

Pandemide Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Laboratuvar ve Yönetimi

Laboratory and Its Management in Primary Care in Pandemic

Öz

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinden tüm dünyaya yayılan ve temel olarak alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile seyreden Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) hızlıca pandemi kategorisine ilerlemiştir. Pandemi döneminde kaynakların tasarruflu kullanılması, hızlı tanı kitlerinin geliştirilmesi sağlık hizmet sunumunun sürdürülebilirliği için oldukça önem arz etmektedir. Biz de bu derlememizde, birinci basamak sağlık hizmeti sunumunda sahip olduğumuz laboratuvar tetkiklerinin Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)'na tanı konulmasında rolünü ve yönetimini gözden geçirdik.

Abstract

In December 2019, Coronavirus Disease (COVID-19) rapidly spread into the pandemic category, which spread from Wuhan, China's Hubei Province to the whole world and progressed mainly with symptoms of lower respiratory tract infection. The efficient use of resources and the development of rapid diagnostic kits during the pandemic period are very important for the sustainability of healthcare provision. In this review, we investigated the role and management of laboratory tests we have in the delivery of primary health care in diagnosing Coronary Virus Disease (COVID-19).

Pandemi Tanımı

İnsanlık tarihine bakıldığında enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması ve beklenen yaşam süresinin uzaması, cerrahi girişimlerde asepsi, antisepsi yöntemlerinin gelişmesi ile benzer dönemde görülür. Yeni patojen mikroorganizmaların ortaya çıkışı, var olan patojenlerin ilaçlara direnç geliştirmesi, hızla artan ve yaşlanan nüfus, göç ve seyahatin artması gibi nedenler ile enfeksiyon hastalıkları hala dünyada mortalite nedenlerinin üçte birinden sorumludur (1).

Epidemi; bir hastalığın belirli bir coğrafyada, aynı mevsimde ve belirli bir toplulukta artan sıklıkta görülmesidir. Epideminin doğru tespiti için hastalığın önceki yıllarda doğru bir şekilde tespit edilip kayıt altına alınmış olması gerekir (2). Epidemiler başka kıtalarda görülmeye başladığında pandemi adını alırlar. Salgının geniş bir coğrafî yayılım göstermesi, uzun bir zaman aralığında ortaya çıkması, ilk defa görülen patojen ile olan salgın, çok sayıda mikroorganizmanın aynı anda sebep olduğu ve alışılma-

Dr. Ebru Esra YALÇIN¹
Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN²
Dr. Yusuf Çetin DOĞANER²

¹ Aşağı Eğlence Aile Sağlığı Merkezi
0617154 Nolu Birim, Etlik, Ankara
² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Ankara

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Aşağı Eğlence Aile Sağlığı Merkezi
0617154 Nolu Birim, Etlik, Ankara

Tel/phone: +90 507 2487493
E-mail: e.e.ozobut@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Pandemi, Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri, Laboratuvar

Keywords:

Pandemia, Primary Health Care Services, Laboratory

Geliş Tarihi - Received
25/03/2020
Kabul Tarihi - Accepted
21/04/2020

dık bulaş yollarının görüldüğü salgınlarda etkeni belirlemek ve kontrol altına almak kolay olmayabilir (2).

Birinci basamak hekimliği hizmet sunumu sırasında kendini sınırlayan enfeksiyonlar günlük pratiğin önemli bir kısmını oluşturmaktadır, ancak hayatı tehdit eden durumlar ve salgın hastalıklar yönünden daima tetikte olunmalıdır (1).

Koronavirüs Hastalığının Tarihçesi

Klinik bir enfeksiyon hastalığının gelişebilmesi için söz konusu patojen için gerekli bir enfeksiyon kaynağına (rezervuar), temas, damlacık ya da damlacık çekirdeğine, böcek ya da kemirgenler gibi vektörlere ve duyarlı bir konakçıya ihtiyaç vardır (2).

Geçmişe bakıldığında koronavirüs hastalığı ilk kez 1965 yılında soğuk algınlığı nedeni ile takip edilen bir öğrencide tespit edilmiş ve mikroskopik incelemelerde virüs yüzündeki çıkıntılar taca benzetildiği için korona virüsü ismini almıştır (3). Bu virüsün tavuklarda bronşite, farelerde hepatite neden olan virüsle benzer parçacıklar içerdiği tespit edilmiştir. Bu virüs ailesinin tamamına yüzey partikülleri nedeni ile coronoviridea ailesi denilmiştir (3). Koronavirüsler orta büyüklükte zarflı RNA virüsleridir ve zoonotik etkenler olarak kabul edilirler (4).

Devam eden çalışmalar sırasında koronavirüslerin ılıman iklimlerde kış ve ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü ve insanlarda soğuk algınlığının %15'inden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Pek çok hayvanda (fareler, tavuklar, hindiler, buzağular, köpekler, kediler, tavşanlar) hastalığa neden olabilen koronavirüs türleri tanımlanmıştır (3).

Koronavirüslerin neden olduğu ilk salgın 2002-2003 yılları arasında 774 insanın ölümüne neden olmuştur. İlk vaka, 16 Kasım 2002 tarihinde Çin'de görülmüştür. 2002 yılında başlayan bu salgında koronavirüs enfeksiyonuna bağlı olarak ağır akut solunum yetmezliği sendromu gelişimi hastalığın ağır seyretmesine yol açmıştır. Bu dönemde tespit edilen koronavirüs alt tipi SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome) olarak isimlendirilmiştir. SARS-CoV'un kaynağı tam olarak tespit edilememekle birlikte virüs porsuk, yılan, yarasa, maymundan da izole edilmiştir ve misk kedilerinden insanlara bulaştığı düşünülmektedir (5). İlk salgın döneminde son bildirilen vaka, 13 Temmuz 2003 tarihinde görülmüştür.

2012 yılında görülen ikinci koronavirüs hastalığı salgınında 2500'den fazla vaka ve 860 ölüm bildirilmiştir. Hastalığın develerden insanlara bulaştığı düşünülmektedir. Ağırlıklı olarak solunum sistemini etkileyen bu koronavirüs ise MERS-CoV (middle east respiratory syndrome) olarak isimlendirilmiştir (5, 6).

22.04.2020 tarihi itibarıyla dünya genelinde 2.471.136 vaka ve 169.006 ölüm tespit edilen Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) pandemisinin ilk vakası Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde tespit edilmiştir. Antarktika dışında tüm kıtalarda vaka tespit edilmiştir. İlk olarak 2019-nCoV (novel coronavirus) olarak isimlendirilen virüs, güncel olarak SARS-CoV-2 olarak anılmaktadır. Hastalık; %80 hafif, %14-15 ağır, %5 kritik seyretmektedir ve ölüm oranı

yaklaşık %2,3 olarak belirtilmiştir (7). Hastalığın ciddiyeti diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer ve böbrek hastalıkları, kanser, immun sistem fonksiyonlarını bozan durumlar, kardiyovasküler hastalıklar, sigara kullanımı ve morbid obezite varlığında artmaktadır (8-10). SARS-CoV-2 hastalığı erişkinlerde genellikle solunum yolu enfeksiyonları belirtileri ile seyrederken, çocuklarda daha farklı belirtilere neden olabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Koronavirüs hastalığı (COVID-19) belirtileri ve görülme oranlarının dağılımı (11-15)

Belirtiler	Görülme oranları (%)
Ateş	83-99
Öksürük	59-82
Yorgunluk	44-70
İştahsızlık	40-84
Nefes darlığı	31-40
Balgam	28-33
Miyalji	11-35
Anosmi, baş ağrısı, kusma ve ishal	Değişen oranlarda

Virüse maruz kalmadan sonra 2 gün ile 2 hafta arasında belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Bulaştırıcılık en fazla belirtilerin olduğu dönemde damlacık ve temas yolu ile gerçekleşir (11).

Hastalığın başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilmesi için birinci basamakta hastalık kontrol planları oluşturularak tüm hekim, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi sağlanmalıdır. Sağlık çalışanlarının yeterli kişisel korucu ekipman kullanımının sağlanması, tıbbi ve bulaşıcı atıkların doğru imhası ve depolanması, günlük pratikte kullanılan araç-gereçlerin dezenfeksiyonu, poliklinik odası ve bekleme alanlarındaki yatay yüzeylerin (masa, sandalye, vb.) düzenli temizliğinin sağlanması enfeksiyon hastalıklarının yayılmasını önlemede hayati derecede önemlidir (2).

Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Laboratuvar Yönetimi

Aile hekimleri, tıbbi bakım için ilk temas noktasıdır. Hastaların evlerine yakın yerlerde sürekli hizmet alması, ikinci ve üçüncü basamağa sevklerin gerektiğinde yapılması ve koruyucu sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde yürütülmesi için birinci basamak sağlık hizmetlerinin etkili kullanımı önemlidir (12). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde yapılabilen temel laboratuvar testleri ile pek çok tıbbi durumun tanısı mümkündür (13).

Laboratuvar testleri; birinci basamak hekimliğinde temel olarak,

- Tıbbi ve yasal konularda hasta ve hekimi korumak (14)
- Öykü ve fizik muayeneye yardımcı olmak (1)
- Belirti göstermeyen, ancak belirli bir hastalık için yüksek riskli bireyleri tespit etmek (14)

- Tanı koymak ve hastalığın takibini yapmak amacı ile kullanılır (1).
- Tedaviye yanıtı kontrol etmek ve tarama amacıyla istenebilir (1).

İdeal bir laboratuvar testi; maliyet etkin, duyarlılık (sensitivite) ve özgüllüğü (spesifite) yüksek, toplum tarafından kabul edilebilir olmalı ve hızlı sonuç alınabilmelidir (14).

Bir laboratuvar testi istendiğinde çeşitli soruların yanıtları göz önünde bulundurulmalıdır. Test sonucuna göre yapılacak işlemler, negatif veya pozitif sonuca bağlı yarar ve zararlar dikkatlice incelenmelidir (1). Gereksiz ve hatalı tetkik istendiğinde; tanı ve tedavide aksaklıklar, girişimsel tanı ve tedavi işlemlerinde artış, sağlık sisteminde ekonomik kayıp, hasta ve hekim için zaman kaybı oluşabilir (12).

Aile hekimleri, kısıtlı olan toplumsal kaynakların kullanımında yönetici konumundadır. İlk başvuru hekimi olarak hastaneye yatışları, tanısal tetkiklerin kullanımını, reçeteleri ve diğer uzmanlık alanlarına sevkleri kontrol edebilirler. Var olan kaynakların toplum yararına kullanımı, sağlık harcamalarının dengeli dağılımı için kaynakların yönetimi aile hekimlerinin sorumluluğundadır (12).

Ülkemizde ilk vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülen koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi sırasında birinci basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda yapılabilen tanı koymaya yardımcı testler tam kan sayımı, C-reaktif protein, ferritin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz tetkikleridir. Bu testlerin koronavirüs hastalığı (COVID-19) sırasındaki prediktif değerleri değişkendir ve tanı konulmuş, tedavi izlemi yapılan hastalarda da kullanılmaktadır (Tablo 2).

Yapılan araştırmalarda koronavirüs hastalığı (COVID-19)'nda saptanan laboratuvar değerleri Tablo 3'de verilmiştir (27). Koronavirüs hastalığı (COVID-19) için laboratuvar bulguları genellikle non-spesifiktir ve çoğu durumda koronavirüs hastalığı (COVID-19) tanısı konulmasında rutin laboratuvar testleri çok yararlı olmamaktadır.

Sağ kalım açısından incelendiğinde ise koronavirüs hastalığı (COVID-19) nedeniyle tedaviden fayda göremeyen hastalarda fayda görenlere göre toplam beyaz küre sayısı, total bilirubin, kreatin kinaz ve ferritin düzeylerinin daha fazla arttığı, lenfosit ve trombosit sayısının anlamlı olarak azaldığı gözlemlenmiştir (28).

Tanıda temel test gerçek-zamanlı (real-time) PCR (polymerase chain reaction) kullanımındadır (15). Birinci basamak

Tablo 2. Koronavirüs hastalığı (COVID-19)'nda laboratuvar tetkikleri

Tam kan sayımı	Genel hatları ile tam kan sayımı viral enfeksiyonlar ile uyumludur. Hastanede yatan olguların %70,3-83'ünde 2/3'ünde lenfosit sayısında azalma görülmekle birlikte lenfositoz da görülebilir. Lenfopeni varlığı artmış mortalite ile birliktedir. Lenfopeniye, lenfositlerin periferik kandan akciğerlere translokasyonunun olduğu düşünülmektedir (4, 15-18). Toplam beyaz küre ve nötrofil sayısı genellikle normaldir, ancak yoğun bakım ünitesinde yatışı olan pozitif vakalarda yoğun bakım ihtiyacı olmayan göre anlamlı yükseklik saptanmıştır (17). Nötrofili görülebilir (19). Olguların yaklaşık yarısında eozinofil sayısında azalma tespit edilebilir (11). Hafif trombositopeni görülebilir, trombosit sayısı nadiren 100.000 altına düşer(20).
Akut faz reaktanları	CRP ve ferritin artışının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akut faz reaktanları henüz patojene spesifik antikor gelişimi olmadığı dönemde viral replikasyonun sınırlanması ve kontakta yayılımın yavaşlatılmasında rol oynarlar. C-Reaktif Protein (CRP) C-Reaktif Protein artışı bakteriyel enfeksiyonlardaki kadar fazla değildir. Tekrarlayan CRP ölçümleri gelişen akut faz yanıtını değerlendirmede önemlidir (21). Viral enfeksiyonlar sırasında CRP düzeylerinin düşük seyretmesi antiviral tedavi etkinliğini de göstermektedir (22).
	Ferritin Bakteriyel enfeksiyonlardan daha düşük seviyede artış görülür. Enfeksiyon başlangıcından itibaren yüksek seyreden ferritin düzeyleri (>500 ng/mL) kötü prognozun bir göstergesidir (23-25).
Rutin Biyokimyasal Testler	Karaciğer fonksiyon testleri (özellikle AST, ALT, ALP) Hastaların %37'sinde AST artışı görülmüştür. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluklar çoğunlukla geri dönüşlüdür (16-18). Total bilirubin Yoğun bakım yatışı olan olgularda daha yüksektir (17). Kreatin Kinaz (CK) Yüksek CK seviyeleri ile mortalite arasında ilişki vardır (17). Laktat Dehidrogenaz (LDH) Olguların %39,9'unda seviyesi artmıştır (17, 26). D-Dimer Seviyede artış mortalite ile ilişkilidir.

Tablo 3. Yapılan araştırmalara göre koronavirüs hastalığı (COVID-19)'nda saptanan laboratuvar değerlerinin dağılımı

	Guan ve ark NEJM	Shi ve ark Lancet	Chen ve ark Lancet	Huang ve ark Lancet	Xu ve ark BMJ
WBC sayısı (x103/ μ L)	4,7(3,5-6)	7,8(2,5)	7,5(4)	6,2(4-10,5)	4,7(3,5-5,8)
Platalet sayısı (x103/ μ L)	168(132-207)	213(100)	214(79)	164(132-263)	176(136-215)
Lenfosit sayısı (x103/ μ L)	1(0,7-1,3)	1(0,3)	0,9(0,5)	0,8(0,6-1,1)	1(0,8-1,5)
Hemoglobin (g/dL)	13,4(12-15)	12,7(1,3)	13(1,5)	12,6(11,8-14)	13,7(12,9-15,2)
ALT (U/L)		51(25)	39(22-53)	32(21-50)	22(14-34)
AST (U/L)		48(21)	34(26-48)	34(26-48)	26(20-32)
Bilirubin (N:5-22 μ mol/L)		14(4)	15(7)	12(10-14)	
Kreatinin (N:80-100 μ mol/L)		68(15)	76(25)	74(58-86)	72(61-84)
Protrombin zamanı (N:12,7-15,4 sn)		10,5(0,4)	11(2)	11(10-12,4)	
APTT (N:21-37 sn)		34(7)	27(10)		
Trombin zamanı (N:15-18,5 sn)		32(8)			
Fibrinojen (<340 mg/DL)		192(350)			
D-dimer (mg/dL)		6,9(1,1)	0,9(0,5-2,8)	0,5(0,3-1,3)	0,2(0,2-0,5)
Kreatinin kinaz (0-145 U/L)			85(51-184)		
LDH (N>250 U/L)			336(260-447)	286(242-408)	205(184-260)
CRP (0-4,9 mg/dL)		61(40)	51(42)		
Prokalsitonin (ng/mL)	%95 hastada <0,5		0,5(1)	0,1(0,1-0,1)	0,04(0,03-0,06)
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/sa)		50(23)			
Ferritin (ng/mL)			808(490)		

(WBC: Lökosit, ALT: Alanin Aminotranferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C-Reaktif Protein) (Kaynak: Farkas, J. Internet Book of Critical Care (IBCC). 02.03.2020 uyarlanmıştır.)

sağlık hizmetlerinde řu an için hızlı antijen testi ve PCR kullanılmamaktadır. Serolojik testlerin belirtisiz özellikle geç ve eşlik eden hastalığı olmayan kişilerde de pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Gerekli hallerde kesin tanı ve görüntüleme yöntemlerinin uygulanması için hastanın sevkini yapılması gerekmektedir. Belirtilerin başlangıcından önce de akciğer görüntülemesinde anormallikler tespit edilebilmektedir. Hastanın tedavisinde ev, hastane ya da yoğun bakımda takibi ile ilgili karar klinik belirtilerin şiddetine göre düzenlenmektedir.

Kaynaklar

1. Rakel, D. and R. Rakel, *Aile Hekimliği*. 9 ed, ed. E. Saatçı. 2019, Ankara: Elsevier health sciences. 1164.
2. Topçu, A.W., G. Söyletir, and M. Doęanay, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2017, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
3. Kahn, J.S. and K. McIntosh, *History And Recent Advances In Coronavirus Discovery. The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005. 24(11): p. S223-S227.
4. Mackenzie, J.S. and D.W. Smith, *COVID-19: A Novel Zoonotic Disease Caused By A Coronavirus From China: What We Know And What We Don't*. *Microbiology Australia*, 2020. 41(1): p. 45-50.
5. Jonsdottir, H.R. and R. Dijkman, *Coronaviruses And The Human Airway: A Universal System For Virus-Host Interaction Studies*. *Virology Journal*, 2016. 13(1): p. 24.
6. Mohd, H.A., J.A. Al-Tawfiq, and Z.A. Memish, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Origin And Animal Reservoir*. *Virology Journal*, 2016. 13(1): p. 87.
7. McIntosh, K. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020 (cited 16.04.2020; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>).
8. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. 2020.
9. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics Of And Important Lessons From The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak In China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. *Jama*, 2020.
10. Chow, N., et al., *Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019*. *Morbidity Mortality Weekly Report*, 2020. 69(13): p. 382.

11. Karcioğlu, Ö., *What Is Coronaviruses, And How Can We Protect Ourselves? Anka Tıp Dergisi*, 2020. 2(1): p. 66-71.
12. Freeman, T.R., *McWhinney's textbook of family medicine*. 2016: Oxford University Press.
13. Carter, J.Y., et al., *Laboratory Testing Improves Diagnosis And Treatment Outcomes In Primary Health Care Facilities. African Journal of Laboratory Medicine*, 2012. 1(1).
14. Öngel, K. and Y. Türker, *Laboratuvar Kullanımı. Aile Hekimliği Dergisi*. 2: p. 22-34.
15. Dong, X., et al., *Eleven Faces Of Coronavirus Disease 2019. European Journal Of Allergy And Clinic Immunology*, 2020.
16. Huang, C., et al., *Clinical Features Of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus In Wuhan, China. The Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
17. Wang, D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia In Wuhan, China. Jama*, 2020. 323(11): p. 1061-1069.
18. Zhang, G., et al., *Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis*. 2020. 21(1): p. 1-10.
19. Prevention, C.F.D.C.A. *Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)*. 2020 03.04.2020 (cited 2020 15.04.2020); Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
20. Rodgers, G.P. and N.S. Young, *The Bethesda Handbook of Clinical Hematology*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins. 471.
21. Coster, D., et al., *Using The Kinetics Of C-Reactive Protein Response To Improve The Differential Diagnosis Between Acute Bacterial And Viral Infections. Infection*, 2019: p. 1-8.
22. Perez, L., *Acute Phase Protein Response To Viral Infection And Vaccination. Archives of Biochemistry Biophysics*, 2019.
23. Mehta, P., et al., *COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes And Immunosuppression. The Lancet*, 2020.
24. Lalueza, A., et al., *Elevation Of Serum Ferritin Levels For Predicting A Poor Outcome In Hospitalized Patients With Influenza Infection. Clinical Microbiology Infection*, 2020.
25. Cullis, J.O., et al., *Investigation And Management Of A Raised Serum Ferritin. British Journal Of Haematology*, 2018. 181(3): p. 331-340.
26. Wang, L., et al., *Chinese Expert Consensus On The Perinatal And Neonatal Management For The Prevention And Control Of The 2019 Novel Coronavirus Infection. Annals of Translational Medicine*, 2020. 8(3).
27. Farkas, J. *Internet Book of Critical Care (IBCC)*. 2020 02.03.2020 (cited 2020 15.04.2020); Available from: <https://emcrit.org/ibcc/covid19/#labs>.
28. Henry, B.M., et al., *Hematologic, Biochemical And Immune Biomarker Abnormalities Associated With Severe Illness And Mortality In Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, 2020. 1(ahead-of-print).