



COVID-19 Pandemisinde Bir Mikrobiyoloji Laboratuvarı İş Akışı: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyimi

A Microbiology Laboratory Workflow in the COVID-19 Pandemic: Trakya University Medical Faculty Experience

İsmail DAVARCI, Şaban GÜRCAN, Berrak KAPLAN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını ilk olarak Çin'de başlamış olup tüm dünyaya yayılmıştır. Ülkemizde salgın yönetimi Sağlık Bakanlığı koordinesinde yapılmaktadır. İlimizdeki olgu artış hızının aylar içinde değişmesiyle birlikte hastanemizde oluşan ihtiyaçlara tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı olarak eksiksiz cevap verilmiştir. Bu çalışmada bu deneyimlerimizi aktarmak ve pandeminin ilk yedi ayında koronavirüs laboratuvarına gelen örneklerin retrospektif analizini yapmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Pandemi sürecinde güvenli bir çalışma ortamı oluşturmak ve iş akışını organize etmek için laboratuvar içinde birtakım değişiklikler yapıp rehber haline getirilmiştir. Ayrıca 21.03.2020-21.10.2020 tarihleri arasında koronavirüs laboratuvarına gelen Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve anti-SARS-CoV-2 antikor testleri retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: Laboratuvarımızda toplam 73.773 SARS-CoV-2 PZR testi, 1.170 anti SARS-CoV-2 antikor testi çalışılmıştır. Toplam PZR pozitifliğinin %2,7, antikor pozitifliğinin ise %1,9 olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: PZR pozitiflik oranları incelendiğinde alınan önlemler ile ilk aydan sonra dramatik bir düşük gözlenmekte ve bu düşüş beşinci aya kadar devam etmektedir. Önlemlerin gevşetilmesi ile altıncı ve yedinci aylarda PZR pozitifliğinin tekrar yükseldiği görülmektedir. Pandeminin ilk aylarında elde ettiğimiz deneyimlerimizin diğer laboratuvarlar için değerli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pandemi, mikrobiyoloji, laboratuvar

ABSTRACT

Aim: The Coronavirus disease-2019 (COVID-19) epidemic first started in China and spread all over the world. In our country, pandemic management is carried out under the coordination of the Ministry of Health. With the change in the case increase rate in our province within months, the needs of our hospital were fully answered as the medical microbiology laboratory. In this study, it is aimed to convey our experiences and to make a retrospective analysis of the samples that came to the coronavirus laboratory in the first seven months of the pandemic.

Materials and Methods: In order to create a safe working environment and organize the workflow during the pandemic process, some changes were made in the laboratory and it was made a guide. In addition, Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) polymerase chain reaction (PCR) and anti-SARS-CoV-2 antibody tests that came to the coronavirus laboratory between 21.03.2020 and 21.10.2020 were screened retrospectively.

Results: A total of 73,773 SARS-CoV-2 PCR tests and 1,170 anti-SARS-CoV-2 antibody tests were run in our laboratory. It was determined that total PCR positivity was 2.7% and antibody positivity was 1.9%.

Conclusion: When the PCR positivity rates were examined, a dramatic decrease was observed after the first month with the measures taken and this decrease continued until the fifth month. It is seen that PCR positivity increased again in the sixth and seventh months with the relaxation of the measures. It is thought that our experiences in the first months of the pandemic can provide valuable information for other laboratories.

Keywords: COVID-19, pandemic, microbiology, laboratory

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İsmail DAVARCI, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 506 536 19 77 **E-posta:** ismaildavarci@trakya.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5835-4237

Geliş tarihi/Received: 14.06.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 09.09.2021

GİRİŞ

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinden viral pnömoni ile uyumlu bir dizi olgu bildirimi olmuştur¹. Bu olgulardan yapılan dizi analizi sonucu bu hastalığa yeni koronavirüsün sebep olduğu ortaya çıkmış ve "2019-nCoV" olarak adlandırılmıştır¹. Bu isim 11 Şubat 2020'de "Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)" olarak "Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi Coronavirus Çalışma Grubu" tarafından değiştirilmiş ve dünyada kabul görmüştür². Aynı gün Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu hastalığın adını Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak ilan etmiştir³. 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ bu salgını pandemi olarak tanımlamıştır³.

Pandeminin ilanının ardından birçok ülkede bilim kurulları kurulmuştur. Bizim ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'na bağlı "Koronavirüs Bilim Kurulu" 10 Ocak 2020 tarihinde kurulmuştur. Bu kurulu Tıbbi Mikrobiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Viroloji, Dahiliye ve Göğüs Hastalıkları gibi farklı branşlardan bilim insanları oluşturmaktadır⁴.

SARS-CoV-2, insanları enfekte ettiği bilinen yedinci koronavirüstür (HCoV). Bu virüslerden HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 endemiktir. Bu dört virüs mevsimsel olup, hafif solunum yolu hastalığına neden olma eğilimindedir. Diğer iki virüs ise daha virülan zoonotik Orta doğu solunum sendromu koronavirüs ve SARS-CoV tip 1'dir (SARS-CoV-1). SARS-CoV-2, genetik olarak en çok SARS-CoV-1'e benzer ve bu virüslerin her ikisi de Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus alt cinsine aittir⁵. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik görünümü asemptomatik enfeksiyondan şiddetli hastalığa kadar değişebilir. Ölüm oranları ülkeye göre farklılık gösterir⁶. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken laboratuvar tanısı, klinik yönetim ve salgın kontrolüne yardımcı olabilir. Hastalığın kesin tanısı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tabanlı ya da gen dizileme gibi genetik testler ile konulmaktadır⁷.

Zaman Çizelgesi

10 Ocak 2020: Sağlık Bakanlığı koordinesinde, Koronavirüs Bilim Kurulu kurulmuştur⁸.

24 Ocak 2020: Bilim Kurulu önerisi ile Wuhan uçuşları durdurulmuş, Çin'den ülkemize gelenlere termal kamera ile tarama yapılması gibi önlemler belirlenmiştir. COVID-19 belirtisi gösteren kişilerin karantinaya alınması kararlaştırılmıştır⁹.

04 Şubat 2020: Hastalığın rapor edildiği ülkelerden gelen yolcuların, giriş noktalarında termal kameralarla taranmasına başlanmıştır⁸.

5 Mart 2020: Yurt dışından ülkemize girişi yapan herkesin "14 gün" kuralına dikkat etmesi gerektiğinin altı çizilmeye başlanmıştır. Bu kurala göre; yurt dışından gelen kişilerin, 14

gün boyunca, mümkün olduğunca kendilerini izole etmeleri gerektiği, özellikle riskli grupta olan 65 yaş üzeri ve kronik rahatsızlığı bulunan kişilerle temas etmemeleri gerektiği ifade edilmiştir¹⁰.

11 Mart 2020: Türkiye'deki ilk COVID-19 olgusu tespit edilmiştir⁸.

12 Mart 2020: İlk ve orta dereceli okullar ile üniversitelerde eğitime ara verilmiştir⁸.

12 Mart 2020: Kamu görevlilerinin zorunlu ve ivedi haller dışında yurtdışına çıkışı yasaklanmıştır¹¹.

13 Mart 2020: Kamuya açık alanda yapılacak toplu etkinlikler kısıtlanmıştır⁸.

13 Mart 2020: Bulgaristan COVID-19 tedbirleri kapsamında yük taşıyan TIR'lar haricinde sınırlarını yolcu giriş ve çıkışlarına kapatmıştır. Türkiye'nin 11 Haziran'da karantina uygulamasını kaldırmasına rağmen Bulgaristan hükümeti, COVID-19 salgınının devam ettiği gerekçesiyle uygulamayı 1 Eylül'e kadar sürdürmüştür¹².

16 Mart 2020: Camilerde de cemaatle namaz kılınmasına ara verilmiştir⁸.

20 Mart 2020: Her türlü sanatsal, kültürel ve bilimsel faaliyetler ertelenmiştir. Aynı tarihte bünyesinde göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji ve dahiliye branşlarından en az ikisinde uzman hekimi olan ve üçüncü basamak erişkin yoğun bakım ünitesi bulunan hastanelerin hepsi Sağlık Bakanlığı tarafından pandemi hastaneleri olarak ilan edilmiştir¹³.

21 Mart 2020: COVID-19'un tespitini yapan test merkezi sayısı 73'e yükseltilmiş ve yine bu tarihte 65 yaş üstü ve kronik hastalığı olanlara, sokağa çıkma sınırı getirilmiştir. Kuaför ve güzellik merkezleri geçici olarak kapatılmıştır. Restoranların, sadece paket servis hizmeti vermesine izin verilmiştir⁸.

22 Mart 2020: Kamuda çalışanlar için çalışma saatleri esnetilmiştir⁸.

04 Nisan 2020: Yirmi yaşından genç olanlar için de sokağa çıkma sınırlandırması getirilmiştir⁸.

14 Nisan 2020: Türk Hava Yolları yurtdışı uçuşlarını 20 Mayıs 2020'ye kadar durdurduğunu açıklamıştır¹⁴.

04 Mayıs 2020: Normalleşme kapsamında yedi ilde seyahat sınırlaması kaldırılırken, kuaförlerin ve alışveriş merkezlerinin 11 Mayıs'ta yeniden açılacağı açıklanmıştır⁸.

29 Mayıs 2020: Kamu kurum ve kuruluşlarında normalleşme kapsamında kamu görevlilerinin yurtdışı yasağı ve esnek mesai uygulaması kaldırılmıştır¹⁵.

26 Ağustos 2020: Kamu kurumlarında yönetici inisiyatifinde tekrar esnek mesai uygulamasına geçilebileceği kararlaştırılmıştır¹⁶.

7 Eylül 2020: Seksen bir ilde tüm alanlarda (meskenler hariç) maske takma zorunluluğu getirilmiştir¹⁷.

2 Ekim 2020: Tüm sivil toplum kuruluşları, kamu kuruluşları, kooperatif ve birliklerin düzenlediği etkinlikler 1 Aralık'a kadar ertelenmiştir¹⁸.

COVID-19 pandemisinde hem ülke çapında hem de üniversitemiz özelinde alınan kararlar ile çalışma hayatında önemli değişiklikler olmuştur. Bu süreçte tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı hizmetlerinde ve personel görev dağılımında farklı düzenlemeler yapılarak COVID-19 pandemisiyle ilgili ihtiyaçlar karşılanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarının pandemi sürecindeki deneyimlerinin aktarılması ve ilk yedi aylık sürede SARS-CoV-2 PZR ve anti-SARS-CoV-2 antikor pozitiflik oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın yapılabilmesi için Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınmıştır. Ayrıca çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (TÜTF-BAEK 2021/70, tarih: 21.12.2020). Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak sunuldu ve tüm istatistiksel hesaplamalar için Statistical Package for the Social Sciences (version 21) istatistik programı kullanıldı.

a. Preanalitik Süreç

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarımızda moleküler tanı laboratuvarı bulunmaktadır. Ancak hem biyogüvenlik açısından hem de fiziksel yetersizliği nedeniyle SARS-CoV-2 PZR testlerinin bu laboratuvarında yapılması mümkün olmamıştır. Bunun yerine Biyogüvenlik Düzeyi- 2 (BGD-2) olan tüberküloz laboratuvarı modifiye edilerek kullanılmıştır. 21 Mart 2020 tarihinde "Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Koronavirüs Laboratuvarı" beş teknisyen, üç Tıbbi Mikrobiyoloji asistanı ve

üç öğretim üyesi ile beraber çalışmaya başlamıştır. Tüberküloz testleri bu süreçte Edirne Halk Sağlığı Laboratuvarı'na çalışılmak üzere yönlendirilmiştir. Ayrıca moleküler testler, immünfloresan antikor testleri, parazitoloji testleri ve bakteriyoloji testleri de burada çalışan teknisyenlerin koronavirüs laboratuvarında görevli olmaları sebebiyle 9 Nisan 2020 tarihinde geçici süreyle kapatılmıştır (Tablo 1).

Koronavirüs laboratuvarı üç odadan oluşmaktadır. İlk odada sonuçların girildiği bir bilgisayar ve evraklar bulunmaktadır. İkinci oda PZR cihazının bulunduğu ve kıyafet değişiminin yapıldığı odadır. En içte bulunan odada numuneler açılıp BGD-2 biyogüvenlik kabininde işleme alınmaktadır. Laboratuvar açıldığı tarihten itibaren günlük iki teknisyen ve bir tıbbi mikrobiyoloji asistanıyla birlikte 1 Ekim 2020 tarihine kadar 7 gün/24 saat hizmet vermiştir. Bu durumun artan iş yükünü beraberinde getirmesi sebebiyle tıbbi biyoloji, tıbbi genetik ve Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden PZR tecrübesi olan teknisyenlerin laboratuvarımıza görevlendirilmesi istenmiştir. Nisan ayında koronavirüs laboratuvarı mevcut personele ek olarak görevlendirilen beş personel ve yedekte bekletilen iki tıbbi mikrobiyoloji asistanı ile birlikte hizmet vermeye devam etmiştir. Haziran ayında diğer bölümlerden görevlendirilen üç personel görevlendirme süresi dolması sebebiyle laboratuvarından ayrılmış, yerine tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında görevli iki teknisyen koronavirüs laboratuvarına çalışmaya başlamıştır. Ayrıca bir tıbbi mikrobiyoloji asistanı da bu süreçte göreve başlamış ve koronavirüs laboratuvarında görevlendirilmiştir. Ayrıca başhekimlikle konuşulup hastanemize yeni başlayan teknisyenlerin de tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında göreve başlamaları sağlanmıştır. Ağustos ayında bir, Ekim ayında beş olmak üzere toplam altı teknisyen laboratuvarımızda göreve başlamış olup, bunların beşi koronavirüs laboratuvarında görevlendirilmiştir. 1 Ekim tarihinde numunelerin azalması sebebiyle nöbetlere iki kişi devam edilmiştir. Ekim 2020 itibarı ile koronavirüs laboratuvarı 14 teknisyen, altı tıbbi mikrobiyoloji asistanıyla kesintisiz hizmet vermiştir.

Tablo 1. Laboratuvarların açık-kapalı olma durumunun aylara göre değişimi

Aylar	İş gücü	Bakteriyoloji	Tüberküloz	Parazitoloji	IFA	Moleküler	Mikoloji	Seroloji
Mart	5 teknisyen + 3 asistan	Açık	Açık	Açık	Açık	Kapalı	Açık	Açık
Nisan	5 teknisyen + 5 asistan + 5 görevlendirme	Kapalı	Kapalı	Kapalı	Kapalı	Kapalı	Açık	Açık
Mayıs	5 teknisyen + 5 asistan + 5 görevlendirme	Açık	Açık	Kapalı	Kapalı	Kapalı	Açık	Açık
Haziran	7 teknisyen + 6 asistan + 2 görevlendirme	Açık	Açık	Açık	Kapalı	Kapalı	Açık	Açık
Temmuz	7 teknisyen + 6 asistan + 2 görevlendirme	Açık	Açık	Açık	Kapalı	Kapalı	Açık	Açık
Ağustos	8 teknisyen + 6 asistan + 2 görevlendirme	Açık	Açık	Açık	Kapalı	Açık	Açık	Açık
Eylül	7 teknisyen + 6 asistan + 2 görevlendirme	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık
Ekim	12 teknisyen + 6 asistan + 2 görevlendirme	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık

IFA: İmmünfloresan antikor

Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı COVID-19 rehberi pandeminin ilk yedi ayı içinde beş defa güncellenmiştir. 13 Nisan 2020 tarihinde yayınlanan rehber dışında her güncellemede olası olgu tanımı değişmiştir. Olası olgu tanımının değişimi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olası olgu tanımına uygun kişiler "Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'ne (HBYS)" kaydedilmiş ve e-nabıza bildirilmiştir. HBYS üzerinden COVID-19 tanısı için SARS-CoV-2 PZR istemi yapılmıştır. Uygun şekilde alınan numune uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılmıştır.

Numune Alımı ve Gönderilmesi

Olası veya kesin COVID-19 olgularından solunum yolu örnekleri sağlık personeli tarafından alınmıştır. Test için alınan en yaygın örnek türleri nazofarinks ve orofarinksten alınan kombine sürüntü örnekleri olup birlikte alınmış ve aynı tüp içinde

gönderilmiştir. Pnömonili hastalarda balgam ve brokoalveolar lavaj sıvısı gibi alt solunum yolu sekresyonları da test edilmiştir.

Orofarengeal sürüntü alımı: Ağız içi net olarak görülecek şekilde aydınlatılır. Dil basacağı ile dil aşağı bastırılarak steril eküvyon ile tonsillalardan örnek alınır. Bu işlem sırasında eküvyonun ağız için başka noktalara değdirilmemesine özen gösterilir¹⁹.

Nazofarengeal sürüntü alımı: Esnek, ince saplı bir steril eküvyon ile bir burun deliğinden girilir. Kişinin gözünden yaş gelmesi uygun anatomik bölgede olduğunu gösterir. Birkaç saniye bekledikten sonra döndürülerek çıkarılır. İşlem aynı eküvyonla diğer burun deliğinden tekrarlanır ve uygun taşıma besiyeri içine konur¹⁹.

Numuneleri alan sağlık personeli kişisel koruyucu ekipmanlarını (KKE) giyerek ve enfeksiyondan korunma ve kontrol

Tablo 2. COVID-19 rehberlerindeki olası olgu tanımının ilk 7 ay içindeki değişimi

Ocak 2020	1	Başka bir etiyoloji ile açıklanamayan *SARI ve aşağıdakilerden herhangi birine sahip olan
		a. Semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar Çin'e seyahat öyküsü
		b. COVID-19 enfeksiyonu hastalarının tedavi edildiği birimde görev yapanlar
	2	Solunum yolu hastalığı olan ve aşağıdakilerden herhangi birine sahip olan
		a. Doğrulanmış COVID-19 hastası ile yakın temas
		b. Hastane ilişkili COVID-19 bildirilen bir ülkede sağlık tesisinde bulunmak
21 Şubat 2020		c. Çin'de bulunmuş olmak
		Solunum yolu hastalığı olma ya da SARI varlığı ve son 14 gün içinde aşağıdakilerden herhangi birine sahip olan
		a. Doğrulanmış COVID-19 hastası ile temas
		b. Hastane ilişkili COVID-19 bildirilen bir ülkede sağlık tesisinde bulunmak
		c. Çin, Singapur, İran, Tayland, Japonya, Hong Kong, Güney Kore'de bulunmuş olmak
11 Mart 2020		d. COVID-19 hastalarının tedavi edildiği yerde görev yapmak
	A	Ateş ve akut solunum yolu hastalığı belirtisi olması ve klinik tabloyu başka bir durum ile açıklayamamak ve semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar yurtdışında bulunmak
		B Ateş ve akut solunum yolu hastalığı belirtisi olması ve semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar doğrulanmış COVID-19 ile temas öyküsü
		C Ateş ve ağır akut solunum yolu hastalığı belirtisi olması ve SARI olmak ve klinik tabloyu başka bir durum ile açıklayamamak
25 Mart 2020		A Ateş ve akut solunum yolu hastalığı belirtisi olması ve klinik tabloyu başka bir durum ile açıklayamamak ve semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar yurtdışında bulunmak
		B Ateş ve akut solunum yolu hastalığı belirtisi olması ve semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar doğrulanmış COVID-19 ile temas öyküsü
		C Ateş ve ağır akut solunum yolu hastalığı belirtisi olması ve SARI olmak ve klinik tabloyu başka bir durum ile açıklayamamak
		D Ani başlangıçlı ateş ile birlikte öksürük veya nefes darlığı olması ve burun akıntısı olmaması
29 Haziran 2020		A Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, tat ve koku alma kaybı veya ishal ve klinik tabloyu başka bir durum ile açıklayamamak ve semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar yurtdışında bulunmak
		B Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, tat ve koku alma kaybı veya ishal ve semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar doğrulanmış COVID-19 ile temas öyküsü
		C Ateş ve ağır akut solunum yolu hastalığı belirtisi olması ve SARI olmak ve klinik tabloyu başka bir durum ile açıklayamamak
		D Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, tat ve koku alma kaybı veya ishal gibi semptomların ikisinin olması ve başka bir durum ile açıklayamamak gibi semptomların ikisinin olması ve başka bir durum ile açıklayamamak

*SARI: Son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği.

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

prosedürlerine uyararak hastalardan numune almıştır. Alınan tüm numuneler üçlü taşıma sistemi ile laboratuvara ulaştırılmıştır. Numunelerin doğru etiketlendiğinden, istem formlarının doğru bir şekilde doldurulduğundan ve klinik bilgilerin sağlandığından emin olunmuştur. Numune gönderilmeden önce laboratuvara bilgi verilmiştir.

Alınan numuneler laboratuvara gelmeden önce barkod bilgileri (hasta adı-soyadı, doğum tarihi, vb.), ziyaret ettiği riskli bölgenin adı ve gerekli diğer bilgiler (hastane adı, doktorun adı, vb.) ile birlikte numunenin alındığı anatomik bölge ve lokasyon, tarih ve saat ve klinik semptomlar gibi diğer bilgiler İl Sağlık Müdürlüğü tarafından HBYS sistemine kaydedilmiştir. Bu kayıt işleminden sonra SARS-CoV-2 PZR test istemi barkodu çıkarılarak ilgili numuneler ile birlikte laboratuvarımıza gönderilmiştir. Üçlü taşıma kabı numunelerin laboratuvara teslim edilmesi aşamasında açılmadığı için barkodlar bu aşamada kontrol edilememiştir. Numuneler üçüncü odada Biyogüvenlik kabininde açılmış ve gerektiğinde reddedilmiştir.

Analitik Süreç

Sağlık Bakanlığı'nın 19 Mart 2020 tarihinde "COVID-19 Yetkilendirilmiş Tanı Laboratuvarı (Grup 1)" olarak ilan etmesinden sonra Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ illerinin tüm numuneleri laboratuvarımıza SARS-CoV-2 PZR testi çalışması için yönlendirilmiştir²⁰. Nisan ayının başında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi bünyesinde SARS-CoV-2 PZR testi çalışmaya başlandığı için bu tarihten itibaren Edirne ve Kırklareli'nden gelen numunelerle çalışmaya devam edilmiştir. 21 Mart 2020 tarihinde tüberküloz laboratuvarını kullanarak çalışılan SARS-CoV-2 PZR testleri 27 Nisan 2020 tarihinde ayrı bir laboratuvar tahsis edilmesiyle yeni yerinde çalışmaya devam edilmiştir. Bu koronavirüs laboratuvarı da önceki laboratuvar gibi üç odalıdır. Koronavirüs laboratuvarının açılmasıyla 13 Mayıs 2020 tarihinde tüberküloz testleri tüberküloz laboratuvarında çalışmaya başlanmıştır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV-2 PZR testi ilk çalışmaya başlandığında laboratuvarında bulunan tek PZR cihazı olan Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazıyla çalışılmıştır. 7 Ağustos 2020 tarihine kadar tek cihazla devam edilmiştir. Bu tarihte laboratuvarımıza iki adet Rotor Gene Q (Qiagen, Hilden, Almanya) cihazı alınmıştır. Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazı ise daha önce olduğu gibi HBV-DNA, HCV-RNA gibi moleküler testlerin çalışması için moleküler tanı laboratuvarına gönderilmiştir. Moleküler tanı laboratuvarında bulunan tek PZR cihazının tekrar yerine gelmesiyle kapalı olan moleküler test istemleri tekrar açılmış ve numune kabulüne başlanmıştır.

İlk altı ay biospeedy (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kiti ile çalışılırken, altıncı aydan sonra biospeedy (Bioeksen, İstanbul, Türkiye), diagnovital (RTA Laboratuvarları, İstanbul, Türkiye) ve coronex (DS Bio and Nano Technology, Ankara, Türkiye) kitleri ile dönüşümlü çalışılmıştır. Her bir kit ile çalışılırken üretici firma önerilerine uyulmuştur. Diagnovital (RTA Laboratuvarları, İstanbul, Türkiye) ve coronex (DS Bio and Nano Technology, Ankara, Türkiye) isimli kitler ORF1ab ve N gen bölgesine bakmakta iken biospeedy kitleri RdRp (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) gen bölgesini hedeflemektedir.

Serolojik Testler

COVID-19'a yakalananlarda antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) oluşması için biraz zaman gerekmektedir. İlk antikor yanıtı (IgM) beş günden sonra başlamakla birlikte hastaların çoğunda antikor pozitifliğinin saptanabilir düzeye gelmesi belirtilerin başlamasından 10-13 gün sonra gerçekleşmektedir²¹. Tespit edilen antikorların bağışıklık sağlayıp sağlamadığı ve ne kadar süreyle tespit edilebileceği (IgG) bugün için kesin belli değildir. Serolojik cevabı belirlemek için, ELISA testi halihazırda kullanılmaktadır. Laboratuvarımızda ELISA testleri roche cobas e 601 cihazında roche elecsys kitiyle yapılmaktadır.

Biyogüvenlik

Standart PZR yöntemi kullanılarak yapılan moleküler testlerde mikroorganizmaların inaktivasyonunun bir biyogüvenlik kabininde yapılması önerilmektedir. Laboratuvar biyogüvenliği ile ilgili ulusal yönergeler de her zaman takip edilmelidir. SARS-CoV-2 içerebilecek klinik örneklerin test edilmesi, ilgili teknik ve güvenlik prosedürleri konusunda eğitimli personel tarafından uygun şekilde donatılmış laboratuvarlarda yapılmalıdır. Ancak virüsü hücre kültüründe üretme ya da nötralizasyon testleri yapılacaksa minimumda BSL-3 tesisleri gerekmektedir²².

Laboratuvar ilk açıldığı tarihten 26 Haziran 2020 tarihine kadar çıkan sonuçlar birinci odada bulunan bilgisayarda laboratuvar bilgi yönetim sistemine (LBYS) tek tek girilmiştir. Sonuçların girilmesi için önce numuneler dış kurum taleplerinden laboratuvara sevk edilmiştir. Sevk edilen numuneler laboratuvarında "bekleyen numuneler" kısmına aktarılmıştır. Reddedilecek numuneler bu sayfada reddedilmiştir. Çalışmaya alınan numuneler kabul edilmiş ve "onaysızlar" sayfasına aktarılmıştır. Cihazda yapılan değerlendirmelere göre numunenin sonucu bu sayfada sisteme girilmiştir. Tüm hastaların sonuçları laboratuvar defterine kaydedilmiştir.

c. Postanalitik Süreç

Haziran ayında LBYS sisteminde yapılan revizyonlarla birlikte "çalışma listesi" bilgisayarda oluşturulmaya başlanmıştır. Gelen numuneler üçüncü odada açıldığında, numunelerin

barkodları orada bulunan bilgisayarda barkod okuyucu tarafından okutulup "çalışma listesi" oluşturulmuştur. Bu şekilde numunelerin sistemde direkt olarak onaysızlara düşmesi sağlanmıştır. Böylece LBYS'de "çalışma listesi" kaydedilebilmiş ve bu listelerin çıktıları alınarak defter kaydı yerine bu bilgisayar çıktılarının arşivi tutulmaya başlanmıştır. Yine bu tarihte yapılan revizyonlarla birlikte sonuçların girilmesinde toplu işlemlerin yapılabilmesi olanaklı hale gelmiştir. Pozitifler karışıklık olmaması adına tek tek girildikten sonra negatiflerin kontrollü bir şekilde toplu girişi sağlanmıştır. Gün sonunda çalışma listeleri çıkarılmış ve laboratuvar dosyasına eklenmiştir. Pozitif çıkan numuneler filyasyon ekiplerine telefonla aranarak bildirilmiştir.

Postanalitik süreçte çalışılmış numuneler tehlikeli atık olarak kabul edilmiş ve BSL-2 güvenlik önlemlerine uyularak imha edilmiştir. Üçüncü odada çalışan laboratuvar personeli çalışmasını bitirdikten sonra ikinci odaya geçerek tek kullanımlık KKE'lerini çıkararak atık kutusuna atmıştır. Tüm örnekler sonuçlandırdıktan sonra üniversitemizden gelen testlerin sonuçları sistemde panik değer olarak işaretlenmiştir. Bu hastaların doktorları telefon ile aranmış ve sözel olarak da bilgi verilmiştir.

Laboratuvardaki iş gücünün değişimini ortaya koyabilmek için bakteriyoloji laboratuvarına gelen örnek sayısı retrospektif olarak taranmış ve bir önceki yılın aynı ayına ait örnek sayısı ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Pandeminin ilk yedi ayında koronavirüs laboratuvarına gelen toplam numune sayısı 74.943'tür. Bunların 73.773'ü SARS-CoV-2 PZR testi, 1.170'i anti-SARS-CoV-2 antikor testidir. Laboratuvarımıza gelen SARS-CoV-2 PZR test sonuçlarının aylara göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. Pozitiflik oranının birinci ayın sonunda hızla düştüğü, altıncı ve yedinci aylarda tekrar yükselmeye başladığı görülmektedir. Anti-SARS-CoV-2 antikor testlerinde ise %1,9 oranında pozitiflik görülmüştür.

Reddedilen SARS-CoV-2 PZR test istemleri Tablo 4'te gösterilmiştir. En yüksek oranların ilk aylarda olduğu, sonraki aylarda ise bu oranın düştüğü görülmektedir.

Bakteriyoloji laboratuvarına gelen numune oranlarının aylar içindeki değişimi bir önceki sene ile kıyaslandığında pandeminin özellikle ilk dört ayında oldukça düşük olduğu görülmektedir (Tablo 5).

TARTIŞMA

2020 yılında hem Türkiye'de hem de dünyada COVID-19 pandemisi en önemli gündem maddesi olmuştur. Pandemi gibi olağanüstü durumlarda hem yerel hem de global olarak alınacak kesin çizgilerle belirlenmiş kurallar ile toplum yönlendirilmelidir. Pandemi yönetimi Sağlık Bakanlığı kontrolünde şeffaf biçimde yürütülmelidir. Pandeminin zaman çizelgesine bizim bölgesel verilerimiz ışığında baktığımızda insanların birbirleri ile temas

Tablo 3. SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu test sonuçları

İl	Tarih	PZR (-) (n)	PZR (+) (n)	PZR (+) (%)	Toplam (n)
Edirne	21 Mart-21 Nisan	2482	311	11,1	2793
	21 Nisan-21 Mayıs	4062	65	1,6	4127
	21 Mayıs-21 Haziran	6866	31	0,4	6897
	21 Haziran-21 Temmuz	7289	96	1,3	7385
	21 Temmuz-21 Ağustos	19898	219	1,1	20117
	21 Ağustos-21 Eylül	6624	221	3,2	6845
	21 Eylül-21 Ekim	4205	217	4,9	4422
Toplam Edirne		51426	1160	2,2	52586
Kırklareli	21 Mart-21 Nisan	1945	207	9,6	2152
	21 Nisan-21 Mayıs	4364	49	1,1	4413
	21 Mayıs-21 Haziran	3071	35	1,1	3106
	21 Haziran-21 Temmuz	2944	28	0,9	2972
	21 Temmuz-21 Ağustos	481	3	0,6	484
	21 Ağustos-21 Eylül	3484	146	4,0	3630
	21 Eylül-21 Ekim	3602	239	6,2	3841
Toplam Kırklareli		19891	707	3,4	20598
Tekirdağ	10 gün	496	93	15,8	589
Genel toplam		71813	1960	2,7	73773

SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Tablo 4. Reddedilen SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu test sonuçları

Tarih	Reddedilen (n)	Reddedilen (%)	Toplam numune (n)
21 Mart-21 Nisan	172	3,1	5534
21 Nisan-21 Mayıs	396	4,6	8540
21 Mayıs-21 Haziran	228	2,3	10003
21 Haziran-21 Temmuz	56	0,5	10357
21 Temmuz-21 Ağustos	61	0,3	20601
21 Ağustos-21 Eylül	2	0,0	10475
21 Eylül-21 Ekim	0	0,0	8263
Toplam	915	1,2	73773

SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2

Tablo 5. Bakteriyoloji numune sayılarının bir önceki seneye göre değişimi

	2019	2020	Fark (%)
Mart	3677	1276	65,3
Nisan	3770	375	90,1
Mayıs	3141	1059	66,3
Haziran	2438	1646	32,5
Temmuz	2152	1950	9,4
Ağustos	1878	2202	-17,3
Eylül	2034	2033	0,0
Ekim	2057	2092	-1,7
Toplam	21147	12633	40,3

etmesini önlemek için alınan tedbirlerin ardından pozitiflik oranlarının hızla düştüğü görülmektedir. Pozitiflik oranının pandeminin altıncı ve yedinci aylarında tekrar yükselmesi de yine tedbirlerin gevşetildiği döneme denk gelmektedir. COVID-19 pandemisinin büyüklüğü düşünüldüğünde ve ne kadar süre daha devam edeceği bilinmediği için tedbirlerin gevşetilmemesi gerektiği kanaatindeyiz.

Alt solunum yolu örneklerinden PZR testi çalışmak boğaz ya da burun sürüntü örneğinden PZR testi çalışmaktan daha duyarlı bir yöntemdir⁶. Ancak her ortamda ve herkesten alt solunum yolu örneği almak pratikte çok uygulanabilir değildir. Bu nedenle Türkiye'de kombine burun-boğaz sürüntü örneği en çok kullanılan yöntem olmuştur. Bu yöntem ile numune sürüntü çubuğu ile alınarak ve viral transport besiyeri içine konularak laboratuvara ulaştırılmaktadır. Ancak sürüntü çubuğu viral transport besiyerinin içine konulurken işaretli yerden kesilmesi gerekmektedir. Sahada birçok farklı branştan doktorun numune aldığı düşünüldüğünde bu noktada hata yapılmasını normal karşılamaktayız. Uygun yerden kesilmeden gelen sürüntü çubukları laboratuvarında numunenin saçılmasına neden olabileceğinden, bu numuneler ilgili doktora geri bildirim yapılarak reddedilmiştir. Numunenin akması, viral transport besiyerinin kırılması ve uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılmayan numuneler de diğer ret sebepleri arasındadır.

Reddedilen numunelerin aylar içindeki değişimine bakıldığında geri bildirim yapılması ve laboratuvar ile klinisyen arasındaki iletişimin güçlü olması sayesinde bu oranların oldukça düştüğü görülmektedir.

Koronavirüs laboratuvarının yürütülmesinde tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarının büyük emekleri vardır. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan teknisyenler, asistanlar ve öğretim üyeleri bu dönemde hem koronavirüs laboratuvarının yürütülmesini hem de bakteriyoloji, viroloji, mikoloji, seroloji gibi diğer mikrobiyoloji testlerinin çalışmasını sağlamıştır. Kısıtlı iş gücü ile en verimli şekilde çalışmak için laboratuvar içinde rotasyonlar yapılmıştır. Pandeminin ilk aylarında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı dışından destek alınsa da sonraki aylarda hastanemize tayin olan yeni teknisyenlerin tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında başlaması ile bu görevlendirmeler sonlandırılmıştır. Bu yedi aylık süreç içerisinde hastanemizde de önemli değişiklikler olmuştur. Diğer anabilim dallarının da bazı servislerin kapatılması, bazılarının küçülmeye gitmesi, acil ameliyathane dışında ameliyat yapılmaması gibi kendi içlerinde birtakım uygulamaları olmuştur. Pandemi servisleri ve yoğun bakımları açılmış sadece COVID-19 hastalarına hizmet vermeye başlamıştır. Hastanede yapılan bu değişiklikler tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gelen örnek sayısında bir önceki yılın aynı ayları ile kıyaslandığında önemli farklılıklar

oluşturmuştur. Ayrıca tüm bu değişiklikler ile hastanenin ihtiyaçları değişmiş ve tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı bu ihtiyaca laboratuvar içinde yapılan rotasyonlar ve değişiklikler ile cevap vermiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı çalıştığı testler göz önüne alındığında riskli bir birimdir ve biyogüvenlik önlemleri her zaman ön planda tutulmaktadır. Ayrıca hem ülke genelinde hem de hastane bazında alınan önlemlerin bir Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda iş akışını nasıl değiştirdiği ile ilgili deneyimlerin diğer laboratuvar çalışanlarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ayrıca çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (TÜTF-BAEK 2021/70, tarih: 21.12.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.D., Ş.G., B.K., Dizayn: İ.D., Ş.G., B.K., Veri Toplama veya İşleme: İ.D., Ş.G., B.K., Analiz veya Yorumlama: İ.D., Ş.G., B.K., Literatür Arama: İ.D., Ş.G., B.K., Yazan: İ.D., Ş.G., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü. WHO, Novel coronavirus – China. Erişim tarihi: 19 Ocak 2020. Erişim adresi: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44.
3. Dünya Sağlık Örgütü. Timeline: WHO's COVID-19 response. Erişim tarihi: 8 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#/>
4. Anadolu Ajansı Arşivi. Türkiye'nin koronavirüsle mücadele politikasına 'Bilim Kurulu' yön veriyor. Erişim tarihi: 1 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiyenin-koronavirusle-mucadele-politikasina-bilim-kurulu-yon-veriyor/1777215>
5. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Erişim tarihi: 27 Temmuz 2020. Erişim adresi: <https://talk.ictvonline.org/>
6. Dünya Sağlık Örgütü. Diagnostic testing for SARS-CoV-2, Interim guidance. Erişim tarihi: 11 September 2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
7. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71:778-85.
8. Türkiye Bilimler Akademisi. COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu, Haziran 2020. Erişim tarihi: 15 Mayıs 2021. Erişim adresi: <http://www.tuba.gov.tr/files/images/2020/kovidraporu/T%C3%9CBA%20Covid-19%20Raporu%206.%20G%C3%BCncelleme.pdf>
9. Daily Sabah. China virus sends shockwaves across travel sector, including in Turkey. Erişim tarihi: 17 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.dailysabah.com/tourism/2020/01/28/china-virus-sends-shockwaves-across-travel-sector-including-in-turkey>
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. Yurt Dışından Dönen Vatandaşlarımızın 14 Gün Kuralına Uymasını Rica Ediyoruz. Erişim tarihi: 23 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.saglik.gov.tr/TR,64307/yurt-disindan-donen-vatandaslarimizin-14-gun-kuralina-uymasini-rica-ediyoruz.html>
11. Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı. Cumhurbaşkanlığı Sözcüsü Kalın: "Korona Virüs'le mücadele sürecini, el birliğiyle rehavete ve panige kapılmadan atlatma kabiliyetine sahibiz". Erişim tarihi: 11 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/117021/cumhurbaskanligi-sozcusu-kalin-korona-virus-le-mucadele-surecini-el-birligiyle-rehavete-ve-panige-kapilmadan-atlatma-kabiliyetine-sahibiz>
12. CNN TÜRK Haber. Son dakika. Bulgaristan karantınayı kaldırdı, Kapikule Sınır Kapısı'ndan girişler başladı. Erişim tarihi: 17 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.cnntrk.com/turkiye/son-dakika-bulgaristan-karantınayı-kaldirdi-kapikule-sinir-kapisindan-girisler-basladi>
13. NTV Haber. Sağlık Bakanlığı'ndan Corona virüs genelgesi (Salgın-Pandemi hastaneler belirlendi). Erişim tarihi: 15 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.ntv.com.tr/saglik/saglik-bakanligindan-corona-virus-genelgesi-salgın-pandemi-hastaneler-belirlendi,EpiQVq3c06DvBIAnx9kag>
14. Anadolu Ajansı. THY tüm dış hat uçuşlarını 20 Mayıs'a kadar durdurdu. Erişim tarihi: 1 Haziran, 2021. Erişim adresi: <https://www.aa.com.tr/tr/turkiye/thy-tum-dis-hat-ucuslarini-20-mayisa-kadar-durdurdu/1804138>
15. T.C. Resmi Gazete. COVID-19 Kapsamında Kamu Kurum ve Kuruluşlarında Normalleşme ve Alınacak Tedbirler ile İlgili 2020/8 Sayılı Cumhurbaşkanlığı Genelgesi. Erişim tarihi: 1 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/fihrist?tarikh=2020-05-29&tmukerrer=1>
16. T.C. Resmi Gazete. COVID-19 Kapsamında Kamu Çalışanlarına Yönelik Tedbirler ile İlgili 2020/11 Sayılı Cumhurbaşkanlığı Genelgesi. Erişim tarihi: 1 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/08/20200826-5.pdf>
17. T.C. İçişleri Bakanlığı. 81 İl Valiliği'ne Koronavirüs Tedbirleri Konulu Ek Genelge Gönderildi. Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.icisleri.gov.tr/81-il-valiligine-koronavirus-tedbirleri-konulu-ek-genelge-gonderildi-08-09-20>
18. NTV Haber. İçişleri Bakanlığı'ndan yeni genelge: Etkinliklere 1 Aralık'a kadar erteleme. Erişim tarihi: 25 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.ntv.com.tr/turkiye/icisleri-bakanligindan-yeni-genelge-etkinliklere-1-aralika-kadar-erteleme,Q4OcYvGiREeRHHeZntLqQ>
19. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Erişim tarihi: 4 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyojivetanipdf.pdf>
20. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Yetkilendirilmiş Tanı Laboratuvarları Listesi. Erişim tarihi: 22 Ekim 2020. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-68720/covid-19-yetkilendirilmis-tani-laboratuvarlari-listesi.html>
21. Muench P, Jochum S, Wenderoth V, Ofenloch-Haehnle B, Hombach M, Strobl M, et al. Development and validation of the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 immunoassay as a highly specific tool for determining past exposure to SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e01694-20.
22. Dünya Sağlık Örgütü. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus, Interim guidance, 13 May 2020. Erişim tarihi: 25 Ekim 2020. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332076/WHO-WPE-GIH-2020.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>