesine olanak tanır. Ayrıca, asemptomatik olsalar bile, yüksek C-reaktif protein konsantrasyonlarına sahip Covid-19 hastaları, ciddi bir hastalık seyri kriterlerini karşılamak için yakın izleme ve tedavi gerektirir (Kamel *ve ark.*, 2021).

5.2.4.Serum Ferritin ve D. Dimer

Serum ferritin, COVID-19 hastalarıyla ilgili terapötik kararlara da katkıda bulunabilecek prognostik ve katmanlı bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir. Mevcut çalışma,

kontrol gruplarına kıyasla hastalarda ferritin konsantrasyonunun önemli ölçüde daha yüksek olduğunu kaydetti, kadın hasta grubunda, seviye erkek hasta grubuna göre anlamlı olmayan bir şekilde arttı, yaş grubuna göre birinci yaş grubu puanı daha yüksek ferritin seviyesi diğer yaş gruplarıyla karşılaştırın.

Çalışma nın-nin (Kappert *ve ark*, 2020), covid-19'da bir biyobelirteç olarak serum ferritinini değerlendirmesini incelediler ve ferritinini, bazı virüslere ek olarak Covid-19 gibi bazı viral hastalıklarla enfeksiyon için bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceği sonucuna vardılar. SARS -1, SARS-2 ve influenza hastalarında konsantrasyonunu karşılaştırırken orak hücreli anemi ve talasemi gibi genetik hastalıklar. Ayrıca (Feld *ve ark*, 2020) çalışmasında, mortalite ve fagositik lenfositik histiyositoz zayıf bir göstergesi olan covid-19 hastalarında ferritin konsantrasyonu çalışılmış ve hasta sonuçlarını tahmin etmede ferritinini biyobelirteç olarak faydalı olduğu öne sürülmüştür. Covid-19 hastalarında. CRP ve IL-6 dahil olmak üzere diğer proinflamatuvar belirteçlerle birlikte yüksek ferritin düzeylerinin,). Kovid19. İnflamatuvar hastalıkların seyri sırasında aktif ferritin üretimi meydana gelebilir. Ferritinini kana salgılanması, sitokinler oluşturan ve akciğer parankimindeki bağışıklık hücrelerinin çoğunluğunu oluşturan makrofajlara atfedilebilir. Ayrıca, IL-6 gibi sitokinler gibi inflamatuvar uyarılar, ferritin üretimini uyarabilir.

(Guloyan *ve ark*, 2020) çalışması, Covid-19 hastasında ilginç bir şekilde daha yüksek IL-6 seviyesinin, ciddiyle ilişkilendirildiğini kaydetti. nın-nin hastalık. Sonuç olarak, ferritin enfeksiyon bölgesinin yakınında aktif olarak salgılandığından, ferritinini demir depolama proteini olarak geleneksel görevinden farklı roller üstlenmesi muhtemeldir. Ferritinini bir sinyal molekülü ve bağışıklık sisteminin doğrudan aracısı olarak rolü, biriken araştırmalarla ortaya konmuştur. Sitokinler ferritin ekspresyonunu artırabildiğinden, ancak ferritin ayrıca proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu da uyarabildiğinden, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörlerin modüle edilmesinde ferritin ve sitokinler arasındaki karmaşık geri besleme süreçleri mevcut olabilir. Enflamasyon sırasında ferritinini patojenik rolüyle ilgili farklı düşünce okulları arasında tartışmalar vardır. Gelecekteki araştırmaların ilginç alanlarından biri, COVID-19 hastalarında plazma ferritin yapısının analizi olacaktır (karubbi *ve ark.*, 2021).

(Chen *ve ark.*, 2020), artan plazma ferritin konsantrasyonunun kaynağının ve bu proteinin Covid-19 hastalığının gelişmesinden sonra iltihaplanma sırasındaki olası rolünün, enflamatuvar hastalıklar sırasında aktif ferritin üretiminin gerçekleşebileceğini bildirmiştir. Ferritinin kana salgılanması, sitokinler oluşturan ve akciğer parankimindeki bağışıklık hücrelerinin çoğunu oluşturan makrofajlara atfedilebilir. Ayrıca, IL-6 gibi sitokinler gibi enflamatuvar uyaranlar, ferritin üretimini uyarabilir. İlginç bir şekilde, daha yüksek IL-6 seviyeleri, COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, ferritin enfeksiyon bölgesinin yakınında aktif olarak salgılandığından, ferritin demir depolama proteininden farklı bir amaca hizmet etmesi muhtemeldir(Banchini *ve ark.*, 2021). Sitokinler ferritin ekspresyonunu uyarabildiğinden, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar araçları kontrol etmede ferritin ve sitokinler arasında karmaşık geri bildirim mekanizmaları mevcut olabilir, ancak ferritin ayrıca pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu da uyarabilir. Ferritinin patojenik rolü hakkında farklı düşünce okulları arasında tartışmalar vardır(Gomez-Pastora *ve ark.*, 2020).

5.2.5.D. Dimer Tahmini

Mevcut çalışmada D. konsantrasyonu kaydedildi. Dimer hastalarda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti, kadın hasta grubunda seviye erkek hasta grubuna göre anlamlı olmayan bir şekilde artarken, yaş grubuna göre anlamlı olmayan farklılıklar gözlemlendi.

Mevcut çalışma, çalışma ile kabul edildi (Zhang *ve ark.*, 2020) çalışmalarında covid-19 ile enfekte hastalarda D. Dimer'in yüksek ve etkisini araştırmışlar ve yaptıkları çalışmada hastaların daha yüksek düzeyde olduğu ve sigara içen hastaların sigara içmeyen hastaların daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır. Yu'nun çalışması *ve ark.*, (2020), ayrıca Covid-19 hastalarının yüksek D. Dimer seviyesine sahip olduğunu kaydetti, sonuçları da artan D-dimer seviyelerinin nedenlerinin sadece kısmen açıklandığı sonucuna vardı. D-dimer, fibrin'in parçalanması sırasında oluşur ve fibrinolitik aktivitenin bir belirteci olarak kullanılır. Kritik hastalarda veya sepsisli hastalarda, proinflamatuvar sitokinler ile D-dimer gibi pıhtılaşma kaskad aktivasyon belirteçleri arasında bir bağlantı keşfedilmiştir.

Yükselen D-dimer, Covid-19'lu bir hastada aşağıdaki gibi çok sayıda nedenlere atfedilebilecek hiper pıhtılaşma durumunu gösterir. Birincisi, viral enfeksiyona genellikle

güçlü bir pro-inflamatuar yanıt ve anti-inflamatuar yanıtın yetersiz kontrolü eşlik eder ve bu, endotelial hücre işlev bozukluğu ile sonuçlanarak trombin üretiminin artmasına neden olabilir.(Wong *ve ark.*, 2017). İkincisi, ağır durumdaki Covid-19'da bulunan hipoksi, yalnızca artan kan viskozitesi yoluyla değil, aynı zamanda hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörüne bağlı sinyal yolu yoluyla da trombozu indükleyebilir. (Lev *ve ark.*, 2017). Üçüncüsü, hastanede yatan hastaların, özellikle de Covid-19 virüsü ile enfekte olan hastaların, hiper pıhtılaşma veya tromboz için tüm risk faktörleri olan ileri yaş, altta yatan koşullar, uzun süreli yatak istirahati ve invaziv tedaviye sahip olma olasılığı daha yüksekti. (Tang *ve ark.*, 2020).



6.ÖNERİLER

1. Bilimsel araştırmalarda koronavirüsü tespit etmek için gerçek polimeraz zincir reaksiyonunun kullanılması.
2. Korona virüsünün farklı türlerinin, tedavisinin ve aşısının her birinin gelişimi için daha önemli olan korona virüsünün yeni suşlarını tespit etmek için genotipleme ve alt tiplendirme çalışmaları daha gereklidir.
3. COVID-19'un mevcut çalışmaya dahil edilmeyen diğer immünolojik parametrelerle ilişkisini incelemek.
4. Enfeksiyon insidansını azaltmak için Dünya Sağlık Örgütü ve Epidemiyolojik Hastalıklar Kontrol Merkezi tarafından öngörülen güvenlik prosedürlerini izleyin.
5. Hastalığın yayılma derecesini belirlemek için Dhi Qar Valiliği ve Irak'ın diğer bölgelerinde hastalık durumunu izlemek için büyük ölçekli anketler yapmak.
6. Çalışma, enfeksiyonun virüsle ilişkisinin boyutunu ve böbreklerin işlevleri üzerindeki etkisini gösterdi.
7. Çalışma, virüs ile enfeksiyon sırasında artan kan şekeri arasındaki ilişkiyi gösterdi.
8. Çalışma, yaralanmanın kan parametreleri üzerindeki etkisini doğruladı ve sonuçlar bölümünde değinildi.

KAYNAKLAR

- Abou-Ismaïl, M. Y., Diamond, A., Kapoor, S., Arafah, Y., & Nayak, L. (2020). The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis research*, 194, 101-115.
- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., ... & Jonigk, D. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120-128.
- Adams, M. J., Lefkowitz, E. J., King, A. M., Harrach, B., Harrison, R. L., Knowles, N. J., ... & Davison, A. J. (2017). Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Archives of virology*, 162(8), 2505-2538.
- Ahmed, S. F., Quadeer, A. A., & McKay, M. R. (2020). Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*, 12(3), 254.
- Aktar, S., Ahamad, M., Rashed-Al-Mahfuz, M., Azad, A. K. M., Uddin, S., Kamal, A. H. M. and Moni, M. A. (2020). Predicting patient COVID-19 disease severity by means of statistical and machine learning analysis of blood cell transcriptome data. *arXiv preprint arXiv:2011.10657*.
- Almeida, J. (2008). June Almeida (née Hart).
- Almeida, J. D., & Tyrrell, D. A. J. (1967). *J. gen. Virol*, 1, 175.
- Amgalan, A., & Othman, M. (2020). Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
- Anurag, A., Jha, P. K., and Kumar, A. (2020). Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(6), 2099-2102.
- Asghar, M. S., Khan, N. A., Haider Kazmi, S. J., Ahmed, A., Hassan, M., Jawed, R. and Tirmizi, S. B. (2020). Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 10(6), 514-520.
- Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brüggem, M. C., ... & Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7), 1564-1581.
- Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L., & Wang, M. (2020). Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*, 323(14), 1406-1407.
- Banchini, F., Cattaneo, G. M., & Capelli, P. (2021). Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. *World Journal of Emergency Surgery*, 16(1), 1-7.

- Bassetti, M., Vena, A., & Giacobbe, D. R. (2020). The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *European journal of clinical investigation*, 50(3).
- Bhandari, S., Shaktawat, A. S., Tak, A., Patel, B., Shukla, J., Singhal, S. and Dube, A. (2020). Logistic regression analysis to predict mortality risk in COVID-19 patients from routine hematologic parameters. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 12(2), 123.
- Bininda-Emonds, O. R. (Ed.). (2004). *Phylogenetic supertrees: combining information to reveal the tree of life* (Vol. 4). Springer Science & Business Media.
- Bogoch, I. I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M. U., & Khan, K. (2020). Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *Journal of travel medicine*, 27(2), taaa008.
- Bukhari, K., Mulley, G., Gulyaeva, A. A., Zhao, L., Shu, G., Jiang, J., & Neuman, B. W. (2018). Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family Abyssoviridae, and from a sister group to the Coronavirinae, the proposed genus Alphaletovirus. *Virology*, 524, 160-171.
- Bushnell, L. D., & Brandly, C. A. (1933). Laryngotracheitis in chicks. *Poultry Science*, 12(1), 55-60.
- Cabrera, L. E., Pekkarinen, P. T., Alander, M., Nowlan, K. H., Nguyen, N. A., Jokiranta, S. and Strandin, T. (2021). Characterization of low-density granulocytes in COVID-19. *PLoS Pathogens*, 17(7), e1009721.
- Carissimo, G., Xu, W., Kwok, I., Abdad, M. Y., Chan, Y. H., Fong, S. W. and Ng, L. F. (2020). Whole blood immunophenotyping uncovers immature neutrophil-to-VD2 T-cell ratio as an early marker for severe COVID-19. *Nature communications*, 11(1), 1-12.
- Carubbi, F., Salvati, L., Alunno, A., Maggi, F., Borghi, E., Mariani, R., ... & Grassi, D. (2021). Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Scientific Reports*, 11(1), 1-11.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]*.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]*.
- Castresana, J. (2000). Selection of conserved blocks from multiple alignments for their use in phylogenetic analysis. *Molecular biology and evolution*, 17(4), 540-552.
- Chang, C. K., Hou, M. H., Chang, C. F., Hsiao, C. D., & Huang, T. H. (2014). The SARS coronavirus nucleocapsid protein—forms and functions. *Antiviral research*, 103, 39-50.
- Chen, Q., Liang, M., Li, Y., Guo, J., Fei, D., Wang, L., ... & Zhang, Z. (2020). Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*, 7(4), e15-e16.

- Cheng, A., Hu, L., Wang, Y., Huang, L., Zhao, L., Zhang, C. and Liu, Q. (2020). Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *International journal of antimicrobial agents*, 56(3), 106110.
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L. and Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 97(5), 829-838.
- Chu, K. H., Tsang, W. K., Tang, C. S., Lam, M. F., Lai, F. M., To, K. F. and Lai, K. N. (2005). Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney international*, 67(2), 698-705.
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A. L., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(2), 327-331.
- Coopersmith, C. M., Antonelli, M., Bauer, S. R., Deutschman, C. S., Evans, L. E., Ferrer, R., ... & De Backer, D. (2021). The surviving sepsis campaign: research priorities for coronavirus disease 2019 in critical illness. *Critical care medicine*, 49(4), 598-622.
- Corman, V. M., Jores, J., Meyer, B., Younan, M., Liljander, A., Said, M. Y., ... & Müller, M. A. (2014). Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, Kenya, 1992–2013. *Emerging infectious diseases*, 20(8), 1319.
- Creevey, C. J., & McInerney, J. O. (2005). Clann: investigating phylogenetic information through supertree analyses. *Bioinformatics*, 21(3), 390-392.
- de Groot, R. J., Baker, S. C., Baric, R., Enjuanes, L., Gorbalenya, A. E., Holmes, K. V., ... & Ziebuhr, J. (2012). Family coronaviridae. *King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London*, 806-20.
- Decaro N (2011). "Gammacoronavirus". In Tidona C, Darai G (eds.). *Gammacoronavirus*‡: *Coronaviridae*. The Springer Index of Viruses. Springer. pp. 403–413.
- Decaro, N., Mari, V., Elia, G., Addie, D. D., Camero, M., Lucente, M. S., et al. (2010). Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe. *Emerging infectious diseases*, 16(1), 41 .
- Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., ... & Gnjjatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature medicine*, 26(10), 1636-1643.
- Drummond, A. J., Suchard, M. A., Xie, D., & Rambaut, A. (2012). Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Molecular biology and evolution*, 29(8), 1969-1973.
- Du Toit, Andrea. "Outbreak of a novel coronavirus." *Nature Reviews Microbiology* 18.3 (2020): 123-123.
- Dubey, S., Bankar, N., & Chandankhede, M. A Review: Novel Coronavirus.

- Estola, T. (1970). Coronaviruses, a new group of animal RNA viruses. *Avian diseases*, 330-336.
- Fabricant J (1998). "The Early History of Infectious Bronchitis". *Avian Diseases*. 42 (4): 648–650.
- Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P (March 2019). "Bat Coronaviruses in China". *Viruses*. 11 (3): 210.
- Fassin, D. (2020). Du Coronavirus en Amérique. AOC Media—*Analyse Opinion Critique* .
- Fehr, A. R., Perlman, S., Maier, H. J., Bickerton, E., & Britton, P. (2015). An overview of their replication and pathogenesis; section 2 genomic organization. *Methods in Molecular Biology*, 1282, 1-23.
- Feld, J., Tremblay, D., Thibaud, S., Kessler, A., & Naymagon, L. (2020). Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), 773–779.
- Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M., & Sironi, M. (2017). Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends in microbiology*, 25(1), 35-48 .
- Forrester, J. D., Nassar, A. K., Maggio, P. M., & Hawn, M. T. (2020). Precautions for operating room team members during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Surgeons*, 230(6), 1098-1101.
- Ge, Y. L., Liu, C. H., Wang, N., Xu, J., Zhu, X. Y., Su, C. S. and Wang, H. Y. (2019). Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival. *Clinical laboratory*, 65(1).
- Geller, C., Varbanov, M., & Duval, R. E. (2012). Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses*, 4(11), 3044-3068.
- Godet, M. (1992). L Haridon R, Vantherot JF et al. *TGEY coronavirus oRF encodes a membrane protein that is incorporated into virions*. *J Viro*, 188, 666-675.
- Goldsmith, C. S., Tatti, K. M., Ksiazek, T. G., Rollin, P. E., Comer, J. A., Lee, W. W., ... & Zaki, S. R. (2004). Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerging infectious diseases*, 10(2), 320.
- Gómez-Pastora, J., Weigand, M., Kim, J., Wu, X., Strayer, J., Palmer, A. F., ... & Chalmers, J. J. (2020). Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients—is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator?. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 509, 249.
- Gouy, M., Guindon, S., & Gascuel, O. (2010). SeaView version 4: a multiplatform graphical user interface for sequence alignment and phylogenetic tree building. *Molecular biology and evolution*, 27(2), 221-224.

- Guloyan, V., Oganessian, B., Baghdasaryan, N., Yeh, C., Singh, M., Guilford, F., ... & Venketaraman, V. (2020). Glutathione supplementation as an adjunctive therapy in COVID-19. *Antioxidants*, 9(10), 914.
- Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., ... & Lu, Z. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(7), 811-818.
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military medical research*, 7(1), 1-10.
- Haadi, A., Almas, T., Nabeel, A. R., Chan, J. C., Al-Awaid, A. H., Niaz, M. A., & Gurmail-Kaufmann, G. (2021). Damage to the waterworks: COVID-19 and the kidneys. *Annals of Medicine and Surgery*, 64, 102223.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
- Hamre, D., & Procknow, J. J. (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, 121(1), 190-193.
- He, L., Ding, Y., Zhang, Q., Che, X., He, Y., Shen, H., ... & Jiang, S. (2006). Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 210(3), 288-297.
- Hua, A., O’Gallagher, K., Sado, D., & Byrne, J. (2020). Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *European heart journal*, 41(22), 2130-2130.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506 .
- J Alsaadi, E. A., & Jones, I. M. (2019). Membrane binding proteins of coronaviruses. *Future Virology*, 14(4), 275-286.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., and Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
- Jung, J. Y., Park, B. H., Hong, S. B., Koh, Y., Suh, G. Y., Jeon, K. and Park, M. S. (2011). Acute kidney injury in critically ill patients with pandemic influenza A pneumonia 2009 in Korea: a multicenter study. *Journal of critical care*, 26(6), 577-585.

- Kahn, J. S., & McIntosh, K. (2005). History and recent advances in coronavirus discovery. *The Pediatric infectious disease journal*, 24(11), S223-S227.
- Kamel, A. H. M., Basuoni, A., Salem, Z. A., & AbuBakr, N. (2021). The impact of oral health status on COVID-19 severity, recovery period and C-reactive protein values. *British dental journal*, 1-7.
- Kappert, K., Jahić, A., & Tauber, R. (2020). Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*, 25(8), 616–625.
- Katoh, K., & Standley, D. M. (2013). MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Molecular biology and evolution*, 30(4), 772-780.
- Katoh, K., Misawa, K., Kuma, K. I., & Miyata, T. (2002). MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. *Nucleic acids research*, 30(14), 3059-3066.
- Katz, L. M. (2020). Is SARS-CoV-2 transfusion transmitted? *Transfusion*, 60(6), 1111.
- Kazmi, S. Vaccine platforms and their effectiveness against COVID-19.
- Kendall, E. J. C., Bynoe, M. L., & Tyrrell, D. A. J. (1962). Virus isolations from common colds occurring in a residential school. *British medical journal*, 2(5297), 82.
- Knapp, A. (2020). The secret history of the first coronavirus. *Forbes*. Retrieved, 7(7), 2020.
- Lagunas-Rangel, F. A. (2020). Neutrophil to lymphocyte ratio and lymphocyte to C reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID19): a meta-analysis. *Journal of medical virology*.
- Lai, M. M. C., & Cavanagh, D. (1997). The Molecular Biology of Coronaviruses (Vol. 48, pp. 1-100).
- Lalchandama, K. (2020). The chronicles of coronaviruses: the electron microscope, the doughnut, and the spike. *Science Vision*, 20(2), 78-92.
- Lei, J., Li, J., Li, X., & Qi, X. (2020). CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*, 295(1), 18-18.
- Levi, M., & van der Poll, T. (2017). Coagulation and sepsis. *Thrombosis research*, 149, 38-44.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England journal of medicine*.
- Li, W., Sui, J., Huang, I. C., Kuhn, J. H., Radoshitzky, S. R., Marasco, W. A., ... & Farzan, M. (2007). The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology*, 367(2), 367-374.
- Li, Z., Wu, M., Yao, J., Guo, J., Liao, X., Song, S., ... & Yan, J. (2020). Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *MedRxiv*.
- Libby, P., Loscalzo, J., Ridker, P. M., Farkouh, M. E., Hsue, P. Y., Fuster, V., ... & Amar, S. (2018). Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review

- topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(17), 2071-2081.
- Liu, H., Wei, P., Zhang, Q., Chen, Z., Aviszus, K., Downing, W., ... & Zhang, G. (2021, January). 501Y. V2 and 501Y. V3 variants of SARS-CoV-2 lose binding to Bamlanivimab in vitro. In *MAbs* (Vol. 13, No. 1, p. 1919285). Taylor & Francis.
- Liu, Z., Xiao, X., Wei, X., Li, J., Yang, J., Tan, H., ... & Liu, L. (2020). Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *Journal of medical virology*, 92(6), 595-601.
- Lu, Hongzhou, Charles W. Stratton, and Yi-Wei Tang. "Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle." *Journal of medical virology* 92.4 (2020): 401.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.
- Mahase, E. (1965). Covid-19: first coronavirus was described in. *The BMJ*.
- Matthews, R. E. F. (1993). *Advances in Virus Research*.
- McIntosh, K. (1974). Coronaviruses: a comparative review. *Current topics in microbiology and immunology/Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung*, 85-129.
- McIntosh, K., Becker, W. B., & Chanock, R. M. (1967). Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 58(6), 2268-2273.
- McIntosh, K., Dees, J. H., Becker, W. B., Kapikian, A. Z., & Chanock, R. M. (1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 57(4), 933-940.
- Monto, A. S. (1989). Coronaviruses. In *Viral infections of humans* (pp. 153-167). Springer, Boston, MA.
- Myint, S. H. (1995). Human coronavirus infections. In *The Coronaviridae* (pp. 389-401). Springer, Boston, MA.
- Naskalska, A., Dabrowska, A., Szczepanski, A., Milewska, A., Jasik, K. P., & Pyrc, K. (2019). Membrane protein of human coronavirus NL63 is responsible for interaction with the adhesion receptor. *Journal of virology*, 93(19), e00355-19.
- Neuman, B. W., Adair, B. D., Yoshioka, C., Quispe, J. D., Orca, G., Kuhn, P., ... & Buchmeier, M. J. (2006). Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *Journal of virology*, 80(16), 7918-7928.
- Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S., ... & Buchmeier, M. J. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology*, 174(1), 11-22.
- Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., ... & Gao, Z. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*, 24(1), 1-10.

- Nishiura, H., Jung, S. M., Linton, N. M., Kinoshita, R., Yang, Y., Hayashi, K., ... & Akhmetzhanov, A. R. (2020). The extent of transmission of novel coronavirus in Wuhan, China, 2020. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 330.
- Ok, F., Erdogan, O., Durmus, E., Carkci, S., and Canik, A. (2021). Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 93(2), 786-793.
- Ortega, J. T., Serrano, M. L., Pujol, F. H., & Rangel, H. R. (2020). Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. *EXCLI journal*, 19, 410.
- Patel, K. P., Patel, P. A., Vunnam, R. R., Hewlett, A. T., Jain, R., Jing, R., & Vunnam, S. R. (2020). Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104386.
- Payne, S. (2017). Family coronaviridae. *Viruses*, 149.
- Peñaloza, H. F., Lee, J. S., and Ray, P. (2021). Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease. *PLoS Pathogens*, 17(9), e1009850.
- Qiu, H., Wu, J., Hong, L., Luo, Y., Song, Q., and Chen, D. (2020). Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 20(6), 689-696.
- Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. H. Z., Wei, L. Y., Chen, X., Li, X. M. and Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*, 92(9), 1533-1541.
- Ren, L. L., Wang, Y. M., Wu, Z. Q., Xiang, Z. C., Guo, L., Xu, T., ... & Wang, J. W. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese medical journal*, 133(09), 1015-1024.
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846-848.
- Schoeman D, Fielding BC (May 2019). "Coronavirus envelope protein: current knowledge". *Virology Journal*. 16 (1): 69.
- Sexton, N. R., Smith, E. C., Blanc, H., Vignuzzi, M., Peersen, O. B., & Denison, M. R. (2016). Homology-based identification of a mutation in the coronavirus RNA-dependent RNA polymerase that confers resistance to multiple mutagens. *Journal of virology*, 90(16), 7415-7428.
- Siddell, S. G., Walker, P. J., Lefkowitz, E. J., Mushegian, A. R., Dutilh, B. E., Harrach, B., ... & Davison, A. J. (2020). Binomial nomenclature for virus species: a consultation. *Archives of virology*, 165(2), 519-525.
- Siddell, S. G., Walker, P. J., Lefkowitz, E. J., Mushegian, A. R., Dutilh, B. E., Harrach, B., ... & Davison, A. J. (2020). Correction to:: Binomial nomenclature for virus species: a consultation. *Archives of virology*, 165, 1263-1264.

- Simmons, G., Zmora, P., Gierer, S., Heurich, A., & Pöhlmann, S. (2013). Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral research*, 100(3), 605-614.
- Singh, A. K., Gupta, R., Ghosh, A., and Misra, A. (2020). Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 303-310.
- Smith, M., & Smith, J. C. (2020). Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface.
- Snijder, E. J., Bredenbeek, P. J., Dobbe, J. C., Thiel, V., Ziebuhr, J., Poon, L. L., ... & Gorbalenya, A. E. (2003). Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *Journal of molecular biology*, 331(5), 991-1004.
- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C., Zhou, J., ... & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in microbiology*, 24(6), 490-502.
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., ... & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-3.
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., ... & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-3.
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(5), 1094-1099.
- Times Jr, H. M. S. Special To the New York (1967-05-05)." Six Newly Discovered Viruses May Explain Cold; Strains Are Similar to Germ That Causes a Bronchial Infection in Chickens Believed to Be New Group. *The New York Times*. ISSN, 0362-4331.
- Timoney, J. F., Gillespie, J. H., Scott, F. W., & Barlough, J. E. (1988). *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals* (No. Ed. 8). Cornell University Press.
- Tyrrell DA, Bynoe ML (June 1965). "Cultivation of a Novel Type of Common-Cold Virus in Organ Cultures". *British Medical Journal*. 1 (5448): 1467–70.
- Tyrrell, D. A. J., & Fielder, M. (2002). *Cold wars: the fight against the common cold*. Oxford University Press, USA.
- Uribarri, A., Núñez-Gil, I. J., Aparisi, A., Becerra-Muñoz, V. M., Feltes, G., Trabattoni, D., ... & Estrada, V. (2020). Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: an analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID 19) Registry. *Journal of nephrology*, 33(4), 737-745.

- Usul, E., Şan, İ., Bekgöz, B., and Şahin, A. (2020). Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomarkers in Medicine*, *14*(13), 1207-1215.
- van de Veerdonk, F. L., Netea, M. G., van Deuren, M., van der Meer, J. W., de Mast, Q., Brüggemann, R. J., & van der Hoeven, H. (2020). Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*, *9*.
- Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of leukocyte biology*, *108*(1), 17-41.
- Wang, W., Tang, J., & Wei, F. (2020). Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology*, *92*(4), 441-447.
- Wang, Z., Chen, X., Lu, Y., Chen, F., & Zhang, W. (2020). Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends*.
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, *324*(8), 782-793.
- Wong, J. P., Viswanathan, S., Wang, M., Sun, L. Q., Clark, G. C., & D'elia, R. V. (2017). Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future medicinal chemistry*, *9*(2), 169-178.
- Woo, P. C., Huang, Y., Lau, S. K., & Yuen, K. Y. (2010). Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *viruses*, *2*(8), 1804-1820.
- World Health Organization. (2020). Coronavirus disease (COVID-19).
- World Health Organization. (2020). WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, *367*(6483), 1260-1263.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, *579*(7798), 265-269.
- Wu, K., Li, W., Peng, G., & Li, F. (2009). Crystal structure of NL63 respiratory coronavirus receptor-binding domain complexed with its human receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(47), 19970-19974.
- Wu, Y. (2020). Strong evolutionary convergence of receptor-binding protein spike between COVID-19 and SARS-related coronaviruses. *bioRxiv*.
- Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., ... & Hao, P. (2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, *63*(3), 457-460.

- Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J., & Guo, L. M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica*, 47(3), 193-199.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481.
- Yu, B., Li, X., Chen, J., Ouyang, M., Zhang, H., Zhao, X., ... & Tang, J. (2020). Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 50(3), 548-557.
- Zeng, Q., Langereis, M. A., Van Vliet, A. L., Huizinga, E. G., & De Groot, R. J. (2008). Structure of coronavirus hemagglutinin-esterase offers insight into corona and influenza virus evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(26), 9065-9069.
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(6), 1324-1329.
- Zhao, S., Lin, Q., Ran, J., Musa, S. S., Yang, G., Wang, W., ... & Wang, M. H. (2020). Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International journal of infectious diseases*, 92, 214-217.
- Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., & Zuo, W. (2020). Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(5), 756-759.
- Zhou, G., Chen, S., & Chen, Z. (2020). Back to the spring of 2020: facts and hope of COVID-19 outbreak. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 113-116.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*.
- Ziemba, R., Campbell, K. N., Yang, T. H., Schaeffer, S. E., Mayo, K. M., McGann, P., ... & Huff, E. D. (2021). Excess death estimates in patients with end-stage renal disease—United States, February–August 2020. *American Journal of Transplantation*, 21(8), 2900-2904.
- Ziff, A. L., & Ziff, R. M. (2020). Fractal kinetics of COVID-19 pandemic (with update 3/1/20). *MedRxiv*.
- Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA neurology*, 77(8), 1018-1027.

EKLER

(a) projeye gönüllü olarak katılmaya davetlisiniz: “DHI-QAR ilinde koronavirüste bazı mutasyonların ve bazı kan belirteçlerinin belirlenmesi.

Bu çalışma, o dönemde Dhi Qar Valiliği'nin Corona virüsü ile enfeksiyon sayısında artması nedeniyle haklı çıktı.

Kabul edilebilir prosedürler şunlardır: biyolojik materyalin (kan) ve verilerin toplanması (tarama uygulaması). Sağlıklı bir gönüllü çalışmaya katılmayı kabul ettiğinde kendisine Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (FICF) ve araştırma ile ilgili açıklamalar gönderilecektir. Damar yoluyla 5 ml kan alınacaktır. Rahatsızlık hissi vardır ve kan alma anında hafif ağrılı bir his olacaktır. Bu kit eğitilmiş bir profesyonel (biyopatik) tarafından AÇIKLAMA GARANTİSİ, REDDETME ÖZGÜRLÜĞÜ VE GİZLİLİK GARANTİSİ:

yapılacak ve steril ve tek kullanımlık malzemeler kullanılacaktır.

Arama hakkında ihtiyacınız olan her şey size bildirilecektir. İstedığınız zaman katılımı reddetme, onayınızı geri çekme veya katılımınızı durdurma özgürlüğüne sahipsiniz. Katılımınız isteğe bağlıdır ve katılmayı reddetmeniz ceza veya yardım kaybı ile sonuçlanmaz. Laboratuvar kararlarının sonuçları kaydedilecek ve size gönderilecek ve gizli kalacaktır. Adınızı veya katılımınızı içeren materyaller izniniz olmadan yayınlanmayacaktır. Bu çalışmadan kaynaklanabilecek hiçbir yayında kendinizi tanıtmayacaksınız. Bu bilgilendirilmiş rızanın bir kopyası Irak'taki Dhi Qar Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu'na sunulacak ve başka bir kopyası size sağlanacaktır.

Katılım maliyetleri, geri kazanım ve olası zararların tazmini:

Çalışmaya katılımınız için herhangi bir maliyet olmayacak ve ek bir maddi tazminat olmayacaktır.

(a) Katılımcı (A) veya Sorumluluğun Açıklaması:

BEN, -----, Bilgilendirilmiştim

(a) Yukarıdaki araştırmanın amaçları doğrultusunda açık ve ayrıntılı ve şüphelerim giderildi. Her an yeni bilgi talep edebileceğimi ve kararımı motive edebileceğimi biliyorum. Bay Bu araştırmadaki tüm verilerin gizli tutulacağına dair bana güvence verdi. Ayrıca ek giderler olursa araştırma bütçesinden karşılanacağını da biliyorum. Şüpheyeye düştüğümde öğrencilerle ve/veya danışmanla iletişime geçebilirim:

işbirliği:

Bu Özgür ve Bilgilendirilmiş Onay Formunun bir kopyasını aldığımı ve şüphelerimi okuma ve açıklama fırsatına sahip olduğumu kabul ediyorum.

Katılımcının imzası

Araştırmacının imzası.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Mohammed Obaid Khazaal
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	<input type="checkbox"/> T.C. <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Thi Qar Üniversitesi
Fakülte	Bilim Fakültesi
Bölümü	biyoloji bölümü
Mezuniyet Yılı	2016
Yüksek Lisans	
Üniversite	KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
Enstitü Adı	FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anabilim Dalı	BİYO MÜHENDİSLİK VE GENETİK
Programı	
Mezuniyet Tarihi	000
Doktora	
Üniversite	
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	
Programı	Program Adı
Mezuniyet Tarihi	
Makale ve Bildiriler	