



# Hitit Medical Journal

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

**VOLUME: 4 ISSUE: 1**

**FEBRUARY 2022**

**E-ISSN: 2687-4717**





Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi adına  
Derginin Sahibi  
(Owner on behalf of Hitit University  
Medical Faculty)

**Prof. Dr. Nurcan BAYKAM**  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekan Vekili

**Editör / Editor**

Prof. Dr. Çağatay ÇAĞLAR

**Editöryal Kurul / Editorial Board**

Doç. Dr. Sertaç ARSLAN  
Doç. Dr. Havva Nur PELTEK KENDİRCİ  
Doç. Dr. İbrahim Tayfun ŞAHİNER

**İstatistik Editöryal Kurul Üyesi / The  
member of Statistical Editorial Board**  
Doç. Dr. Emre DEMİR

**Teknik Editörler (Technical Editors)**

Dr. Öğr. Üyesi Gülce GÖKGÖZ ÖZİŞİK  
Dr. Öğr. Üyesi Sertan ÖZYALÇIN  
Dr. Öğr. Üyesi Hayati YILMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY

**Tasarım / Design**

Doç. Dr. Çağatay ÇAĞLAR

**Basım Tarihi / Date of Issue**  
27.02.2022

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi  
yılıda üç sayı olarak (Şubat, Haziran ve  
Ekim) yayımlanan, çift-kör hakemlik  
değerlendirmesi yapan bir tıp dergisidir.  
Yazılar yayıncı kuruluştan izin  
alınmadan kısmen veya tamamen bir  
başka ortamda yayınlanamaz.

*Hitit Medical Journal is a double blind  
peer-reviewed medical journal which is  
published thrice per year (February,  
Jun, October). Manuscripts may not be  
published partially or totally on other  
media without permission from the  
publisher.*

**İletişim Adresi / Contact info**

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi 2. Kat.  
Çepni Mah. İnönü Caddesi No:176  
Merkez ÇORUM  
hmj@hitit.edu.tr

# Hitit Medical Journal

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

## DANIŞMA KURULU

Çağatay Evrim AFŞARLAR  
Atif AKSEKİLİ  
Pınar ALTIAYLIK ÖZER  
Ebru ARHAN  
Arif ARISOY  
Sevim ASLAN FELEK  
İhsan ATEŞ  
Ercan AYZAZ  
Oklay AYDIN  
Yılmaz BAŞ  
Fatmagül BAŞARSLAN  
Murat BAYKAM  
Nurcan BAYKAM  
Asuman BİRİNCİ  
Mehmet Ömer BOSTANCI  
Settar BOSTANOĞLU  
Betül BOZKURT  
Demet CANSARAN DUMAN  
İsmail CEYHAN  
Hasan Basri ÇAKMAK  
Murat ÇALBIYIK  
Nilay ÇÖPLÜ  
Bahar ÇUHADAR ÇAKIR  
Emre DEMİR  
Kürşat DERİCİ  
Emine DİBEK MISIRLIOĞLU  
Funda DOĞRUMAN AL  
Mete DOLAPÇI  
Feza EKİZ  
Özlem ERÇEN DİKEN  
Ali Kemal ERENLER  
Cesur EROĞLU  
Berrin ESEN  
Kibriya FIDAN  
Umur GAZİ  
Allister GIBBONS  
Zehra GÖLBAŞI  
Ümit GÖRKEM  
Meral GÜLHAN  
Burak GÜMÜŞ  
Ersin GÜNAY  
Ayşen GÜNEL ÖZCAN  
Muhammed Onur HANEDAN  
Moazzem HOSSAIN  
Arda IŞIK  
A.Cem İBİŞ  
İlker İLHANLI  
Yavuz Selim İNTEPE  
Melek KARAKURT  
Yusuf KARAVELİOĞLU  
Hüseyin KAYADİBİ  
Murat KEKİLLİ  
Murat KENDİRCİ  
Remzi KENZİLTAN  
Esin KİBAR GÜL  
Aysel KOCAĞÜL ÇELİKBAŞ  
Sabri KÖSEOĞLU  
Rauf Oğuzhan KUM  
Ferit Kerim KÜÇÜKLER  
Sevda LAFÇI FAHİRİOĞLU  
Lawrence Pui Leung LU  
Sanushka MOODLEY  
Kosta Y MUMCUOĞLU  
Ümrhan MUSLU  
Ayşe Feyda NURSAL  
Oğuzhan ÖZCAN  
Talih ÖZDAŞ  
Halil ÖZDEMİR  
Fikri ÖZDEMİR  
Fatih ÖZDOĞAN  
Gülsüm ÖZKAN  
Adem ÖZKARA  
Abdullah ÖZKAYA  
Coşkun ÖZTEKİN  
Faruk PEHLİVANLI  
Emrah RUH  
Mesut SEZİKLİ  
İlker SOLMAZ  
Yaprak Dilber ŞİMAZ  
Emel TÜMBAY  
Doğan UNCU  
Funda UYSAL TAN  
Şükran ÜLGER  
Sevim ÜNAL  
Özgür YAĞAN  
Adnan YALÇINKAYA  
Tekin YAŞAR  
Ece YAZLA ASAFOV  
Akın YILMAZ  
Ayşe YILMAZ  
Neziha YILMAZ  
Cüneyt YÜCESOY  
Sinan ZEHİR

Çocuk Cerrahi  
Ortopedi  
Göz Hastalıkları  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)  
Kardiyoloji  
Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları  
İç Hastalıkları  
Histoloji ve Embriyoloji  
Genel Cerrahi  
Tıbbi Patoloji  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Üroloji  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Fizyoloji  
Genel Cerrahi  
Genel Cerrahi  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Göz Hastalıkları  
Ortopedi ve Travmatoloji  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Sosyal Pediatri)  
Biyostatistik  
Farmakoloji  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Alerji)  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Genel Cerrahi  
Genel Cerrahi  
Göğüs Hastalıkları  
Acil Tıp  
Dahiliye  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Nefroloji)  
Mikrobiyoloji  
Göz Hastalıkları  
Kardiyoloji  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Göğüs Hastalıkları  
Adli Tıp  
Göğüs Hastalıkları  
Tıbbi Biyoloji  
KVC  
İmmunoloji  
Genel Cerrahi  
Genel Cerrahi  
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon  
Göğüs Hastalıkları  
Onkoloji  
Kardiyoloji  
Biyokimya  
Gastroenteroloji  
Genel Cerrahi  
Genel Cerrahi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Kardiyoloji)  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Endokrinoloji  
Anatomi  
Göz Hastalıkları  
Göz Hastalıkları  
Mikrobiyoloji  
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi  
Tıbbi Genetik  
Tıbbi Biyokimya  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Anatomi  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Nefroloji  
Aile Hekimliği  
Göz Hastalıkları  
Aile Hekimliği  
Genel Cerrahi  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Gastroenteroloji  
Beyin ve Sinir Cerrahisi  
Tıbbi Farmakoloji  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Onkoloji  
Nöroloji  
Radyasyon Onkolojisi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yenidoğan)  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Kalp ve Damar Cerrahisi  
Göz Hastalıkları  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Tıbbi Biyoloji  
Göğüs Hastalıkları  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Radyoloji  
Ortopedi ve Travmatoloji

ÇORUM  
ANKARA  
ANKARA  
ANKARA  
TOKAT  
ÇORUM  
ANKARA  
ÇORUM  
KIRIKKALE  
ÇORUM  
ÇORUM  
ÇORUM  
SAMSUN  
ÇORUM  
ANKARA  
ANKARA  
ANKARA  
BALIKESİR  
ÇORUM  
ÇORUM  
KASTAMONU  
ANKARA  
ÇORUM  
KIRIKKALE  
ANKARA  
ANKARA  
ANKARA  
İSTANBUL  
ADANA  
ÇORUM  
ALMANYA  
ANKARA  
ANKARA  
KIBRIS  
ABD  
ANKARA  
ÇORUM  
ANKARA  
ÇORUM  
AFYON  
ANKARA  
TRABZON  
BANGLADEŞ  
ERZİNCAN  
İSTANBUL  
SAMSUN  
YOZGAT  
KONYA  
ÇORUM  
ESKİŞEHİR  
ANKARA  
ÇORUM  
VAN  
ANKARA  
ÇORUM  
MUĞLA  
ANKARA  
İSTANBUL  
KIBRIS  
HONGKONG  
GÜNEY AFRIKA CUM.  
İSRAİL  
İSTANBUL  
ÇORUM  
HATAY  
ADANA  
AVUSTRALYA  
ÇORUM  
KOCAELİ  
TEKİRDAĞ  
ANKARA  
İSTANBUL  
ÇORUM  
KIRIKKALE  
KIBRIS  
ÇORUM  
DENİZLİ  
ÇORUM  
İZMİR  
ANKARA  
ÇORUM  
ÇORUM  
ANKARA  
ÇORUM  
ÇORUM  
İSTANBUL  
ÇORUM  
ÇORUM  
YOZGAT  
ANKARA  
ÇORUM

---

# Editörden

---

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergimizin 3. Yılıni yine güzel bir içerikle karşılıyoruz.

Bu sayıda 3 orijinal makale, 1 derleme ve 2 olgu sunumuyla birlikte toplam 6 makale ile bilimsel dünyaya katkı sağlamayı umuyoruz.

Dünya gündemin COVID-19 pandemisi olması kaçınılmaz olarak bilimsel dünyaya da yansıdı. Bu sayımızda tüm insanlığı ilgilendiren bu virüs pandemisiyle ilgili bir orijinal makale ve bir derleme bulacaksınız.

Diğer tüm makalelerle birlikte tıp alanında olan gelişmelere katkı vermeyi umuyor ve tüm okuyuculara keyifli okumalar diliyoruz.

Saygı ve sevgi ile...

**Doç. Dr. Çağatay aėlar**

*HMJ Editöryal Kurul adına*



## ORJİNAL MAKALELER / ORIGINAL ARTICLES

---

**Kolon Kanseri Hücrelerinde (DLD-1) Piroolidin Türevi Bileşiğın Antiproliferatif Aktivitesi**  
*Antiproliferative Activity of Pyrrolidine Derivates Compound in Colon Cancer Cells (DLD-1)*  
Seda Mesci, Melek Gül, Tuba Yıldırım 1-5

---

**Kemik İliğı Biyopsilerinin Yeterlilik ve Kalitesinin Tanı Sürecine Etkileri**  
*The Effects of Adequacy and Quality of Bone Marrow Biopsy on the Diagnosis Process*  
Füruzan Döğer, Merve Çırak Balta, İrfan Yavaşıoğlu, Necip Altundaş, Erdal Karagülle,  
Emre Karakaya 6-9

---

**Yeni Tip Koronavirüs (Covid-19) Biyolojik Bir Silah Olabilir mi? Çorum İlinde Yaşayan Bireylerin Düşünceleri Üzerine Bir Alan Araştırması**  
*Could the Novel Coronavirüs (Covid-19) Be a Biological Weapon? A Field Research on the Thoughts of the Individuals Living in Çorum Proviencie*  
Musa Kurtcu, Emre DEMİR, Murat KIRAZ, Gülçin AYDOĞDU 10-21

---

## DERLEME / REVIEW ARTICLE

---

**Pandeminin Gölgesinde Geçen 2 Yıl: Sorularla COVID-19**  
*2 Years in the Shadow of the Pandemic: COVID-19 with Questions*  
İmdat Kılbaş, Elmas Pınar Kahraman Kılbaş, İhsan Hakkı Çiftci 22-28

---

## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

---

**Servikal Füzyon İçin Alternatif Bir Teknik: Dairesel Şekilde Yerleştirilen Kemik Grefti**  
*An Alternative Technic For Cervical Fusion: Circularly Placed Bone Graft*  
Ahmet Gürhan Gürçay, Hümevra Kullukçu Albayrak 29-33

---

**Hormon-Negatif Retroperitoneal Ekstra-Adrenal Paraganlioma**  
*Hormone-Negative Retroperitoneal Extra-Adrenal Paraganlioma*  
Tolga Kalaycı, Deniz Öçal 34-38

---

Hitit Medical Journal



HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

ŞUBAT - 2022

ELEKTRONİK DERGİ

## Kolon Kanseri Hücrelerinde (DLD-1) Prolidin Türevi Bileşiğin Antiproliferatif Aktivitesi

Antiproliferative Activity of Pyrrolidine Derivates Compound in Colon Cancer Cells (DLD-1)

Seda Mesci<sup>1</sup> Orcid ID: 0000-0002-5440-302X, Melek Gül<sup>2</sup> Orcid ID: 0000-0002-0037-1202, Tuba Yıldırım<sup>3</sup> Orcid ID: 0000-0002-2983-9649

<sup>1</sup>Scientific Technical Application and Research Center, University of Hitit, Çorum, Turkey.

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Amasya University, Amasya, Turkey.

<sup>3</sup>Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Amasya University, Amasya, Turkey.

Geliş Tarihi/Received: 21.04.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 28.10.2021

Yazışma Adresi/Address for

Correspondence:

Seda Mesci

Scientific Technical Application and Research Center,

University of Hitit, Çorum, Turkey.

E-posta: sedamesci@hitit.edu.tr

### Anahtar Sözcükler:

Antiproliferatif Aktivite

Kolon Kanseri

MTT

Prolidin

RTCA

### Key Words:

Antiproliferative Activity

Colon Cancer

MTT

Pyrrolidine

RTCA

### ÖZ

**Amaç:** Anti-kanser ilaç araştırmaları, çeşitli kanser türlerinde kemoterapötik tedavilerde önemli bir rol oynamaktadır. Prolidin türevi bileşiklerin birçok araştırmacı tarafından güçlü bir anti-kanser bileşiği olduğu bildirilmiştir. Antiproliferatif aktiviteye sahip yeni ilaç adayları olduğu düşünülen prolidin türevi bileşiklerin DLD-1 (insan kolon kanseri) ve CCD-18CO (normal kolon fibroblast) hücre hatları üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Prolidin türevli bileşiklerin antiproliferatif aktivitesi DLD-1 ve CCD-18CO hücre hatlarında karşılaştırılarak farklı konsantrasyonlarda (25-100 µM) MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5 Diphenyltetrazolium bromide) ve RTCA (gerçek zamanlı hücre analizi) deneyleri ile 24 saat boyunca incelendi. MTT deneyinde veri setleri arasındaki farkların önemi, DLD-1 ve CCD-18CO hücre hatlarında SPSS 20.0 programıyla ANOVA ile istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Prolidin türevi bileşiklerin MTT yöntemi ile negatif kontrole göre DLD-1 kanser hücrelerinin sayısını azalttığı ve RTCA test sonuçlarına göre ise DLD-1 hücrelerinin baskılandığı belirlendi. Bu nedenle, bileşiklerin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

**Sonuç:** Prolidin türevi bileşiklerin DLD-1 kanser hücrelerinde antiproliferatif aktivite çalışmaları için ilk adım olabileceği ve gelecekteki çalışmalara rehberlik edeceği düşünülmektedir.

### ABSTRACT

**Objective:** Anti-cancer drug research plays an important role for chemotherapeutic treatments in various types of cancer. Pyrrolidine derived compounds have been reported by many researchers to be a potent anti-cancer compound. It is aimed to investigate the effects of pyrrolidine-derived compounds that are thought to be new drug candidates with antiproliferative activity on DLD-1 (human colon cancer) and CCD-18CO (normal colon fibroblast) cell lines.

**Material and Method:** The antiproliferative activity of the pyrrolidine-derived compound was determined for 24 hours at different concentrations (25-100 µM) on DLD-1 and CCD-18CO cell lines by comparing MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5 Diphenyltetrazolium bromide) and RTCA (real-time cell analysis) assays. The significance of the differences between data sets in the MTT assay was analyzed statistically by ANOVA with SPSS 20.0 program for DLD-1 and CCD-18CO cell lines.

**Results:** It has been determined that pyrrolidine-derived compounds reduce the number of DLD-1 cancer cells according to negative control with the MTT method and suppress the DLD-1 cell according to the RTCA assay results. Thus, the compounds have been shown to inhibit cell proliferation and have antiproliferative activity.

**Conclusion:** Pyrrolidine-derived compounds will be the first step for antiproliferative activity studies in DLD-1 cancer cells and will guide the next studies.

## Introduction

About a million people are diagnosed with colon cancer every year in the world. Further studies related to the disease are important because it is one of the cancer types that cause the most loss of life. Large bowel or colon cancer is among the most common cancer types in the world. It is a type of cancer that is more frequent in women and men, especially over the age of 50 (1,2).

We live in an era where world standards of living, the diagnosis and the treatment of diseases have been significantly improved and health care has ameliorated. With the recent increase in synthetic chemistry as a method of discovering and producing drugs, the potential of discovering new drug candidate compounds and providing new products for disease treatment and prevention is still important (2-4).

Due to their including the nitrogen, pyrrolidine compounds are utilized to construct effective antiproliferative activity (5). The pyrrolidine-derived compound has been reported to be a potent anti-breast cancer compound (6). It has detected cytotoxic effects of pyrrolidine dithiocarbamate in small cell lung cancer cells (7). 4T1, CT26, liver cancer (HepG2) and A549 were evaluated against cancer cells *in vitro* by MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium bromide) analysis of the pyrrolidine-derived compound (8).

Most recent studies on cancer research are on antitumor, anti-proliferative, cell cycle suppressing, proapoptotic, anti-metastatic and anti-angiogenic activities in various cancer cell lines (9). Antitumor effects can be listed as: lowering ROS (reactive oxygen species) levels occurring in the body, showing antiproliferative effect, inducing apoptosis, showing anti-migration effect and inhibiting the angiogenesis (10).

Although the biological activities of pyrrolidine derivatives are known, its effect on DLD-1 (human colon cancer) has not been observed in the literature and remains uncertain.

In our study, we present a new drug candidate from pyrrolidine-derived compounds that will have antiproliferative activity in DLD-1 and CCD-18CO (normal colon fibroblast) cell lines. It was researched by comparing two different compounds I (start) and II (product). Pyrrolidine-derived compounds determined with MTT and RTCA (real-time cell analysis) assay by comparison in DLD-1 and CCD-18CO cell lines.

## Material and Method

### Chemistry

All used solvents were dried by standard methods and the reactions were usually carried out under an inert gas as a nitrogen atmosphere. <sup>1</sup>H NMR spectra (400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR spectra (100 MHz) were recorded on Bruker spectrometers in CDCl<sub>3</sub> as solvents. Mass spectrometric data (MS) were obtained by electrospray ionization (ESI). Melting points are uncorrected. Analytical thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 plates. Column chromatography was performed on silica gel 60–200 mesh.

### Synthesis of compound II

A mixture of methyl-2-((bis(propylthio)methylene)amino) acetate (1.0 mmol), N-phenyl maleimide (5.5 mmol) in dry toluene (10 mL) was refluxed at 185 °C under nitrogen atmosphere for 72 h to obtain a pale-white solid. The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1.1) as the eluent.

White solid, yield 32%; mp 215 °C; Rf 0.065 (1:1; v:v, ethyl acetate:n-hexane); FTIR: 3159, 3063, 2963, 1780, 1730, 1709, 1596, 1574, 1498, 1424, 1377, 1204, 792, 759 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 1.022 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.690-1.723 (4H, m), 3.008 (2H, fused isoindol ring proton, m), 3.64-3.711 (2H, fused isoindol ring proton, d, *J*=7.07 Hz), 3.948 (3H, -OCH<sub>3</sub>, s), 7.280-7.49 (10H, m, Harom.), 7.675 (1H, NH, s) ppm, <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 13.82, 13.717, 22.332, 32.030, 52.932, 53.842, 72.352, 126.129, 128.801, 129.010, 129.229, 131.326, 171.033, 172.288, 172.412 ppm; HRMS(EIC): Exact Mass 519.15; [M+H]<sup>+</sup> ion 520.1503, [M-H]<sup>+</sup> ion 518.1445 m/z.

### Biological assays

#### Cell culture

In the study, DLD-1 (colon cancer) and CCD-18CO (normal colon), cell lines; In 25cm<sup>2</sup> or 75cm<sup>2</sup> flasks using 0.2 g/100 mL sodium bicarbonate, 10% fetal bovine serum (FBS) and RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) containing 1% penicillin/streptomycin and EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) media, 5% CO<sub>2</sub>. It was produced by incubation for 24 hours at 37 °C temperature. After the cells were grown to 80% saturation, washing was applied with phosphate buffered saline (phosphate buffered saline; PBS). 1X Trypsin-EDTA was used for passaging the cells. In *in vitro* cell culture studies DLD-1 (colon cancer) (ATCC® CCL221™) and CCD-18CO (normal

colon epithelium) (ATCC® CRL-1459™) cell lines were used. Cancer cell lines indicated with ATCC numbers were obtained from the cell culture collection at Gebze Technical University. The study does not include human subjects. Therefore, ethics committee approval is not required for the study.

### MTT assay

MTT analysis is a method in which the amount of cell proliferation is determined based on the colorimetric measurement of the color change occurring in the cells incubated for enzymatic activity due to the reduction of formazon dyes or MTT. Cytotoxic or proliferative effects of any therapeutic agent on the cell can be determined with this method.

The possible cytotoxic effect of the pyrrolidine compound on DLD-1 and CCD-18CO cell lines was applied with the MTT kit according to the manufacturer's instructions for use.

One day before the application of the MTT method, 100  $\mu$ l RPMI and EMEM medium were prepared with the cell counted into a 96-well plate ( $1 \times 10^4$  / well) and cultivated in the wells. The microplate was placed in an incubator set at 37 °C and 5% CO<sub>2</sub> for 24 hours, allowing the cells to adhere to the surface. After 24 hours of incubation, pyrrolidine compounds prepared in serial dilutions (100  $\mu$ M - 25 $\mu$ M) were added to the wells. After incubation, 100  $\mu$ l of MTT (5 mg / mL) solution was added to the cells and it was left for 2 hours and then the reaction was terminated by adding 100  $\mu$ l of DMSO (dimethylsulphoxide) to the wells. Incubated cells were measured with microplate reader spectrophotometer at 570 nm absorbance value in three replications (11).

### Statistical analysis

The significance of differences between data sets was analyzed statistically by ANOVA with SPSS 20.0 program for DLD-1 and CCD-18CO. The conclusions were indicated as  $ID50 \pm SE$  (standard error of the mean) for cell lines.

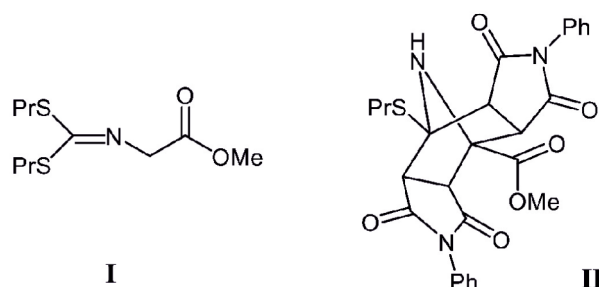
### Real time cell analysis (RTCA) assay

Cells would be incubated in RPMI medium and EMEM medium containing 10% FBS at 5% CO and 37 °C. During the experiment, cells were loaded into the E-plates of the iCELLingence RTCA device at  $1 \times 10^4$  cells / 400  $\mu$ l in order to determine cell proliferation and possible anticancer activities of the compounds. After the cells were expected to adhere to the E-plates for 24 hours, (100  $\mu$ M - 25 $\mu$ M) the appropriate concentrations of the synthesized compounds

were determined and the effects of the compounds on cell proliferation in real time were monitored for up to 48 hours. The increase in cell index values was considered to be an increase in cell proliferation, and a decrease in these values was an inhibition of cell proliferation and / or antiproliferative activity as an indicator of cell death (12).

## Results

The methyl 2-((bis(propylthio)methylene) amino) acetate and pyrrolidine derivative were characterized by ESI-MS, <sup>1</sup>H - <sup>13</sup>C NMR analyses. The pyrrolidine derivative, Methyl-1,3,5,7-tetraoxo-2,6-diphenyl-8-(propylthio) decahydro-4,8-epiminopyrrolo[3,4-f] isoindole-4(1H) carboxylate, were efficiently synthesized from a mixture of methyl 2-((bis(propylthio)methylene)amino) acetate, N-phenylmaleimide in dry toluene under refluxing reaction conditions. The syntheses of compounds I have been previously reported (13-15) and compound II was synthesized according to previously published procedures (Figure 1).

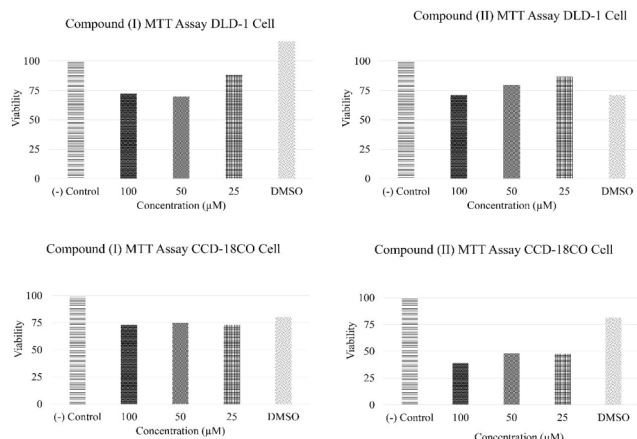


**Figure 1.** Chemical structures of the imine of glycine methyl ester and pyrrolidine-derived compound.

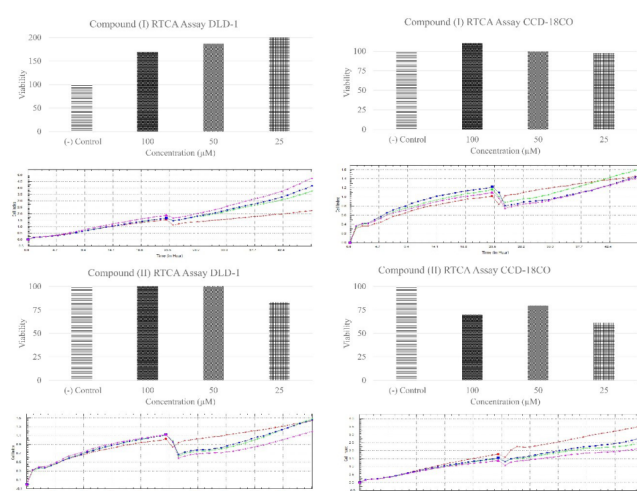
MTT and RTCA analyses were performed to investigate whether the pyrrolidine-derived compounds are antiproliferative in cell lines. Similar effects were observed in both MTT and RTCA assays. The two compounds were evaluated against two cell lines. For the antiproliferative effects of the compounds, DLD-1 cancer cell line and CCD-18CO normal cell line were used *in vitro*. For this purpose, cells were incubated with compounds (I-II) in multiple concentrations (25, 50, 100  $\mu$ M) for 24 hours at 37 °C (Figure 2 and 3). Cell antiproliferative effect optical density (OD) values were calculated at 570 nm. The pyrrolidine-derived compounds used in the study stands out as an anti-cancer agent. Based on the optical density (OD) values, the effects of the compounds against *in vitro* proliferation are as follows: II>I.

In addition, it was found that compounds I and II had antiproliferative effects against normal cell lines.





**Figure 2.** MTT assay of increasing concentrations of compounds on DLD-1 and CCD-18CO cells.



**Figure 3.** Real-time cell analysis of increasing concentrations of compounds on DLD-1 and CCD-18CO cells. (Red; Negative control, Green; 100 μM, Blue; 50 μM, Pink; 25 μM)

## Discussion

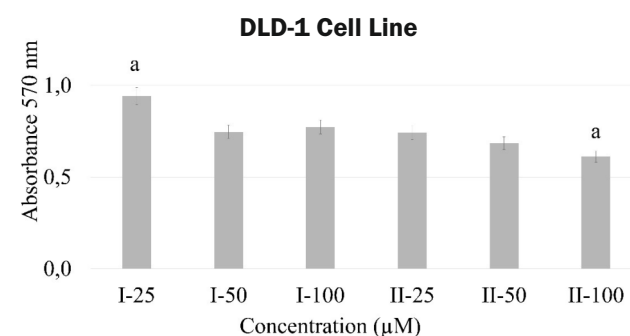
Spiro [pyrrolidine-thiazolo-oxindoles] derivatives was tested antiproliferative assay and exhibited broad biological activity on HepG2, MCF-7 (breast cancer), and HCT-116 (colon cancer) cell lines *in vitro* (16). 4-(pyrrolidine-2,5-dione-1-yl) phenol compound exhibited significant anticancer activity for HT-29 (colon) cancer cell line (17). Pyrrolidine/piperidine substituted 3-amido-9-ethylcarbazole derivatives were assessed antiproliferative effect by the MTT assay on HT-29 (colon cancer) and SH-SY5Y (neuroblastoma cancer) cells. The compounds demonstrated an acetylcholinesterase inhibition activity, antioxidant activity, and antiproliferative effect on cancer cells (18).

We compared the pyrrolidine-derived with two different cell viability tests to evaluate their antiproliferative activities. The results of two different methods showed similar characteristics. The antitumor effect against DLD-1 cancer cell line gave the most effective result for compound

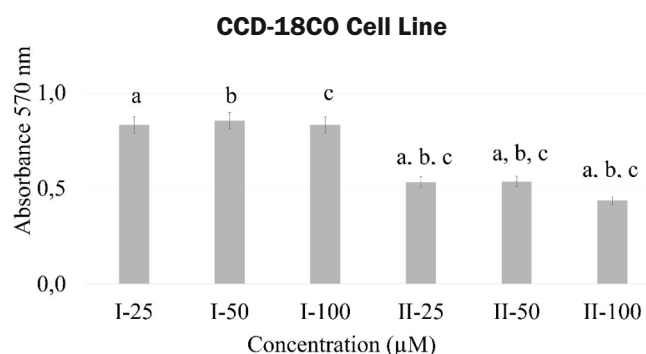
II (100 μM). It should be noted that the pyrrolidine-derived compound has an antiproliferative effect in the CCD-18CO normal cell. We compared the concentrations of compounds I and II in two cell lines. As a result of ANOVA analyses (SPSS 20.0), there was a significant difference between them. To figure out the relationships among groups, we also performed post hoc analyses. For this reason, firstly, the homogeneity of the variance test result was observed and depending on these results, different tests were applied. Games-Howell test were used for multiple comparisons of compound I and compound II in DLD-1 and CCD-18CO cell lines ( $p < 0.005$ ) (Table 1) (Figure 4 and 5).

**Table 1.** *In vitro* antiproliferative effect of the cell lines were investigated by MTT assay after treating compound I and II with varying concentrations of DLD-1 and CCD-18CO cell lines for 24 h. The acquired data were evaluated using SPSS 20.0 analysis and defined as  $IC_{50}$  values.

Compounds	Concentration (μM)	Cell lines $ID_{50}$ [μm] ± SE	
		DLD - 1	CCD - 18CO
I	25	0.9420	0.8320
	50	0.7470	0.8540
	100	0.7730	0.8320
II	25	0.7420	0.5340
	50	0.6850	0.5370
	100	0.6120	0.4360



**Figure 4.** Comparison between compounds I and II in terms of antiproliferative activity. a indicates significant difference for DLD-1 cell line.



**Figure 5.** Comparison between compounds I and II in terms of antiproliferative activity. a, b, c indicates significant difference for CCD-18CO cell line.

## Conclusion

In a nutshell, the antiproliferative activity of the pyrrolidine-derived compound was determined on DLD-1 and CCD-18CO cell lines by comparing MTT and RTCA assays. The significance of differences between data sets in MTT assay was analyzed statistically by ANOVA with SPSS 20.0 program for DLD-1 and CCD-18CO cell lines.

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: SM, MG, TY Tasarım: SM, MG, TY Veri toplama/Veri işleme: SM Veri analizi: SM, MG, TY Makalenin hazırlanması: SM, MG, TY

**Etik Kurul Onayı:** Gerek yoktur.

**Hasta Onayı:** Gerek yoktur.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

## References

- Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191-197.
- Kuipers EJ, Rösch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening-optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:130-142.
- Talib WH, Mahasneh AM. Antiproliferative activity of plant extracts used against cancer in traditional medicine. *Sci Pharm* 2010;78:33-45.
- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15065.
- Zięba A, Latocha M, Sochanik A, Nycz, A, Kuśmierz D, Synthesis and *in vitro* Antiproliferative Activity of Novel henyl Ring-Substituted 5-Alkyl-12(H)-quino[3,4-b][1,4]benzothiazine Derivatives. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2016;21:1455.
- Hati S, Tripathy S, Dutta PK et al. Spiro[pyrrolidine-3, 3'-oxindole] as potent anti-breast cancer compounds: Their design, synthesis, biological evaluation and cellular target identification. *Sci Rep* 2016;6:32213.
- Tahata S, Yuan B, Kikuchi H, Takagi N, Hirano T, Toyoda H. Cytotoxic effects of pyrrolidine dithiocarbamate in small-cell lung cancer cells, alone and in combination with cisplatin. *Int J Oncol* 2014;45:1749-1759.
- Huang Y, Huang YX, Sun J, Yan CG. A [3+2] cycloaddition reaction for the synthesis of spiro[indoline-3,3'-pyrrolidines] and evaluation of cytotoxicity towards cancer cells. *New Journal of Chemistry* 2019;43:8903-8910.
- Çömlekçi E, Vejselova Sezer C, İzgördü H, Kutlu M. Ellajik Asidin İnsan Akciğer Kanseri Üzerine Antiproliferatif Etkinliklerinin *in vitro* Araştırılması. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2019;6:397-403.
- Zhang Y, Zhang Q, Wei F, Liu N. Progressive study of effects of erianin on anticancer activity. *Onco Targets Ther* 2019;12:5457-5465.
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* 1983;65:55-63.
- Türker Şener L, Albeniz G, Dinç B, Albeniz I. iCELLigence real-time cell analysis system for examining the cytotoxicity of drugs to cancer cell lines. *Exp Ther Med* 2017;14:1866-1870.
- Elemes Y, Ragnarsson U. Synthesis of enantiopure  $\alpha$ -deuterated Boc-L-amino acids, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* 1996;1:537-540.
- Georgiou D, Toutountzoglou V, Muir KW, Hadjipavlou-Litina D, Elemes Y. Synthesis of sulfur containing dihydro-pyrrolo derivatives and their biological evaluation as antioxidants, *Bioorganic and medicinal chemistry* 2012;20:5103-5109.
- Pelit E, Oikonomou K, Gul M et al.  $\alpha$ -Amination and the 5-exo-trig cyclization reaction of sulfur-containing Schiff bases with N-phenyltriazolinedione and their anti-lipid peroxidation activity, *Comptes Rendus Chimie* 2017;20:424-434.
- Islam MS, Al-Majid AM, El-Senduny FF et al. Synthesis, anticancer activity, and molecular modeling of new halogenated spiro [pyrrolidine-thiazolo-oxindoles] derivatives. *Applied Sciences* 2020;10:2170.
- Zulfıqar S, Haroon M, Baig M et al. Synthesis, crystal structure, anti-cancer, anti-inflammatory anti-oxidant and quantum chemical studies of 4-(pyrrolidine-2, 5-dione-1-yl) phenol. *Journal of Molecular Structure* 2021;1224:129267.
- Sirin S, Duyar H, Aslım B, Seferoğlu Z. Synthesis and biological activity of pyrrolidine/piperidine substituted 3-amido-9-ethylcarbazole derivatives. *Journal of Molecular Structure* 2021;1242: 130687.

## Kemik İliği Biyopsilerinin Yeterlilik ve Kalitesinin Tanı Sürecine Etkileri

### The Effects of Adequacy and Quality of Bone Marrow Biopsy on the Diagnosis Process

Füruzan Döğer<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0002-6687-2966, Merve Çırak Balta<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0003-0879-6587, İrfan Yavaşoğlu<sup>2</sup> ORCID No: 0000-0003-1703-2175

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.

<sup>2</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 13.08.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 21.12.2021

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Merve Çırak Balta

Adnan Menderes Üniversitesi

Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı,

Aydın, Türkiye.

E-posta: merve.cirak.balta@adu.edu.tr

#### Anahtar Sözcükler:

Hematopatoloji

Kemik İliği

Tanı

Uzunluk

Yeterlilik

#### Key Words:

Bone Marrow

Diagnosis

Hematopathology

Length

Qualification

#### ÖZ

**Amaç:** Kemik iliği kor biyopsileri, kemik iliğinin hücresel özelliklerini, solid organ tümörü metastazlarını veya hematolojik malign tutulumlarını belirlemek için yapılan önemli incelemelerdir. Kor biyopsinin uzunluğu ve kalitesi doğru tanı konulmasını ve klinik süreci etkilemektedir. Bu çalışmada kemik iliği kor biyopsi uzunluğunun tanı sürecine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda bölümümüze son bir yıl içerisinde gelmiş olan kemik iliği biyopsi materyallerinin uzunlukları ve içerdikleri intertrabeküler alanlar mikroskop altında incelenmiş ve uzunlukları milimetre cinsinden ölçülmüştür. Kor biyopsiler; uzunlukları 15 milimetreye eşit ve/veya üzerinde ise yeterli grup, 15 milimetrenin altında ise yetersiz grup şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

**Bulgular:** Kor biyopsi uzunluğu 185 olguda (%48,9) yeterliydi. 194 olguda (%51,1) ise kemik iliği kor biyopsi uzunluğu 15 mm altında ölçüldü. Olguların 192 (%50,5) tanesine spesifik tanı (Miyeloproliferatif Neoplazi, Lenfoma tutulumu, Lösemi tanısı ve benzeri) konuldu. 188 olgunun (%49,5) ise selülaritesi değerlendirilip görülen bulgular özetlendi. Spesifik tanı konabilen 192 olgunun 116 tanesinde (%62,4) biyopsi uzunluğu yeterli iken, spesifik tanı konulamayan 188 olgunun 118'inde (%62,8) biyopsi uzunluğu yetersizdi. Kor biyopsi uzunluğu ile spesifik tanı konulması arasında doğrudan kuvvetli bir ilişki vardı ( $p \leq 0,01$ ).

**Sonuç:** Kemik iliği kor biyopsi materyalleri güvenilir tanı için optimal büyüklükte alınmalı ve aspirasyon yaymaları ile birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca klinikopatolojik iş birliği tanı güvenilirliğini artırmaktadır.

#### ABSTRACT

**Objective:** Bone marrow core biopsy is an important examination to reveal the cellular features of the bone marrow, solid organ tumor metastases or involvement of hematological malignant diseases. The size and quality of the biopsy affects the diagnosis and clinical process. In this study, it was aimed to investigate the effect of the adequacy of bone marrow biopsy on the diagnostic process.

**Material and Method:** In the study, the lengths of bone marrow biopsy materials and the intertrabecular areas they contain were examined under the microscope and their lengths were measured. Biopsies were divided into two groups as adequate group if their length is equal to and above 15 millimeters, and insufficient group if they are less than 15 millimeters.

**Results:** There are 185 cases (48.9%) of bone marrow length over 15 mm (sufficient group). In 194 cases (51.1%), the bone marrow length was below 15 mm. We were able to give specific diagnosis (Myeloproliferative Neoplasia, Lymphoma involvement, diagnosis of Leukemia etc.) to 192 (50.5%) of the cases. We evaluated the popularity of 188 cases (49.5%) and summarized the findings we saw or just wrote the biopsy size in the comment section. While the biopsy length was sufficient in 116 (62.4%) of 192 cases with specific

diagnosis, 118 (62.8%) of 188 cases without specific diagnosis, biopsy length was insufficient. There is a strong correlation between biopsy adequacy and specific diagnosis ( $p \leq 0.01$ ).

**Conclusion:** Bone marrow core biopsy samples should be taken in an optimal size for reliable diagnosis and evaluated with aspirations. In addition, clinicopathological cooperation increases diagnostic reliability.

## Giriş

Kemik iliği (Kİ) kor biyopsileri hüresel özellikleri, solid organ tümör metastazlarını veya hematolojik malign hastalıklara ait tutulumları ortaya koymak için yapılan önemli incelemelerdir (1,2). Biyopsi alınma işlemi invaziv bir yöntemdir (3). Biyopsi materyalleri tanı yanı sıra, hastalığın evresi, tedaviye yanıtının takibi açısından da önemli bilgiler sağlamaktadır (4). Kİ'den kor biyopsi ve aspirasyon yaymaları olmak üzere iki tip materyal alınır (5). Biyopsinin ve aspiratın birlikte değerlendirilmesi histopatolojik tanı için önemlidir (6). Biyopsinin büyüklüğü ve kalitesi doğru tanı ve klinik süreci etkilemektedir (7). Biyopsi materyallerinde sadece morfolojik olarak değerlendirilmemektedir. Bu örneklere immunhistokimyasal (İHK) boyamalar, moleküler tanı yöntemleri, flowsitometri, sitogenetik çalışmalarda uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin de sağlıklı olarak değerlendirilmesinde yeterli ve kaliteli biyopsi materyalleri gereklidir. Biyopsilerin yeterliliği ve kalitesi alan kişinin eğitimi ve becerisi yanı sıra hastanın bazı özelliklerine bağlı olarak da değişkenlik gösterebilir (8,9). Biyopsiler genellikle posterioriliak kanat ya da sternumdan özel tru-cut iğnelerle alınmakta ve aspirasyon yapılmaktadır (3).

Biyopsilerde kemik trabekülleri ve trabeküller arasındaki konnektif doku, yağ hücreleri ve hematopoetik hücreler izlenmektedir (10). Kİ hücre tipleri işlevsel olarak hematopoetik, parankimal, stromal veya mezenkimal hücreler olarak sınıflandırılabilir (10). Aspirasyon yaymalarında ise trabeküller arasındaki ilik parçacıklarının çekilip lamellere yayılmasıyla hematopoetik hücrelerini tek tek görebiliriz (11). Kİ biyopsilerinin optimal koşullarda 15-25 milimetre (mm) arasında ve/veya 5-10 intertrabeküler alan içermesi gerektiği ve küçük biyopsi materyallerinin tanı için yeterli olmadığı belirtilmektedir (7). Bu çalışmada kemik iliği kor biyopsi uzunluğunun tanı sürecine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'na bir yıl içerisinde gelmiş olan Kİ biyopsi materyalleri uzunluk, içerik, aspirasyon yaymaları ve almış oldukları tanılarla birlikte değerlendiril-

miştir. Biyopsiler hematoloji kliniğinde iliak kanattan 11g (100mm) iğnelerle uzman doktor ya da asistan hekimler tarafından alınmıştır. Bu çalışma için ADÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 2019/194 sayılı kararı ile alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygundur.

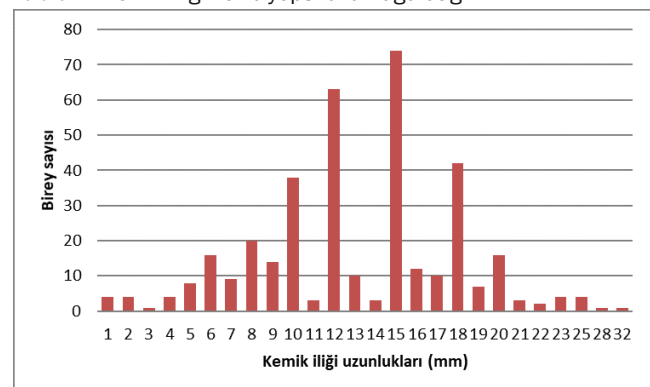
Biyopsiler %20'lik formik asit içerisinde 4-12 saat dekalsifiye edildikten sonra rutin doku takibine girmiştir. Hazırlanan hematoksilen eozin (HE) doku kesitleri giemsa boyanmış aspirasyon yaymalarıyla birlikte değerlendirilmiştir. HE kesitlerde Kİ biyopsisinin uzunluğu Olympus BX51 mikroskobunda 1 büyük büyütme alanı 6 mm kabul edilerek patoloji uzmanı tarafından ölçülmüştür. Bu ölçüme kas, bağ dokuları dahil edilmemiştir. Histomorfolojik görünüm ve ön tanımlar göz önüne alınarak gerekli olan İHK boyalar istenilmiştir.

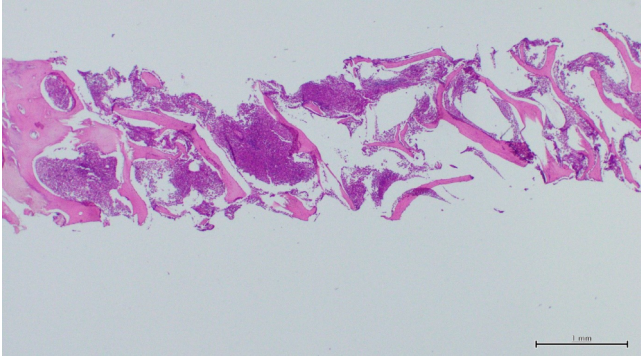
Elde edilen veriler hastaların yaş, cinsiyet ve demografik özellikleriyle karşılaştırılmıştır.

## Bulgular

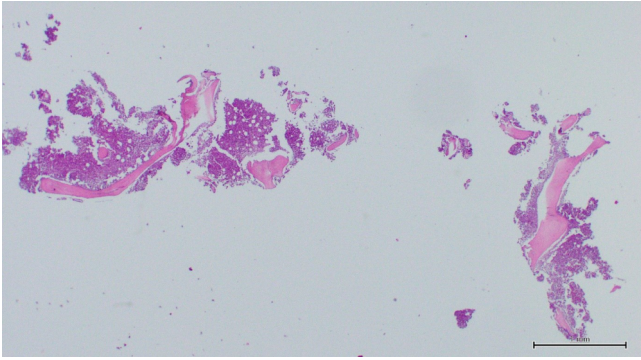
380 olgunun 204'ü (%53,7) erkek, 175'i (%48,3) kadındı. Yaş ortalamaları  $60,42 \pm 16,027$ 'ydi. Olguların 288 tanesi 50 yaşın üzerindedir. Biyopsilerinin uzunluğu 1 mm ile 32 mm arasında değişmekte olup ortalama  $13,33 \text{ mm} \pm 5,038$ 'i (Tablo 1). Kİ uzunluğu 15 mm üzerinde (yeterli grup) 185 olgu (%48,9) mevcuttu (Şekil 1). 194 olguda (%51,1) ise Kİ uzunluğu 15 mm altındaydı (Şekil 2).

**Tablo 1.** Kemik iliği kor biyopsi uzunluğu dağılımı.





**Şekil 1.** Kİ kor biyopsi uzunluğu yeterli, HE.



**Şekil 2.** Kİ kor biyopsi uzunluğu yetersiz, HE.

Biyopsi yeterliliği ile cinsiyet arasında korelasyon analizi yapıldı ancak ilişki bulunmadı ( $p=0,319$ ). 50 yaş ve altında olan 92 olgu ile 50 yaş üstü 288 olgu biyopsi uzunluğu yeterliliği açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,096$ ).

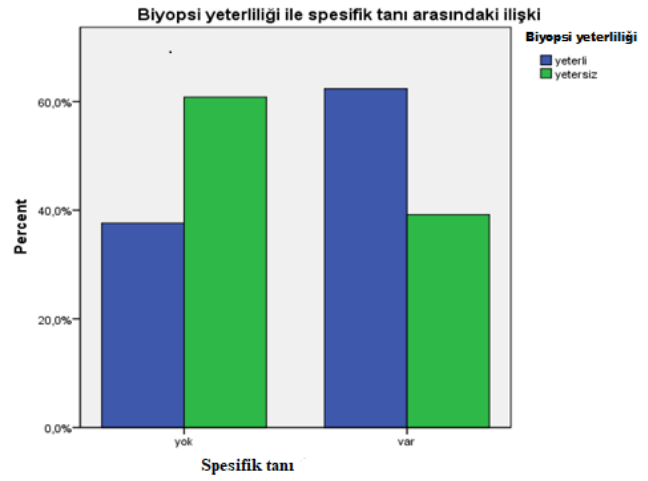
Olguların 192 (%50,5) tanesine spesifik tanı (Miyeloproliferatif Neoplazi, Lenfoma tutulumu, Lösemi tanısı ve benzeri) verildi. 188 olguda (%49,5) ise selülaritesi değerlendirildi ve izlenen bulgular rapora yazıldı. Spesifik tanı konabilen 192 olgunun 116 tanesinde (%62,4) biyopsi uzunluğu yeterli iken, spesifik tanı konulamayan 188 olgunun 118'inde (%62,8) biyopsi uzunluğu yetersizdi. Biyopsi yeterliliği ile spesifik tanı konulması arasında doğrudan kuvvetli bir ilişki vardı ( $p\leq 0,01$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

Kİ kor biyopsi materyalleri yeterlilik kriterini sağlayabilmek için optimal koşullarda 15-25 mm boyutlarında olmalı ve/veya 5-10 intertrabeküler alan içermelidir.

Biyopsilerinin en kolay alındığı anatomik yer, geniş ve ulaşılabilir yüzeyi, vital yapılara yakın olmaması sebebiyle posterior iliak kresttir. Sternum, pediatrik grupta aspirasyon için kullanılabilir. Kİ kor biyopsilerinde kullanılan Jamshidi iğnelerinin, tek kullanımlık ve çoklu kullanımlık formları mevcuttur. Yetişkinler için 100 mm 11 gauge,

**Tablo 2.** Biyopsi yeterliliği ile spesifik tanı karşılaştırılması.



osteopenik hastalar için 8 gauge, pediatrik yaş için 50-100 mm 13 gauge iğneler önerilir. 8 gaugeluk iğneler osteopenik hastalarda, biyopsinin parçalanmadan alınmasında yardımcı olur (3). ADÜ Tıp Fakültesi Hematoloji AD'da Kİ biyopsi materyalleri ve aspirasyon yaymaları 100 mm 11 gauge iğnelerle asistan ve uzman hekimler tarafından alınmaktadır. Biyopsi uzunluğu yetersiz olan biyopsilerin genellikle asistan hekimler tarafından yapıldığı görülmüştür. Eğitim ve tecrübenin biyopsi alma becerisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Bu nedenle asistanların özel eğitimden sonra Kİ kor biyopsisi almasının daha uygun olduğu görüşündeyiz. Yaşlı kişilerde daha zor alınabildiğini düşünürsek daha özenli olmak ve gerekirse değişik büyüklükte iğneler kullanılması gibi alternatifleri de göz önünde bulundurmak yeterli bir doku elde edebilmek açısından önemlidir. Ancak bizim çalışmamızda 50 yaş üstü ve altı olgularda Kİ uzunluğunun yeterliliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Kİ kor biyopsilerine tanı koyarken aspirasyon yaymalarının ve biyopsi materyallerinin birlikte değerlendirilmesi esastır (5). Patoloji kliniğinde biyopsilerle aspirasyon yaymaları birlikte değerlendirilmektedir. Kİ uzunluğu yeterli olmayan 194 olgudan 76'sına spesifik tanı verilmiştir. Bu sonuç, biyopsileri aspirasyonlarla birlikte değerlendirmenin yanı sıra bazen çok küçük örneklerde tutulum olan trabekülün biyopsiye denk gelmesi ile ilişkili olabilir. Biyopsi küçük olsa bile metastatik karsinom, miyelom, lenfoma gibi lezyonlar tanısız boyutta temsil ediliyorsa bu yeterli bir örnek olabilir. Birlikte değerlendirme ve klinikopatolojik iş birliği kuşkusuz tanı güvenilirliğini artırmaktadır.

Kİ kor biyopsilerini değerlendirirken İHK çalışma çok önemlidir. İHK boyalar, spesifik hematopoetik hücrelerin sınıflanabilmesi, non-hematopoetik hücre fenotiplerinin tanınabilmesi, lenfoid infiltrasyonlarda fenotip belirlenmesi, reedsternberg hücresi veya mast hücresi gibi

spesifik hücrelerin tanımlanabilmesi, prognoz ile ilişkili antijenlerin bakılması, tedaviye yanıt değerlendirilmesi açısından önemli parametreleri elde etmemize yardımcı olur (4). Ancak biyopsi yeterli değilse İHK çalışma istemek yararlı olmayacağı gibi zaman, para ve iş gücü kaybına yol açacaktır. Bundan dolayı Kİ uzunluğunun 15 mm altında olan 76 olgunun 18 tanesine yorumda uzunluk belirtip tanısız olmadığını vurgulayıp, İHK boyama uygulamadık.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre biyopsiler yeterli olmasa bile biyopsileri aspirasyon yaymalarla birlikte

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: FB, MÇB Tasarım: FB Veri toplama/Veri işleme: FB Veri analizi: MÇB Makalenin hazırlanması: FB, MÇB, İY

**Etik Kurul Onayı:** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 2019/194 sayılı kararı ile alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Gerekmemektedir.

## References

1. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson C. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int Jnl Lab Hem* 2008;30:349-364.
2. Stifter S, Babarović E, Valković Tet al. Combined evaluation of bone marrow aspirate and biopsy is superior in the prognosis of multiple myeloma. *Diagn Pakhol* 2010;18:5-30.
3. Brestoff JR, Toland A, Afaneh K et al. Bone Marrow Biopsy Needle Type Affects Core Biopsy Specimen Length and Quality and Aspirate Hemodilution. *Am J Clin Pathol* 2019;7:185-193.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017:16-27.
5. Kaur M, Singh Rana AP, Kapoor S, Puri A. Diagnostic value of bone marrow aspiration and biopsy in routine hematology practice. *J Clin Diagn Res* 2014;8:13-16.
6. Lynch DW, Stauffer SL, Rosenthal NS. Adequacy of powered vs manual bone marrow biopsy specimens: a retrospective review of sequential marrow aspirates and biopsies in 68 patients. *Am J Clin Pathol* 2015;143:535-539.
7. Merzianu M, Groman A, Hutson A et al. Trends in Bone Marrow Sampling and Core Biopsy Specimen Adequacy in the United States and Canada: A Multicenter Study. *Am J Clin Pathol* 2018;150:393-405.
8. Marinelli LM, Fang H, Howard MT et al. Bone Marrow Biopsy Operator Experience and Impact on Aspirate, Biopsy, and Ancillary Testing Quality. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* September 2018;2:241-247.
9. Maiti A, Short N J, Verstovsek S, Powers CA, Fullmer CA, Reyes SR, Bueso-Ramos CE. Quality and Cost Comparison of Powered Versus Manual Bone Marrow Biopsy Devices in Patients with Myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2017;58:2508-2510.
10. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 11th ed. Philadelphia: 2018;23:2047-2049.
11. Gilotra M, Gupta M, Singh S, Sen R. Comparison of bone marrow aspiration cytology with bone marrow trephine biopsy histopathology: An observational study. *J Lab Physicians* 2017; 9:182-189.

## Yeni Tip Koronavirüs (Covid-19) Biyolojik Bir Silah Olabilir mi? Çorum İlinde Yaşayan Bireylerin Düşünceleri Üzerine Bir Alan Araştırması

Could the Novel Koronavirüs (Covid-19) Be a Biological Weapon?  
A Field Research on the Thoughts of the Individuals Living in Çorum Province

Musa Kurtcu<sup>1</sup> ORCID NO: 0000-0002-2133-0020, Emre DEMİR<sup>2</sup> ORCID NO: 0000-0002-3834-3864,  
Murat KIRAZ<sup>3</sup> ORCID NO: 0000-0001-6692-444X, Gülçin AYDOĞDU<sup>4</sup> ORCID NO: 0000-0002-4653-4767

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Çorum, Türkiye.

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

<sup>4</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 11.11.2021  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 07.02.2022  
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**  
Musa Kurtcu  
Tıp Fakültesi İkbalkent Kampüsü  
Ulukavak Mah. Çiftlik Çayırı Cad.  
No: 45 19040 Çorum, Türkiye.  
E-posta: musakurtcu@hotmail.com

### Anahtar Sözcükler:

Alan Araştırması  
Biyolojik Silah  
COVID-19  
Yeni Tip Koronavirüs

### Key Words:

Biological Weapon  
COVID-19  
Field Research  
Novel Coronavirus

### ÖZ

**Amaç:** İnsanların yeni tip koronavirüs ve kaynağı hakkındaki düşünceleri, maske ve sosyal mesafe gibi virüsten korunmaya yönelik tedbirler hakkındaki düşünceleri ve aşıya karşı yaklaşımlarına ilişkin düşünceleri önem arz etmektedir. Bu çalışmada Çorum ilinde yaşayan bireylerin koronavirüsün biyolojik bir silah olup olmadığı teorisi hakkındaki düşüncelerinin kapsamlı bir analizinin yapılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çorum ilinde yaşayan bireylerin konu hakkındaki düşünceleri anket yöntemiyle elde edilmiş ve veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 640 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaklaşık %61'i koronavirüsün biyolojik bir silah olduğunu düşünmektedir. Araştırmaya katılanların eğitim durumu, meslekleri (hekim ile diğer meslekler, hekim+akademisyen ile diğer meslekler ve akademisyen ile diğer meslekler), gelir durumu ve 1. ve 2. derece akrabaları koronavirüse yakalananlar ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşünceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla;  $p=0,001$ ;  $p=0,004$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,022$ ). Katılımcıların cinsiyeti, medeni durumu, yaşadığı yer ve 3. ve 4. derece akrabaları koronavirüse yakalananlar ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşünceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Çorum ilinde yaşayan bireylerden seçilen örneklemin büyük çoğunluğu koronavirüsün biyolojik bir silah olduğuna inandığını belirtmiştir. Araştırmaya katılanların eğitim durumları, gelir durumları, meslekleri ve 1. ve 2. derece akrabalarının koronavirüse yakalanma durumları katılımcıların koronavirüs hakkındaki düşüncelerini etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Literatürde yeni tip koronavirüsün genetik diziliminin incelendiği bazı çalışmalarda COVID-19 bir laboratuvar yapısı veya kasıtlı olarak manipüle edilmiş bir virüs olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Hızla gelişen literatür bilgisi ile birlikte COVID-19'un kesin kökenine daha fazla ışık tutulacağı öngörülebilir.

### ABSTRACT

**Objective:** People's thoughts about the novel coronavirus and its source, their opinions on anti-virus measures such as masks and social distance, and their opinions on their approach to vaccination are important. In this study, it was aimed to make a comprehensive analysis of the opinions of individuals living in the province of Çorum on the theory of whether the coronavirus is a biological weapon.

**Material and Method:** The opinions of the individuals living in Çorum Province on the subject were obtained by the survey method and the data were analyzed statistically.

**Results:** A total of 640 people participated in the study. About 61% of respondents think that coronavirus is a biological weapon. The educational status of the participants, their professions (physician and other professions, physician+academician and other

professions, and academician and other professions), income status, and 1st and 2nd degree relatives of those who contracted the coronavirus and their thoughts on whether COVID-19 is a biological weapon are statistically significant. A significant correlation was found ( $p=0.001$ ;  $p=0.004$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.022$ , respectively). No statistically significant correlation was found between the participants' gender, marital status, place of residence, and their 3rd and 4th degree relatives who contracted the coronavirus and their thoughts on whether COVID-19 is a biological weapon ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The vast majority of the sample selected from individuals living in the province of Çorum stated that they believe the coronavirus is a biological weapon. Educational status, income status, occupation, and catching the coronavirus of their 1st and 2nd degree relatives are the factors that affect the participants' thoughts about coronavirus. In some studies, examining the genetic sequence of the new type of coronavirus in the literature, it has been concluded that COVID-19 is not a laboratory structure or a deliberately manipulated virus. With the rapidly developing literature knowledge, it can be predicted that more light will be shed on the precise origin of COVID-19.

## Giriş

Biyolojik savaş ajanları tarih boyunca çeşitli toplumların, savaşlarda üstünlük sağlayabilmek, ayaklanmalarda kaos ortamı oluşturmak ve halkı paniğe sevk etmek gibi çeşitli amaçlarla kullandığı mortalite ve/veya morbiditeye sebep olabilen biyolojik kökenli kitle imha silahlarına verilen genel bir isimdir (1). Biyolojik silahların tarihsel süreci 1346 yılında Tatarların Kaffa şehrini işgal etmek amacıyla veba ile enfekte olmuş ölü insan ve hayvan vücutlarını şehrin su kanallarına atmaları ile başlamıştır ve tarihsel süreçte farklı türlerde biyolojik silah örnekleri görülmektedir (2-9).

Biyolojik silahların kullanımına dair örnekleri yakın tarihte de görmekteyiz. 1. Dünya savaşında İttifak Devletleri grubunda yer alan Almanya'nın İttifak Devletlerine karşı biyolojik silah kullandığı öne sürülmüştür. 1918 yılında ise Japonya kendi ordusu içinde biyolojik araştırmalar yapan bir programı uygulamaya koymuştur (10).

Savaş amacıyla ya da savunma amacıyla silahlı askeri gücün ülke ekonomisine maliyeti oldukça fazla olduğundan bu noktada biyolojik silahların kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır (11).

Koronavirüsler evcil hayvanlar (kedi, köpek vb.), yarasa, domuz, kanatlı hayvanlar ile kemirgen hayvanlarda bulunan ve insanlara bulaşabilen solunum yolu ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarına neden olan zoonotik patojenlerdir (12). Koronavirüs Ebola, MERS ve SARS gibi ciddi salgın hastalıklara neden olan virüs ailelerine benzemektedir. Yeni tip koronavirüsün dünyada ilk kez 29 Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (13). Pandeminin çıkmasından sonra tedbirlerin zamanında alınamaması, yönetimlerin ve insanların hazırlıksız yakalanmaları virüsün hızla yayılma-

sına neden olmuştur. Virüsün tüm dünyada etkisini göstermesiyle çok sayıda insan hayatını kaybetmiştir (14). Koronavirüsün başlıca belirtileri yüksek ateş, öksürük, halsizlik ve kas ağrısı şeklindedir. Yaşlı ve kronik hastalığı bulunan insanlarda virüs ölümlere yol açmaktadır (15).

Mevcut senaryolarda COVID-19'un biyolojik bir silah olarak laboratuvarda mı üretildiği ya da bir hayvanat bahçesi kaynağından mutasyon ve amplifikasyon neticesinde mi ortaya çıktığına dair genel bir konsensüs mevcut değildir. COVID-19'un gerçek kaynağının bilinmesi COVID-19 ve ileride karşımıza çıkabilecek muhtemel biyoajanlar ile etkin bir şekilde mücadelede, gerekli alt yapının oluşturulması ve insan sağlığının korunması açısından son derece önemlidir. COVID-19'un kaynağı hakkında araştırmalar ve teoriler süre dursun, bu konudaki asıl söz sahibi olanlar pandemiyi hedefinde yer alan insanlardır. Bu nedenle insanların COVID-19 ve kaynağı hakkındaki düşünceleri önemlidir.

Yeni tip koronavirüs salgınının ortaya çıkması ve dünya genelinde hızlıca yayılması ülkeleri ve kuruluşları önlemler almaya sevk etmiş ve alınan önlemler ülke ekonomilerini ciddi anlamda etkilemiştir. COVID-19 pandemisi nedeniyle önceden ciddi yatırımlar yapılan ticari organizasyon ve spor faaliyetleri gibi birçok organizasyon ertelenmiş, belirsizlik nedeniyle yatırımlar ve turizm sektörü durma noktasına gelmiştir. Bu durum ülke ekonomileri kadar global ekonomiyi de olumsuz yönde etkilemiştir (16).

Ekonomistler, dünyaca ünlü markaların üretildiği yer olan Çin'in üretimini asgariye indirmesi ve hatta durdurmasıyla küresel tedarik zincirinin olumsuz etkileneceğini belirtmiştir (17). Çin'de ortaya çıkan virüsün dünyada etkisini göstermesi havayolunu tercih eden yolcuları



etkilemiş ve ülkeler virüsten korunmak amacıyla havayolu ulaşımlarını karşılıklı durdurmuş ve giriş-çıkışları yasaklamışlardır (16). COVID-19 salgını sebebiyle petrol üretiminin azalması talebi düşürmüştür ve bunun yansımaları olarak da petrol fiyatları düşmüştür. Petrol fiyatlarındaki düşüş, ekonomisi büyük ölçüde petrol ihracatına dayanan körfez ülkelerini olumsuz etkilemiştir (16). Dünyaya hızla yayılan pandemi nedeniyle ülkeler yurttaşlarının salgına karşı maske kullanmaları yönünde uygulamalar başlatmıştır. Dünyada maskeye olan talebin artması buna bağlı olarak da Çin'in maske üretiminin ihtiyacı karşılayamaması ülkelerin maske temininde büyük problemler yaşamasına neden olmuştur. Pandemi Çin'den Avrupa'ya, Amerika ve diğer kıtalara yayılınca korku ve paniği de beraberinde getirmiş bu durum borsaya da yansımıştır. Dünyada ilaç firmaları, temizlik ürünleri satan firmalar, marketler, özel hastaneler, eğitim firmalarının hisse fiyatları artmış, bankalar, petrol, endüstri ve üretim sanayi şirketlerinin hisse değerleri düşmüştür (16).

Yeni tip koronavirüs Türkiye ekonomisini de ciddi olarak etkilemiştir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre turizm sektörü salgınla birlikte en çok etkilenen sektörlerin başında gelmektedir. 2019 yılına ilişkin turizm gelirinin %83'ü yabancı uyruklu ziyaretçilerden, yaklaşık %16'sı yurt dışında yaşayan yerli turistlerden elde edilmiştir (18). Ülkemizde salgın ile mücadele kapsamında vatandaşların sosyal hayatının kısıtlanmasıyla birlikte işletmelerin faaliyetleri azalmış hatta ticari faaliyetleri sona ermiştir. İçişleri Bakanlığının "Koronavirüs Tedbirleri Genelgesi" çerçevesinde 149.382 işletme faaliyetlerine geçici süre ara vermiştir. Bu kısıtlamalar hem küçük işletmeleri hem de büyük işletmelerin ticari faaliyetlerini etkilemiş, bu durum ülke ekonomisinde ciddi bir daralmaya neden olmuştur (19). Salgının etkilerini en aza indirmek için Türkiye'de ekonomik destek paketleri açıklanmış, emekli maaşları yükseltilmiş, kredi borçları ertelenmiş ve yeni öğretmen atamaları yapılmıştır (20).

2020 yılında tüm dünyayı etkisi altına alan ve hızla yayılan koronavirüs, milyonlarca kişinin hayatını kaybetmesinin yanı sıra ekonomik ve psiko-sosyal sorunlara neden olmuştur.

Ülkeler ve organizasyonlar bir yandan virüsün yayılmasını ve insanlara olan etkilerini azaltmak için tedbirler alırken, bir yandan da ani bir şekilde ortaya çıkan ve hızla yayılan bir pandemi karşısında hazırlıksız yakalanmışlardır.

İnsanların yeni tip koronavirüs ve kaynağı hakkındaki düşünceleri, maske ve sosyal mesafe gibi virüsten korunmaya yönelik tedbirler hakkındaki düşünceleri ve

aşya karşı yaklaşımlarına ilişkin düşünceleri önem arz etmektedir. Bu çalışmada Çorum ilinde yaşayan bireylerin koronavirüsün biyolojik bir silah olup olmadığı teorisi hakkındaki düşüncelerinin kapsamlı bir analizinin yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca Çorum ilinde yaşayan bireylerin COVID-19'un kaynağı hakkındaki bilgilerinin, COVID-19'un yayılmasını sınırlamak için alınan önleyici tedbirlere yönelik tutumlarının ve COVID-19'un yayılımı hakkındaki bilgilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çorum ilinde yaşayan bireylerin konu hakkındaki düşünceleri anket yöntemiyle elde edilmiş ve veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Araştırma 6 Kasım 2020 ve 6 Aralık 2020 tarihleri arasında Çorum ilinde yaşayan gönüllü bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın örneklemini, Çorum ilinde yaşayan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan (dâhil edilme kriterleri: 18 yaş ve üzeri, sağlıklı, anket doldurmak için gönüllü bireyler), çalışmaya katılmayı kabul eden 640 gönüllü birey oluşturmuştur. Araştırma öncesi örneklem büyüklüğünü belirlemek için 0,05 anlamlılık seviyesinde (%95 güven aralığı ile) güç analizi yapılmış ve anket araştırmasına minimum 384 gönüllünün katılmasının yeterli olacağı belirlenmiştir. Ancak belirlenen minimum sayıdan daha fazla katılımcıya ulaşılmıştır. Bu nedenle araştırmaya 640 gönüllü katılmıştır.

Araştırmada veri toplama aracı olarak "Yeni tip koronavirüs (COVID-19) hakkında anket formu" kullanılmıştır. Araştırmaya başlamadan önce araştırmada kullanılan anket formu uzman görüşleri doğrultusunda oluşturulmuştur. Araştırmanın yapılabilmesi için Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma hakkında anket katılımcılarına bilgi verilerek, gönüllü onamları alındıktan sonra veriler; "Yeni tip koronavirüs (COVID-19) hakkında anket formu" kullanılarak elde edilmiştir. Veriler yeni tip koronavirüs pandemisinden dolayı online Google anket aracılığıyla elde edilmiştir. Yeni tip koronavirüs (COVID-19) hakkında anket formu, 7' si sosyo-demografik tanımlayıcı soru ve 23'ü koronavirüs hakkında soru olmak üzere toplam 30 sorudan oluşmaktadır.

## İstatistiksel analizler

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Versiyon 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Lisans: Hitit Üniversitesi) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için veri dağılımına bağlı olarak

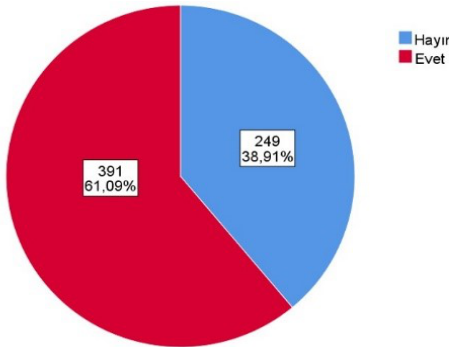
ortalama  $\pm$  standart sapma (minimum-maksimum) olarak raporlanmıştır. Anket soruları arasındaki ilişkiler ve oran karşılaştırmaları çapraz tablodaki hücrelerin örneklem büyüklüklerine bağlı olarak Ki-kare testi veya Fisher exact testi ile araştırılmıştır. Çapraz tablodaki hücrelerin %20 veya daha fazlasında 5 veya daha az beklenen frekans bulunduğu durumlarda Ki-kare testi yerine Fisher exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

### Anket sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Araştırmaya toplam 640 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması  $36,28 \pm 11,19$  (13-72) olarak belirlenmiştir. Katılımcılarının sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. "Koronavirüs biyolojik bir silah mıdır?" sorusuna verilen cevapların dağılımı daire grafiği ile Şekil 1'de gösterilmiştir. Katılımcıların %61,09 (n=391)'i koronavirüsün biyolojik bir silah olduğunu, %38,91 (n=249)'i koronavirüsün biyolojik bir silah olmadığını belirtmiştir. Katılımcıların "Koronavirüs biyolojik bir silahtır" likert tipi sorusuna verdikleri cevapların dağılımı ise çubuk grafiği ile Şekil 1'de gösterilmiştir. "Koronavirüs biyolojik bir silahtır" sorusuna katılımcıların %19,5 (n=125)'i kesinlikle katılıyorum ve %32,7 (n=209)'si katılıyorum cevabını vermiştir. Katılımcıların %10,5 (n=67)'i ise fikrinin olmadığını belirtmiştir. Katılımcıların koronavirüsün kaynağı hakkındaki bilgilerine ilişkin sorulara verilen cevapların dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

Katılımcıların koronavirüs yayılımını sınırlamak için önleyici tedbirlere yönelik tutumları hakkındaki sorulara verilen cevapların dağılımı Şekil 3'te

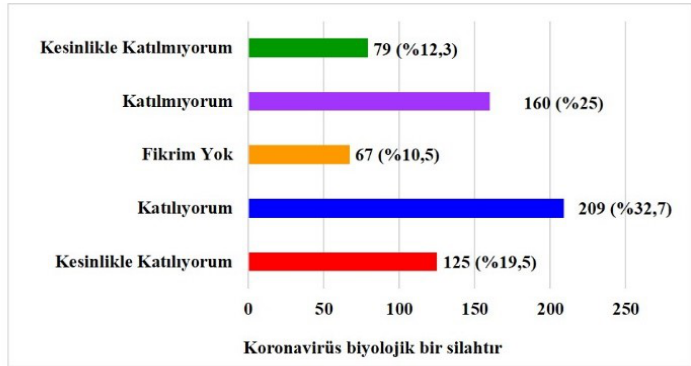


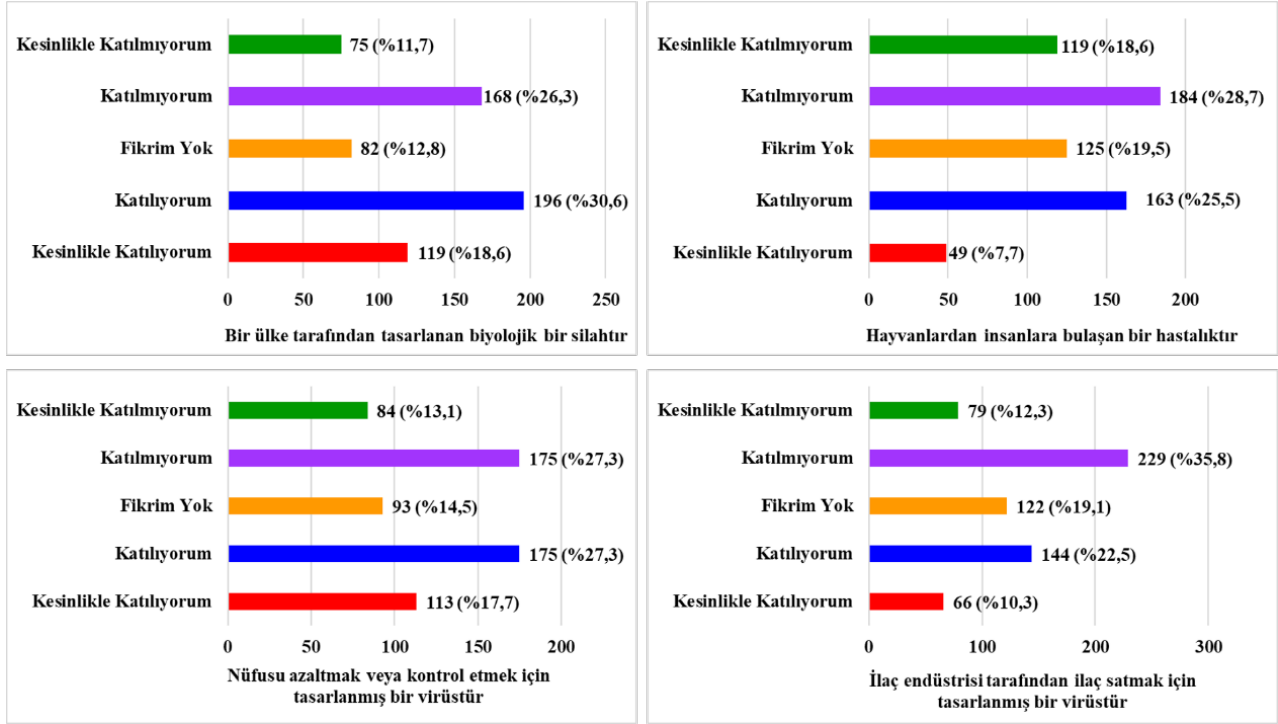
Koronavirüs biyolojik bir silah mıdır?

Şekil 1. "Koronavirüs biyolojik bir silah mıdır?" sorusuna verilen cevaplara ilişkin daire grafiği ve "Koronavirüs biyolojik bir silahtır" sorusuna verilen cevaplara ilişkin çubuk grafiği.

Tablo 1. Anket katılımcılarının sosyo-demografik özellikleri.

		n	%	
Cinsiyetiniz	Erkek	418	65,3	
	Kadın	222	34,7	
Eğitim durumunuz	İlköğretim	27	4,2	
	Lise	64	10	
	Ön lisans	51	8	
	Lisans	286	44,7	
	Yüksek lisans	86	13,4	
Gelir durumunuz	Doktora veya Tıpta Uzmanlık	126	19,7	
	Çalışmıyor	148	23,1	
	3000 TL ve altı	51	8	
	3001 - 5000 TL	130	20,3	
	5001 - 10000 TL	207	32,3	
Medeni durumunuz	10001 TL ve üzeri	104	16,3	
	Evli	439	68,6	
Yaşadığınız yer	Bekar	201	31,4	
	İl Merkezi	556	86,8	
	İlçe Merkezi	67	10,5	
Mesleğiniz	Köy/Kasaba	17	2,7	
	Akademisyen	107	16,7	
	Hekim/Akademisyen Hekim	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı	1	0,2
		Göğüs Hastalıkları Uzmanı	3	0,5
		Dahili	16	2,5
	Diğer	Cerrahi	25	3,9
		Temel Tıp	5	0,8
	Eczacı	9	1,4	
	Öğretmen	53	8,3	
	Mühendis/Mimar	23	3,6	
Muhasebeci-Mali Müşavir	13	2		
Esnaf/Serbest Meslek/İşadamı	20	3,1		
Polis/Askeri Personel/Hakim/Savcı	20	3,1		
Diğer Memur	115	18		
Ev hanımı	29	4,5		
Diğer	201	31,4		
<b>Toplam</b>		<b>640</b>	<b>100</b>	

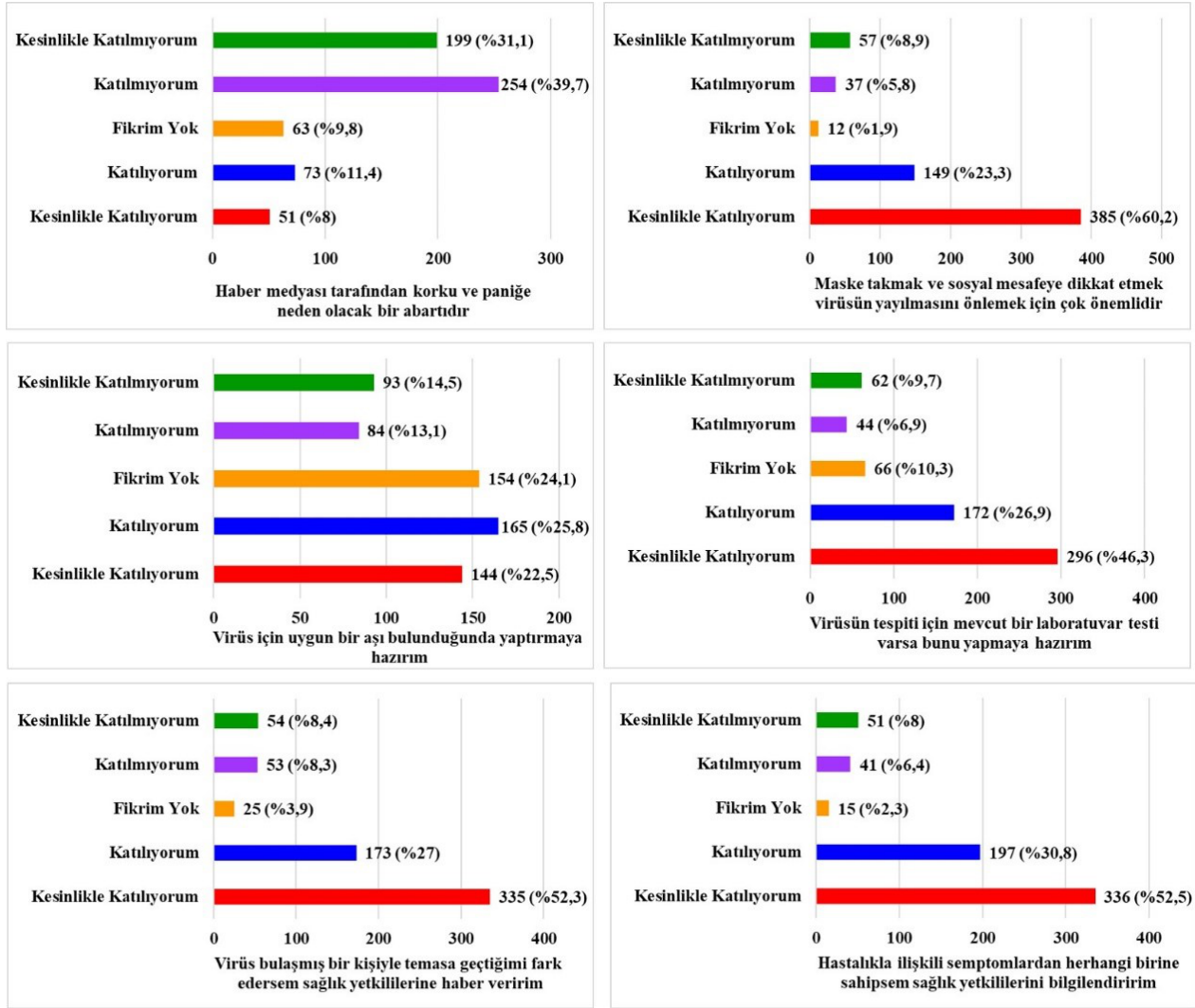




Şekil 2. Katılımcıların koronavirüsün kaynağı hakkındaki sorulara verdikleri cevaplara ilişkin çubuk grafikleri.

gösterilmiştir. “Virüsün ülkemde yayılmasıyla ilgili güncellemeleri genellikle takip ediyorum” sorusuna katılımcıların %6,9 (n=44)'u kesinlikle katılmıyorum, %9,4 (n=60)'ü katılmıyorum, %3,3 (n=21)'ü fikrim yok, %43,4 (n=278)'ü katılıyorum ve %37 (n=237)'si kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. “Virüsün dünya çapında yayılmasıyla ilgili güncellemeleri takip ediyorum” sorusuna katılımcıların %8,1 (n=52)'i kesinlikle katılmıyorum, %9,7 (n=62)'si katılmıyorum, %7,3 (n=47)'ü fikrim yok, %43,9 (n=281)'u katılıyorum ve %30,9 (n=198)'u kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. “Hastalık koronavirüs pozitif bir kişi ile temas sonucu bulaşabilir” sorusuna katılımcıların %7,3 (n=47)'ü kesinlikle katılmıyorum, %4,8 (n=31)'i katılmıyorum, %2,2 (n=14)'si fikrim yok, %33 (n=211)'ü katılıyorum ve %52,7 (n=337)'si kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. “Hastalık asemptomatik kişilerden bulaşabilir” sorusuna katılımcıların %5,2 (n=33)'si kesinlikle katılmıyorum, %6,6 (n=42)'si katılmıyorum, %16,4 (n=105)'ü fikrim yok, %32,8 (n=210)'i katılıyorum ve %39,1 (n=250)'i kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. “Hastalık madeni paralara ve banknotlara dokunarak bulaşabilir” sorusuna katılımcıların %8,9 (n=57)'u kesinlikle katılmıyorum, %10 (n=64)'u katılmıyorum, %11,6 (n=74)'si fikrim yok, %40,8 (n=261)'i katılıyorum ve %28,7 (n=184)'si kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. “Hastalık asansör kullanılması halinde bulaşabilir” sorusuna katılımcıların %7,8 (n=50)'i kesinlikle katılmıyorum, %8,8 (n=56)'i katılmı-

yorum, %12,2 (n=78)'si fikrim yok, %42,8 (n=274)'i katılıyorum ve %28,4 (n=182)'ü kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. “Hastalık alışveriş torbalarından veya kargo paketlerinden bulaşabilir” sorusuna katılımcıların %8,9 (n=57)'u kesinlikle katılmıyorum, %12,7 (n=81)'si katılmıyorum, %15,5 (n=99)'i fikrim yok, %40 (n=256)'i katılıyorum ve %23 (n=147)'ü kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. “1. ve 2. derece akrabalarınızdan (Çocuklar, anne, baba, dede, nine, torun, kardeş) koronavirüse yakalanan oldu mu?” sorusuna katılımcıların %30,94 (n=198)'ü evet, %69,06 (n=442)'si hayır cevabını vermiştir. “1. ve 2. derece akrabalarınızdan (Çocuklar, anne, baba, dede, nine, torun, kardeş) koronavirüse yakalanan oldu mu?” sorusuna evet cevabı veren katılımcıların “Virüse yakalanan akrabanızda hastalığın seyri nasıldı?” sorusuna %56,1 (n=111)'i orta, %26,3 (n=52)'ü hafif ve %17,7 (n=35)'i şiddetli cevabını vermiştir. “3. ve 4. derece akrabalarınızdan (Teyze, amca, dayı, hala vb.), yakın arkadaşlarınızdan veya komşularınızdan koronavirüse yakalanan oldu mu?” sorusuna katılımcıların %61,1 (n=391)'i evet, %38,9 (n=249)'u hayır cevabını vermiştir. “3. ve 4. derece akrabalarınızdan (Teyze, amca, dayı, hala vb.), yakın arkadaşlarınızdan veya komşularınızdan koronavirüse yakalanan oldu mu?” sorusuna evet cevabı veren katılımcıların “Virüse yakalanan akrabanızda, yakın arkadaşlarınızda veya komşularınızda hastalığın seyri nasıldı?” sorusuna %59,1 (n=231)'i orta, %28,4 (n=111)'ü hafif ve %12,5 (n=49)'i şiddetli cevabını vermiştir.



**Şekil 3.** Katılımcıların koronavirüs yayılımını sınırlamak için önleyici tedbirlere yönelik tutumları hakkındaki sorulara verilen cevaplara ilişkin çubuk grafikleri.

### Anket soruları arasında ilişki araştırmaları

Katılımcıların cinsiyeti, eğitim durumu, meslekleri, gelir durumu ve medeni durumu ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşüncesi arasındaki ilişkiler Tablo 2'de sunuldu. Katılımcıların eğitim durumu, meslekleri (hekim ile diğer meslekler, hekim+akademisyen ile diğer meslekler ve akademisyen ile diğer meslekler), ve gelir durumu ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşünceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla;  $p=0,001$ ;  $p=0,004$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ ; Tablo 2). Katılımcıların cinsiyeti ve medeni durumu ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşünceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Katılımcıların yaşadığı yer (il merkezi, ilçe, köy arasında ve ayrıca mahalleler arasında) ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşüncesi arasındaki ilişkiler Tablo 3'te verildi. Katılımcıların yaşadığı yer (il merkezi, ilçe, köy arasında ve ayrıca mahalleler arasında) ile COVID-

19'un biyolojik silah olup olmadığı düşüncesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ); Tablo3).

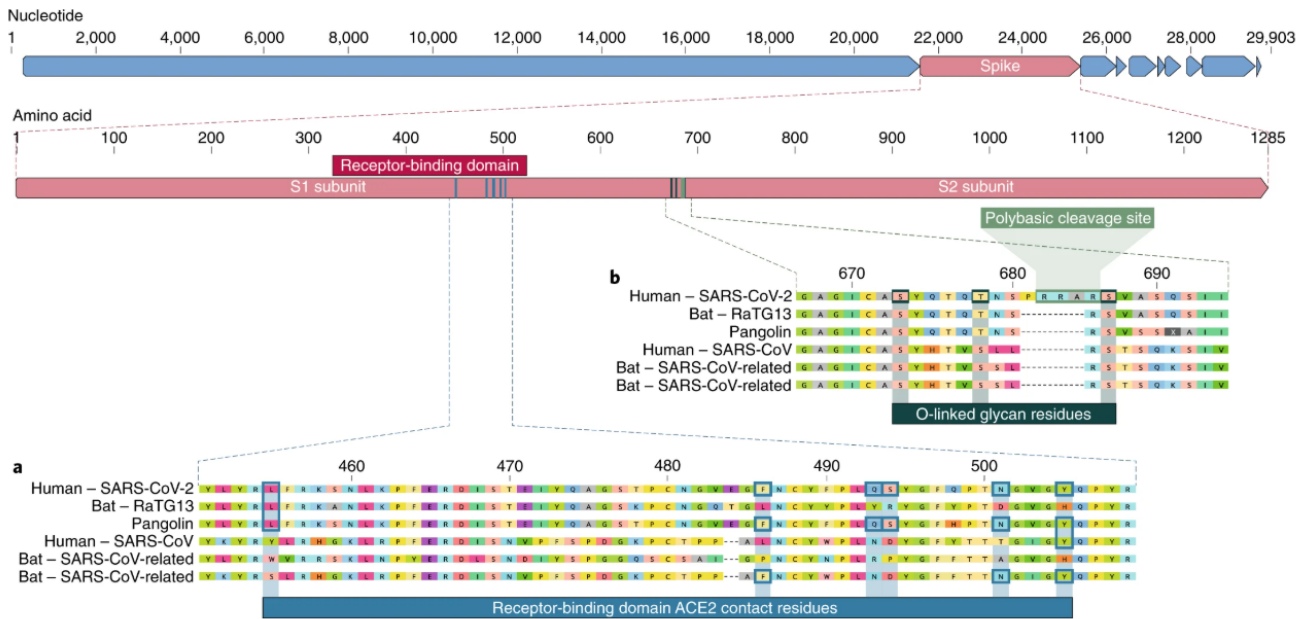
Katılımcıların 1. ve 2. derece akrabalarının koronavirüse yakalanma durumu, 3. ve 4. derece akrabalarının koronavirüse yakalanma durumu, 1. ve 2. derece akrabaları koronavirüse yakalananlarda hastalığın seyri ve 3. ve 4. derece akrabaları koronavirüse yakalananlarda hastalığın seyri ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşüncesi arasındaki ilişkiler Tablo 4'te sunuldu. Katılımcıların 1. ve 2. derece akrabalarından koronavirüse yakalanma durumları ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşünceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,022$ ; Tablo 4). Katılımcıların 3. ve 4. derece akrabalarından koronavirüse yakalanma durumları ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşünceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,236$ ; Tablo 4). 1. ve 2. derece akrabaları koronavirüse yakalananlarda hastalığın seyri ve 3.

**Tablo 2.** Cinsiyet, eğitim durumu, meslekler, gelir durumu ve medeni durum ile COVID-19' un biyolojik silah olup olmadığı düşüncesi arasındaki ilişkiler.

		Koronavirüs biyolojik bir silah mıdır?		p değeri	
		Hayır	Evet		
Cinsiyet	Kadın	n (%) 81 (%36,5)	141 (%63,5)	<b>0,360*</b> ( $\chi^2 (1)=0,837$ )	
	Erkek	n (%) 168 (%40,2)	250 (%59,8)		
Eğitim durumu	İlköğretim	n (%) 7 (%25,9)	20 (%74,1)	<b>0,001*</b> ( $\chi^2 (5)=20,641$ )	
	Lise	n (%) 24 (%37,5)	40 (%62,5)		
	Ön Lisans	n (%) 14 (%27,5)	37 (%72,5)		
	Lisans	n (%) 99 (%34,6)	187 (%65,4)		
	Yüksek Lisans	n (%) 36 (%41,9)	50 (%58,1)		
	Doktora veya Tıpta Uzmanlık	n (%) 69 (%54,8)	57 (%45,2)		
	Meslek	Hekim	n (%) 29 (%58)		21 (%42)
Diğer		n (%) 220 (%37,3)	370 (%62,7)		
Hekim+Akademisyen		n (%) 86 (%54,8)	71 (%45,2)	<b>&lt;0,001*</b> ( $\chi^2 (1)=22,045$ )	
Diğer		n (%) 163 (%33,7)	320 (%66,3)		
Akademisyen		n (%) 57 (%53,3)	50 (%46,7)	<b>0,001*</b> ( $\chi^2 (1)=11,154$ )	
Diğer	n (%) 192 (%36)	341 (%64)			
Gelir durumu	Çalışmıyor	n (%) 63 (%42,6)	85 (%57,4)	<b>&lt;0,001*</b> ( $\chi^2 (4)=21,595$ )	
	3000 TL ve altı	n (%) 15 (%29,4)	36 (%70,6)		
	3000-5000 TL	n (%) 37 (%28,5)	93 (%71,5)		
	5000-10000 TL	n (%) 76 (%36,7)	131 (%63,3)		
Medeni durum	10000 TL ve üzeri	n (%) 58 (%55,8)	46 (%44,2)	<b>0,235*</b> ( $\chi^2 (1)=1,410$ )	
	Bekar	n (%) 85 (%42,3)	116 (%57,7)		
	Evli	n (%) 164 (%37,4)	275 (%62,6)		
Total		n (%) 249 (%38,9)	391 (%61,1)		

\*Ki-kare test

From: The proximal origin of SARS-CoV-2



**Şekil 4.** Yeni tip koronavirüsün genetik dizilimi (Andersen ve ark. 2020).

**Tablo 3.** Yaşadığı yer (il merkezi, ilçe, köy arasında) ve il merkezinde bulunan mahalleler ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşüncesi arasındaki ilişki.

		Koronavirüs biyolojik bir silah mıdır?		p değeri	
		Hayır	Evet		
Yaşadığınız yer	İl Merkezi	n (%)	221 (%39,7)	335 (%60,3)	<b>0,404*</b> ( $\chi^2(2)=1,815$ )
	İlçe Merkezi	n (%)	21 (%31,3)	46 (%68,7)	
	Köy/Kasaba	n (%)	7 (%41,2)	10 (%58,8)	
Total		n (%)	249 (%38,9)	391 (%61,1)	
Mahalleler	Bahçelievler	n (%)	47 (%42,3)	64 (%57,7)	<b>0,138*</b> ( $\chi^2(12)=17,31$ )
	Binevler	n (%)	16 (%69,6)	7 (%30,4)	
	Buharaevler	n (%)	36 (%40,4)	53 (%59,6)	
	Çepni	n (%)	4 (%44,4)	5 (%55,6)	
	Gülabbey	n (%)	11 (%29,7)	26 (%70,3)	
	Kale	n (%)	11 (%55)	9 (%45)	
	Karakeçili	n (%)	6 (%33,3)	12 (%66,7)	
	Kunduzhan	n (%)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	
	Mimarsinan	n (%)	10 (%27)	27 (%73)	
	Ulukavak	n (%)	40 (%40)	60 (%60)	
	Üçtutlar	n (%)	36 (%43,9)	46 (%56,1)	
	Yavruturna	n (%)	0 (%0)	3 (%100)	
Yeniyol	n (%)	8 (%40)	12 (%60)		
Total		n (%)	228 (%41)	328 (%59)	

\*Ki-kare test

ve 4. derece akrabaları koronavirüse yakalananlarda hastalığın seyri ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşüncesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ; Tablo 4).

## Tartışma

Bu çalışmada Çorum ilinde yaşayan 640 kişiyle COVID-19 üzerine bir anket araştırması gerçekleştirildi. Araştırmanın sonuçlarına göre katılımcıların %61,09'u "Koronavirüs biyolojik bir silah mıdır?" sorusuna evet yanıtını vermiştir. Ankete katılanların yarısından fazlası koronavirüsün biyolojik bir silah olduğunu düşünmektedir. Katılımcıların yaklaşık olarak yarısı (%49,2) ise koronavirüsün bir ülke tarafından tasarlanan biyolojik bir silah olduğuna inanmaktadır. Koronavirüs salgınının ortaya çıkma nedeni olarak katılımcıların %45'i nüfusu azaltmak ve kontrol etmek olduğunu düşünürken, %32,82'si ise ilaç endüstrisi tarafından ilaç satmak için tasarlandığını düşünmektedir. Katılımcıların çoğu (%83,5) maske takmanın ve sosyal mesafeye dikkat etmenin virüsün yayılmasını önlemekte çok önemli bir faktör olduğunu düşünmektedir. Araştırmaya katılanların yaklaşık olarak yarısı (%48,3) virüs için uygun bir aşı bulunduğunda yaptırmaya hazır olduğunu belirtmiştir.

Literatürde COVID-19 salgınına yönelik çeşitli anket çalışmaları mevcuttur. Abdelhafiz ve ark. (2020), Mısır'da 599 kişiye uyguladıkları anket çalışmasında katılımcıların %26,8'i koronavirüsün başlangıçta biyolojik bir silah olarak tasarlandığını düşündüklerini, %32,2'si biyolojik bir silah olarak tasarlanmadığını düşündüklerini ve %41'i ise

fikrinin olmadığını ifade etmiştir (21). Nasir ve ark. (2020)'nin Endonezya'da 530 bireye uyguladıkları anket çalışmasında katılımcıların %27,7'si koronavirüsün belirli bir ülkenin biyolojik silahı olduğunu, %29,2'si biyolojik silah olmadığını ve %43'ü ise konu ile ilgili fikrinin olmadığını ifade etmiştir (22). Olapegba ve ark. (2020), Nijerya'da 180 şehir ve kasabadan 1357 kişiye uyguladıkları anket çalışmasına katılanların %46,94'ü koronavirüsün Çin hükümeti tarafından tasarlanmış biyolojik bir silah olduğunu belirtirken, %13,26'si ise ABD hükümeti tarafından tasarlanan biyolojik bir silah olduğunu ifade etmiştir (23). Çalışmamızda katılımcıların %61,09'u koronavirüsün biyolojik bir silah olduğunu ifade ederken, %38,91'i koronavirüsün biyolojik bir silah olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda katılımcıların %49,2'si "Bir ülke tarafından tasarlanan biyolojik bir silahtır" sorusuna kesinlikle katılıyorum veya katılıyorum cevabı vererek bir ülke tarafından tasarlanan biyolojik bir silah olduğunu belirtmiştir.

Abdelhafiz ve ark. (2020)'nin çalışmasında katılımcılar %87,3'ü COVID-19'un madeni paralara ve banknotlara dokunarak bulaştığını, %5,2'si madeni paralara ve banknotlara dokunarak bulaşmadığını ve %7,5'i ise fikrinin olmadığını ifade etmiştir (21). Nasir ve ark. (2020)'nin yaptığı çalışmada ankete katılanların %36,2'si ise para veya malları yaklaşık 30 dakika güneşe maruz bırakmanın virüsü öldürebileceğine inandığını, %28,7'si inanmadığını ve %35,6'sı ise fikrinin olmadığını ifade etmiştir (22). Çalışmamızda Abdelhafiz ve ark. (2020)'nin bulgularına benzer şekilde katılımcıların büyük çoğunluğu (%69,5) COVID-19'un madeni paralara ve banknotlara

**Tablo 4.** 1. ve 2. derece akrabalarının koronavirüse yakalanma durumu, 3. ve 4. derece akrabalarının koronavirüse yakalanma durumu, 1. ve 2. derece akrabaları koronavirüse yakalananlarda hastalığın seyri ve 3. ve 4. derece akrabaları koronavirüse yakalananlarda hastalığın seyri ile COVID-19'un biyolojik silah olup olmadığı düşüncesi arasındaki ilişkiler.

		Koronavirüs biyolojik bir silah mıdır?		p değeri	
		Hayır	Evet		
1. ve 2. derece akrabalarınızdan (Çocuklar, anne, baba, dede, nine, torun, kardeş) Koronavirüse yakalanan oldu mu?	Hayır	n (%)	185 (%41,9)	257 (%58,1)	<b>0,022*</b> ( $\chi^2$ (1)=5,227)
	Evet	n (%)	64 (%32,3)	134 (%67,7)	
Total		n (%)	249 (%38,9)	391 (%61,1)	
1. ve 2. derece Koronavirüse yakalanan akrabanızda hastalığın seyri nasıldı?	Hafif	n (%)	17 (%32,7)	35 (%67,3)	<b>0,953*</b> ( $\chi^2$ (2)=0,097)
	Orta	n (%)	35 (%31,5)	76 (%68,5)	
	Şiddetli	n (%)	12 (%34,3)	23 (%65,7)	
Total		n (%)	64 (%32,3)	134 (%67,7)	
3. ve 4. derece akrabalarınızdan (Çocuklar, anne, baba, dede, nine, torun, kardeş), yakın arkadaşlarınızdan veya komşularınızdan Koronavirüse yakalanan oldu mu?	Hayır	n (%)	104 (%41,8)	145 (%58,2)	<b>0,236*</b> ( $\chi^2$ (1)=1,403)
	Evet	n (%)	145 (%37,1)	246 (%62,9)	
Total		n (%)	249 (%38,9)	391 (%61,1)	
3. ve 4. derece Koronavirüse yakalanan akrabanızda hastalığın seyri nasıldı?	Hafif	n (%)	41 (%36,9)	70 (%63,1)	<b>0,997*</b> ( $\chi^2$ (2)=0,006)
	Orta	n (%)	86 (%37,2)	145 (%62,8)	
	Şiddetli	n (%)	18 (%36,7)	31 (%63,3)	
Total		n (%)	145 (%37,1)	246 (%62,9)	

\*Ki-kare test

dokunarak bulaşabileceğini belirtmiştir. Abdelhafiz ve ark. (2020)'nin çalışmasında katılımcıların büyük çoğunluğu (%81,8) virüsün semptom göstermeyen kişiden bulaşabileceğini ifade etmiştir (21). Benzer şekilde çalışmamıza katılanların büyük bir çoğunluğu (%71,9) virüsün asemptomatik kişilerden bulaşabileceğine inanmaktadır. Abdelhafiz ve ark. (2020)'nin çalışmasında katılımcıların %76,4'ü halka açık yerlerde maske takılmasının, %99,1'i ise semptomları olan herkesle sosyal mesafenin korunmasının hastalığı önlemede önemli olduğunu belirtmiştir (21). Olapegba ve ark. (2020)'nin yaptıkları anket çalışmasında katılımcıların %94,25'i COVID-19 salgınına önlemenin bir yolu olarak düzenli el yıkama ve sosyal mesafe olduğunu ifade etmiştir (23). Benzer şekilde çalışmamıza katılanların büyük çoğunluğu (%83,5) maske takmanın ve sosyal mesafeye dikkat etmenin virüsün yayılmasını önlemek için alınması gereken çok önemli bir tedbir olduğunu ifade etmiştir. Çalışmamızda katılımcıların yaklaşık olarak yarısı (%48,3) aşı yaptırmaya hazır olduğunu belirtmiştir. Abdelhafiz ve ark. (2020)'nin çalışmasında ise araştırmaya katılanların %88,6'sının COVID-19 aşısı olmaya sıcak baktıkları belirtilmiştir.

Egunjobi (2020), 11 ülkeden 96 kişinin katıldığı anket çalışmasında, %81,3'ü COVID-19 salgınına çok ciddi

bir durum olarak bulunduğunu ifade etmiştir (24). Egunjobi (2020)'nin çalışmasında araştırmaya katılanların %69,7'si COVID-19'u doğal bir virüs olarak görmediklerini belirtmiştir. COVID-19'u doğal virüs olarak görmeyen bireylerin %45'i ise koronavirüsü bir savaş sebebi olarak düşündüğünü belirtmiştir. Ayrıca COVID-19 virüsünün savaş sebebi olduğunu düşünen bireylerin %42'si COVID-19 salgınının biyolojik bir silah olabileceğini, %3'ü ise yeni tip koronavirüsü III. Dünya Savaşı olarak gördüğünü ifade etmiştir (24). Çalışmamızda ise ankete katılanların %61,09'u koronavirüsün biyolojik bir silah olduğunu belirtmiştir. Ayrıca katılımcıların %49,2'si "Bir ülke tarafından tasarlanan biyolojik bir silahtır" sorusuna kesinlikle katılıyorum veya katılıyorum cevabı vererek bir ülke tarafından tasarlanan biyolojik bir silah olduğunu belirtmiştir.

Seyran ve ark. (2020), SARS-CoV-2'nin genetik özelliklerini irdeledikleri çalışmalarında SARS-CoV-2'nin benzersiz özellikleri bulunduğunu ve virüsün proksimal kökenine ilişkin tartışılması gereken sorular olduğunu belirtmiştir (25). Andersen ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada genomik verilerin karşılaştırmalı analizinden SARS-CoV-2 bir laboratuvar yapısı veya kasıtlı olarak manipüle edilmiş bir virüs olmadığını belirtmişlerdir (26). Barh ve ark. (2020), SARS-CoV-2'nin yeni tespit edilen bir virüs

olması ve kesin kökeninin henüz belli olmaması nedeniyle virüsün kökeni hakkında bazı komplo teorilerin ortaya çıktığını belirtiyorlar (27). Bu çalışmalar bize SARS-CoV-2'nin proksimal kökenine ilişkin araştırmaların devam ettiğini, bu patojenin laboratuvar kaynaklı biyolojik bir silah mı, yoksa hayvanlarda doğal olarak bulunan virüslerin mutasyonu sonucu doğal yollardan mı geliştiği tartışmalarının devam eden bir süreç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda her ne kadar Çorum ilinde yaşayan bireylerin büyük çoğunluğu koronavirüsün biyolojik bir silah olduğuna inandığını belirtse de, bu literatür verileri ile SARS-CoV-2'nin kesin kökeninin net olarak henüz ortaya konmuş olmaması, aksi yönde düşünen bireylerin fikirlerini ve kararsız bireyleri desteklemektedir.

Yeni tip koronavirüsün kökenini araştıran Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'de Wuhan'da yapılan 1 aylık araştırma sonucunda virüsün Wuhan'daki gıda pazarından yayıldığına dair kanıt bulunmadığını belirtmiştir. DSÖ virüsün hayvandan insana geçmiş olma ihtimalinin yüksek olduğunu, ancak COVID-19'un yarasa ve pangolinlerden insanlara bulaştığına dair bir kanıt da olmadığını ifade etmiştir. Ayrıca 2019 Aralık ayından önce Wuhan'da COVID-19 olduğuna dair de bir kanıt bulunmadığı için yeni tip koronavirüsün Çin'in başka bir şehrinde çıkmış olabileceği de ifade edilmiştir. DSÖ ekibine öncülük eden gıda güvenliği ve hayvan hastalıkları uzmanı Peter Ben Embarek, araştırmalar sonucunda virüsün bir hayvandan bulaşarak insanlar arasında pandemiye yol açtığı yönündeki tahminlerin şu ana kadar en olası iddia olduğu kanısına vardıklarını ifade etmiştir (28).

2002-2003'teki Ağır Akut Solunum Yolu Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS) salgınının ardından yarasa korona virüslerinin genetik bilgilerinin bulunduğu bir arşiv yaratmak amacıyla kurulan Wuhan Viroloji Enstitüsü hakkında COVID-19'un buradaki laboratuvarında yapay olarak üretildiği ve yanlışlıkla dışarı çıktığı iddiaları öne sürülmüştür. Peter Ben Embarek ise virüsün Çin'deki bir laboratuvardan sızmış olma ihtimalinin çok düşük olduğunu, bu teoriyle ilgili daha fazla araştırma yapmaya gerek olmadığını belirtmiştir (28). Wuhan Viroloji Enstitüsü yöneticileri, virüsün enstitüden kaynaklanmış olma ihtimalini kabul etmemişler ve enstitünün dünyanın en güvenli laboratuvarlarından biri olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca tesisteki bilim insanlarının, hastalığın halk arasında yayılmaya başlamasından sonra ilk koronavirüs örneklerini aldıklarını ifade etmişlerdir. Yöneticiler "Hastaneden gönderilen SARS benzeri pnömoni veya nedeni bilinmeyen zatürre örnekleriyle 30 Aralık'ta temas kurduklarını vurgulayarak, bu tarihten önce yeni koronavirüsle karşılaşmadıklarını ve dolayısıyla olmayan bir virüsün

laboratuvarından sızmasının mümkün olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca enstitüdeki bilim insanlarının hiçbirinin virüse yakalanmadığı için patojenin tesisten sızma ihtimalinin son derece düşük olduğunu belirtmişlerdir (29).

Andersen ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada genomik verilerin karşılaştırmalı analizinden (Şekil 4) SARS-CoV-2'nin kökeni hakkında ne çıkarılabileceğini gözden geçirmiştir. SARS-CoV-2 genomunun dikkate değer özellikleri hakkında bir bakış açısı sunmuş ve ortaya çıkabilecek senaryoları tartışmıştır. Analiz sonuçları SARS-CoV-2 bir laboratuvar yapısı veya kasıtlı olarak manipüle edilmiş bir virüs olmadığını göstermiştir (26). COVID-19 hakkında artan vaka sayısına paralel olarak literatürün de hızla gelişmeye devam edeceği ifade edilmiştir (30). Ancak Andersen ve ark. (2020)'nin çalışması dışında genetik düzeyde başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma daha büyük örneklem büyüklüğü ile farklı araştırmacılar tarafından tekrarlanabilir.

## Sonuç

Çorum ilinde yaşayan bireylerden seçilen örneklemin büyük çoğunluğu koronavirüsün biyolojik bir silah olduğuna inandığını belirtmiştir. Araştırmaya katılanların eğitim durumları, gelir durumları, meslekleri ve 1. ve 2. derece akrabalarının koronavirüse yakalanma durumları katılımcıların koronavirüs hakkındaki düşüncelerini etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir.

Literatürde yeni tip koronavirüsün genetik diziliminin incelendiği bazı çalışmalarda COVID-19 bir laboratuvar yapısı veya kasıtlı olarak manipüle edilmiş bir virüs olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde yeni tip koronavirüsün genetik diziliminin incelenmesi sonucunda yeni tip koronavirüsün biyolojik bir silah olduğunun gösterildiği bir çalışmada bulunamamıştır. Ayrıca, yeni koronavirüsün Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nda hayvanlardan insanlara bulaştığını gösteren veya herhangi bir laboratuvarından sızdığını ortaya koyan kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Sonuç olarak literatürde COVID-19'un kesin kökeni net olarak henüz ortaya konulamamıştır.

Sonuç olarak COVID-19 salgını, modern tıp çağında dünyayı tam anlamıyla sarsmış ve benzeri görülmemiş bir düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. COVID-19 vakalarının sayısı dünya çapında hızla artmaya devam etmektedir ve yakın zamanda koronavirüsün yok olacağı beklenmemektedir. Artan vaka sayısına paralel olarak literatürde bu konuda yapılan çalışmaların ve yayın sayısının da artarak devam edeceği düşünülmektedir. Hızla gelişen literatür bilgisi ile birlikte COVID-19'un kesin köke-



### Teşekkür:

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkılarından dolayı Hitit Üniversitesi Lisanüstü Eğitim Enstitüsü Adli Bilimler Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Faruk GÖKMEŞE'ye, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Murat GÖLPINAR'a, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim

Dalından Doç. Dr. Güvenç DOĞAN'a, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalından Doç. Dr. Engin YILDIRIM'a ve ayrıca anket çalışmasını destekleyen tüm katılımcılara sonsuz teşekkürler.

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: MKu, ED, MKi, GA Tasarım: MKu, ED, MKi, GA Veri toplama/Veri işleme: MKu, ED, MKi, GA Veri analizi: ED, GA Makalenin hazırlanması: MKu, ED, MKi Makalenin kontrolü: MKu, ED, MKi

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 05.11.2020 tarihli ve 2020-112 sayı numaralı kararı ile alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Gerekmemektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Erkekoğlu P, Gümüsel BK. Biyolojik savaş ajanları: Tarihçeleri, patofizyolojileri, tanıları, tedavileri ve önlemler. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018;43:81-111.
2. Wheelis M, Biological warfare at the 1346 siege of Caffa. *Emerging Infectious Diseases* 2002;8:971-975.
3. Trevisatano SI. The 'Hittite plaque' an epidemic of tularaemia and the first record of biological warfare. *Medical Hypotheses* 2007;69:1371-1374.
4. Wheelis M. A Short History of Biological Warfare and Weapons. In: M.I. Chevrier, K. Chomiczewski, H. Garrigue, G. Granasztói, M. R. Dando, G.S. Pearson. editors. *The Implementation of Legally Binding Measures to Strengthen the Biological and Toxin Weapons Convention*, Dordrecht: Springer; 2004:15-31.
5. Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, Vaskuhl GW, Cornea P, Bronze MS. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. *The American Journal of The Medical Sciences* 2002;323:299-315.
6. Christopher GW, Chieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM. Biological warfare, a historical perspective. *JAMA* 1997;278:412-417.
7. Atlas RM. The medical threat of biological weapons. *Critical Rev Microbiol* 1998;3:157-168.
8. Atlas RA. Bioterrorism before and after September 11. *Crit Rev Microbiol* 2001;4:355-379.
9. Durham B. The back ground and history of manmade disasters. *Top Emerg Med* 2002;24:1-14.
10. Barenblatt D. A plague upon humanity: the secret genocide of axis Japan's germ warfare operation. London: Souvenir Press, 2006.
11. Hincal F, Erkekoğlu P, Hincal AA. Second World Congress on Chemical, Biological and Radiological Terrorism. "Proceedings-CBMTS III 2004. In: "The Threat of Chemical/Biological Terrorism and Warfare- The Perception and Views of University Students". Aberdeen, Maryland, ABD. 2003;188-191.
12. World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Erişim tarihi 17 Nisan 2020).
13. <https://www.economist.com/china/2020/02/08/chinas-rulers-see-the-coronavirus-as-a-chance-to-tighten-their-Grip> (Erişim tarihi 13 Mart 2020).
14. Dikmen AU, Kına MH, Özkan S, İlhan MN. COVID-19 epidemiyolojisi: Pandemiden ne öğrendik? *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 2020;4:29-36.
15. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497-506.
16. Demirdöğen O, Yorulmaz R. Kovid-19 Salgınının Dünya Ekonomilerine Etkisi. *Ortadoğu Araştırma Merkezi* 2020;242:5-6.
17. <https://hub.jhu.edu/2020/03/06/covid-19-coronavirus-impacts-global-supply-chain/> (Erişim tarihi 13 Mart 2020).
18. <https://www.aa.com.tr/tr/ekonomi/turkiyenin-turizm-geliri-2019da-yuzde-17-artti/1719831> (Erişim tarihi 19 Nisan 2020).
19. <https://www.haberturk.com/son-dakika-haberi-icisleribakanligi-ndankoronavirus-genelgesi2618480> (Erişim Tarihi: 19 Mayıs 2020).
20. <https://tr.euronews.com/2020/03/18/koronavirusle-mucadele-esgudum-toplantisi-sonrasi-cumhurbaskan-erdogan-ulusa-sesleniyor> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
21. Abdelhafiz AS, Mohammed Z, Ibrahim ME et al. Knowledge, perceptions, and attitude of egyptians towards the novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Community Health* 2020; 45: 881-890.
22. Nasir NM, Baequni B, Nurmansyah MI. Misinformation related to COVID-19 in Indonesia. *Jurnal Administrasi Kesehatan Indonesia* 2020;8:51-59.

23. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3584408](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3584408). 2020 (Erişim tarihi 6 Mayıs 2020).
24. <https://www.researchgate.net/publication/340607042> (Erişim tarihi 6 Mayıs 2020).
25. Seyran M, Pizzol D, Adadi P et al. Questions concerning the proximal origin of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology* 2021; 93:1204-1206.
26. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 2020;26: 450-452.
27. Barh D, Andrade BS, Tiwari S et al. Natural selection versus creation: A literature review on the origin of SARS-COV-2. *Infezioni in Medicina* 2020;28:302-311.
28. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/origins-of-the-virus> (Erişim tarihi: 15 Mayıs 2020).
29. <https://www.nbcnews.com/news/world/inside-wuhan-lab-center-coronavirus-storm-n1236254>. (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/origins-of-the-virus> (Erişim tarihi 20 Nisan 2020)).
30. Kiraz M. A Holistic Investigation of Global Outputs of Covid-19 Publications in Neurology and Neurosurgery. *EJMI* 2020;4: 506-512.

## Pandeminin Gölgesinde Geçen 2 Yıl: Sorularla COVID-19

### 2 Years in the Shadow of the Pandemic: COVID-19 with Questions

İmdat Kılbaş<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0002-8909-4140, Elmas Pınar Kahraman Kılbaş<sup>2</sup> ORCID No: 0000-0003-1348-625X, İhsan Hakkı Çiftci<sup>3</sup> ORCID No: 0000-0002-9812-134X

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup>Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, İstanbul, Türkiye.

<sup>3</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 13.05.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 02.12.2021

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

İmdat Kılbaş  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Topkapı, Turgut Özal Millet Cd,  
34093 Fatih/İstanbul, Türkiye.  
E posta: imdtklbs@gmail.com

#### **Anahtar Sözcükler:**

Aşı  
COVID-19  
Epidemiyoloji  
SARS-CoV-2  
Viroloji

#### **Key Words:**

Vaccine  
COVID-19  
Epidemiology  
SARS-CoV-2  
Virology

#### **ÖZ**

COVID-19 salgını ilk olarak 2019 yılında Çin'de başlamıştır. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu hastalık kısa süre içinde bir pandemi haline gelmiştir. COVID-19'un beraberinde getirdiği toplumsal problemler, bu hastalıkla ilgili temel ve kanıta dayalı bilgilere yönelik çok sayıda soru gündeme getirmiştir. COVID-19 ile ilgili aşı ve tedavi çalışmaları artan hızda devam etmektedir. Bu makalede, COVID-19'un virolojisi, immünolojisi, tanısı, komorbiditeleri, epidemiyolojisi, tedavisi ve aşı geliştirme çalışmaları hakkında bazı sorular cevaplanmıştır.

#### **ABSTRACT**

The COVID-19 outbreak first started in China in 2019. This disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, soon became a pandemic. The social problems brought about by COVID-19 have raised many questions about basic and evidence-based information about this disease. Vaccine and treatment studies related to COVID-19 continue at an increasing rate. In this article, some questions about the virology, immunology, diagnosis, comorbidities, epidemiology, treatment and vaccine development studies of COVID-19 are answered.

#### **Giriş**

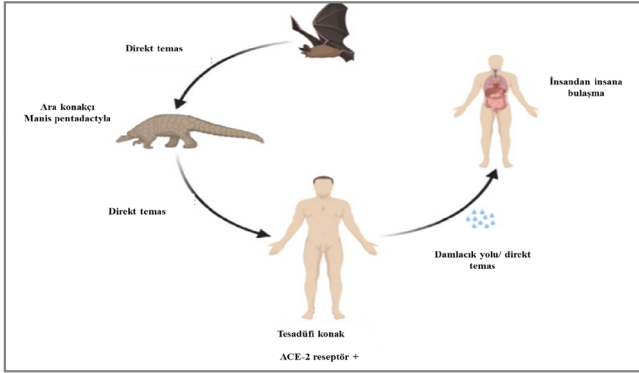
Aralık 2019 tarihinde, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve etiyolojisi bilinmeyen birkaç pnömoni vakası bildirildi (1). Bu vakaların, canlı hayvanların da satıldığı Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı'na maruz kalma öyküsünün mevcut olduğu ifade edildi. Ocak 2020'nin ilk haftasında Çin'de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından bu hastaların boğaz sürüntü örneğinden yeni bir koronavirüs tespit edildi. Saptanan virüse 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) adı verildi. İlk yayılmanın deniz ürünleri ve hayvan pazarındaki maruziyetle bir bağlantısı olduğu düşünülse de, sayının hızla artması nedeniyle ve hastaların hayvan pazarlarına yönelik öyküsünün olmadığı tespit edilince virüsün insandan insana bulaşabildiği bildirildi. Hastalığın küresel olarak hızla yayılması nedeniyle 30 Ocak'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) salgının uluslararası önemi olduğunu ve halk sağlığı açısından acil durumu ilan

edilmesi gerektiğini bildirdi. 11 Şubat 2020'de DSÖ tarafından hastalığın resmi adının "COVID-19" olduğu duyuruldu (2). Bu yazıda COVID-19 hastalığı hakkında genel bilgilerin soru-cevap olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### **SARS-CoV-2 virolojisi nasıldır?**

SARS-CoV-2, Coronaviridae ailesinin bir üyesi olduğundan bu ailenin ortak özelliklerini taşımaktadır. Koronavirüsler, büyük (30-kb), tek zincirli, pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir. Genomun ilk üçte ikisi, yeni viral genetik materyalin üretimi için gerekli olan yapısal olmayan proteinlere (nsp1 ila 16) proteolitik olarak bölünen iki büyük poliproteini (ORF1a ve ORF1b'den pp1a ve pp1ab) kodlar. Genomun geri kalanı, yapısal proteinleri kodlar ve sırasıyla viryonları üreten ve konak cevabını değiştiren yardımcı genleri taşır (3).

Yeni ortaya çıkan koronavirüs, SARS-CoV ile yakından ilişkili olup nükleotid seviyesinde kabaca %80 benzerlik gösterir. SARS-CoV-2'nin yakın akrabası olan ve %96 benzerlik gösteren RaTG13-2013 virüsü SARS-CoV gibi insanlara ya doğrudan ya da yarası gibi bir hayvan ara konağı ile bulaşır (4) (Şekil 1). SARS-CoV-2 üzerinde yapılan ilk çalışmalar, spike proteininin hücre yüzey reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanması nedeniyle de SARS-CoV'ye benzerdir (4, 5).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin bulaşma şeması (10).

### SARS-CoV-2 hayvan rezervuarı nedir?

RaTG13-2013 olarak adlandırılan yarası virüsü, SARS-CoV-2 ile %96 benzerlik göstermektedir. Bu da iki virüsün ortak bir ataya sahip olduğunun güçlü bir göstergesi olup, SARS-CoV-2'nin yarasalarda ortaya çıktığı fikrini güçlendirmiştir. Benzer şekilde hem SARS-CoV hem de MERS-CoV'un yarasalarda bulunan virüslerle ortak ataya sahip olduğu bildirilmiştir. Bu virüslerin her ikisinin de insanlara bulaşmak için bir ara konağına sahip olduğu ve bu ara konakların, SARS-CoV için hurma misketleri olduğu, MERS-CoV için ise develer olduğu ifade edilmiştir (3). Kısacası Pangolinlerin SARS-CoV-2 için ara konakçı olabileceğine dair kanıtlar bulunmakta olup halen kesinlik kazanmamıştır (6). Ara konağın tespit edilmesi SARS-CoV-2'nin nasıl insan patojeni haline geldiği, yayılma potansiyeli kazandığı ve bu potansiyeli nasıl azaltacağını anlamak için son derece önemlidir. Ara konağın bilinmesi, rezervuar hayvanlarla insanların temasını sınırlandırmak için önlemler alınmasına olanak sağlar (7).

### SARS-CoV-2'nin bulaş yolları nelerdir?

Diğer Koronavirüs türlerinde olduğu gibi, SARS-CoV-2'nin temel bulaşma yollarının, viral partiküllerin solunması, nazal, konjunktival ve oral mukoza ile doğrudan/dolaylı temas olduğu bilinmektedir. (Şekil 1) Primer hedef konak reseptörleri, orofarenks ve üst solunum yolu de dahil olmak üzere temel olarak insan solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörleridir. Ayrıca gastrointestinal sistem de enfeksiyona duyarlı olup, bulaşma yolu olarak hizmet edebilmektedir (8,9).

### SARS-CoV-2'nin bulaşma riski nedir?

Bulaşma riski, temas şekli, çevre, etkenin bulaşıcılığı ve sosyoekonomik faktörler gibi multifaktöriyel bir olaydır. Bulaşta en büyük sorumlu etken yakın temas olup (2 metreden az mesafede en az 15 dakika), özellikle kalabalık alanlar, arkadaş ve aile toplantıları bulaşın en yoğun yaşandığı yerlerdir. Enfekte kişiyle temaslı bir grup içinde hastalığa yakalanan bireylerin oranı %4 ila %35 arasında değişiklik göstermektedir. Ek olarak enfekte bir kişiyle aynı odada uyumak veya enfekte bir kişinin eşi olmak riski artırmaktadır. Enfekte kişinin aileden izole olması (karantinaya alınması) aile bireylerinin enfeksiyon riskinin azalmasını sağlamaktadır. Yüksek riskli olarak tanımlanan diğer faaliyetler arasında enfekte kişi ile yemek yemek, yiyeceklerini paylaşmak ve grup faaliyetlerine katılmak yer almaktadır. Bulaş riskinin, dış mekânlarla karşılaştırıldığında kapalı ortamlarda önemli ölçüde arttığı da bildirilmektedir. Kalabalık ve iyi havalandırılmayan iç mekanlarda uzun süreli kalış damlacık yoluyla bulaş sürecinde etkili olabilmektedir (11, 12).

### SARS-CoV-2'nin yetişkin ve çocuklarda semptomları nelerdir?

Her yaşta insan COVID-19 enfeksiyonuna karşı duyarlıdır. Çeşitli çalışmalar, enfekte çocukların çoğunun asemptomatik olduğunu veya COVID-19 pandemisi sırasında hafif semptomlar yaşadığını göstermektedir (13). Ancak, enfekte çocukların yaklaşık %11'inin hastaneye kaldırıldığı bildirilmektedir. Çoğu çocuğun hastalığı atlattığı ve COVID-19'a bağlı ölümün 18 yaşın altındaki vakalarda nadir olduğu bildirilmiştir. İtalya'da acil servise başvuran 100 çocuğun dahil edildiği bir kohort çalışmasında çocukların %54'ünde düşük dereceli ateş, %44'ünde öksürük ve %23'ünde ise iştahsızlık gibi belirtileri olduğu bildirilmiştir. Vakaların yalnızca %1-2'sinde şiddetli hastalık gözlenmiştir (14). Ancak delta varyantının çocuklarda ve gençlerde en sık görülen semptomlarının ateş, öksürük, üst solunum yolu semptomları, gastrointestinal semptomlar olduğu bildirilmektedir (15).

Yetişkinlerde COVID-19 pnömonisinin ortak klinik özellikleri ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, diyare, koku alma kaybı, tat alma kaybı, miyalji ve nefes darlığından oluşmaktadır (16). Hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonları hafif, orta ve kritik düzeyde pnömoni şeklinde değişiklik gösterebilmelidir.

### SARS-CoV-2'nin laboratuvar parametrelerindeki değişimler nelerdir?

Literatürde laboratuvar parametrelerini değerlendiren iki meta-analiz çalışmasının verilerine göre, COVID-19 vakalarında lökosit, nötrofil, lenfosit, CD3, CD4, CD8, T

hücre sayıları ve trombosit sayılarının anlamlı derecede düşük olduğunu rapor edilmiştir. Düşük lökosit ve nötrofil sayıları COVID-19 enfeksiyonu belirteçleridir. Aynı çalışmalarda D-dimer, C-Reactive Protein, Interlökin-6 ve Troponin-I seviyelerinin COVID-19 enfeksiyonunda son derece yüksek olduğunu bildirmiştir (17,18). Laboratuvar parametrelerini delta varyantının nasıl değiştirdiğiyle ilgili literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

#### **SARS-CoV-2'nin tanı yöntemleri nelerdir?**

Hızlı tanı testlerinden olan antijen testi, solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 viral proteinlerin varlığının saptanması temeline dayanır. Tespit edilen antijenler yalnızca virüs replikasyon yoluyla çoğalırken oluşacağı için, akut ya da erken enfeksiyon tanısı için kullanılır. Testin ne kadar iyi çalıştığı; örneğin ne zaman alındığına, viral yüke ve örneğin kalitesi gibi çeşitli etmenlere bağlıdır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 8.05.2020 tarihine ilk antijen testi (Sofia 2 SARS Antigen FIA) için onay verdiğini açıklamıştır. Bu testte saptanan parametre, SARS-CoV-2 nükleokapsid proteinidir. Hızlı sonuç vermesi en önemli avantajıdır. Bu test yeterli performansı göstermiş, potansiyel COVID-19 hastaları için hızlı tanı ve pahalı doğrulayıcı moleküler testlere olan ihtiyacı azaltmak için bir ön test olarak kullanılabilirliği onaylanmıştır (19).

COVID-19 tanısı için ilk tercih edilen test yöntemi revers transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral nükleik asit tayinidir. RT-PCR metodu gold standart olarak kabul edilmektedir. RNA ekstraksiyonu üst solunum yolları (orofarenks ve nazofarenks) sürüntülerinden yapılabileceği gibi bronkoalveolar lavaj ve balgam gibi alt solunum yolu örneklerinden de yapılabilir. Nazofarenksten alınan örneklerin orofarenksten alınan örneklerle göre iki kat daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. SARS-CoV-2 RNA'sı dışı, idrar ve kan örneklerinden de izole edilebilmiştir ancak bu örnekler solunum örneklerinden daha az güvenilir bulunmuştur. Üst solunum yolu örneklerinin semptomların başlangıcından itibaren birkaç gün içinde toplanması önerilmektedir. PCR testinin SARS-CoV-2 dışında çapraz reaksiyonla başka bir virüsü tespit etmediği bilinmektedir ve bu nedenle özgünlüğü oldukça yüksek bir testtir. Duyarlılığı için kesin bir oran verilememekle birlikte ortalama %63-78 arasında değiştiği bildirilmiştir (10).

COVID-19 tanısında diğer geniş test kategorisi, IgM, IgA, IgG ve total antikorları (kanda) tespit eden serolojik testlerdir. Enfeksiyona karşı bir antikor yanıtının oluşması, konakçı immünitesine bağlıdır ve belli bir sürenin geçmesi gerekir. Dolayısıyla immünitenin oluşmasında hastanın yaşı, beslenme durumu, hastalığın şiddeti, HIV gibi hastalıklar ve kullanılan ilaçlar önemli olabilir. Bu doğal gecik-

menin bir sonucu olarak, antikor testi akut bir hastalığın tanımlanmasında yararlı değildir. Günümüz bilgileri ile SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve daha sonra iyileşen bireylerin gelecekte SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunup korunmayacağından ve koruyucu bağışıklığın ne kadar süreceği konusunda zamana ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (10).

#### **COVID-19'da maske, mesafe ve el yıkamanın önemi nedir?**

Virüsün toplumda yayılımını engelleyecek en önemli tedbirler el hijyeni, sosyal mesafe ve karantinadan oluşmaktadır. Doremalen tarafından virüsün farklı yüzeylerde birkaç saat, hatta günlerce canlılığını koruyabileceği belirtilmiştir (20). Bir diğer araştırmada, hastalarda gastrik tüp vb. donanımların yüzeyinde virüsün uzun süre kaldığı, nazofarengeal örnekler negatifleştğinde bile saptanabileceği saptanmıştır (21). Sonuçta el yıkama veya alkollü el dezenfektanları ile el hijyeninin toplumda ve sağlık kurumlarında, hayati öneme sahip olduğunu vurgulamak gerekir. Toplumda, sosyal mesafenin korunması, öksürme ve hapşırma esnasında uygun hijyenin sağlanması ve maske kullanımı korunma önerilerindedir (22).

#### **Şiddetli hastalık sonucu ile hangi komorbiditeler ilişkilidir ve bunlar viral patogenezi nasıl etkiler?**

COVID-19 vaka sayısı arttıkça, en şiddetli vakaların ve ölüm oranlarının altta yatan sağlık koşullarıyla ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. En sık rastlanan predispozan faktörlerin akciğer hastalığı, diyabet ve yaşlılık olduğu ifade edilmektedir. Ancak COVID-19'un hastalarda böbrek tutulumu, karaciğer tutulumu, endokrin sistemi tutulumu, gastrointestinal tutulum, kardiyovasküler hastalıklar, elektrolit dengesizliği ve çoklu organ yetmezliğine sebep olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (23, 24). Halen komorbiditelerin viral patogenezi nasıl etkilediğine dair kanıtlar tam anlamıyla netliğe kavuşmamıştır. Şiddetli vakalar yaşla da ilişkilendirilmiştir (25, 26).

#### **SARS-CoV-2'nin enfeksiyonunun semptomları neden bireylerde farklılık göstermektedir?**

Epidemiyolojik ve klinik çalışmaların sonuçları, asemptomatik olan veya hafif semptomlar gösteren enfekte bireylerin çoğunun, bağışıklık hücresi savunması ve interferon indüksiyonu dahil olmak üzere vücudun antiviral savunma mekanizmalarını harekete geçirmek için koruyucu yanıtlar yönünden yeterli kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, yaşlılar, bağışıklık yetmezliği olanlar, fibroz, kronik tıkanma ve astım gibi akciğer sorunları olanlar, kardiyovasküler sistem problemleri yaşayan, diyabeti olan veya obez hastalarda bu tür destekleyici bağışıklık tepkileri zayıftır. Bu kişiler hastalığı daha şiddetli

geçirirken ciddi solunum problemleri ve hatta ölümle yüzleşebilirler (27). Zayıf bağışıklık, enfeksiyonla mücadelede yetersizliğe, viral yükün artmasına, alveolar boşluğa sitokin salınımına ve şiddetli inflamatuvar yanıt/oksidatif stres tepkisine yol açarak akciğer hasarını oluşturmaktadır (28).

### **SARS-CoV-2'nin yayılması kontrol altına alınabilir mi?**

Halen yedi insan koronavirüsünden dördü dünya çapında endemik olup soğuk algınlığından biraz daha şiddetli bir kliniğe neden olmaktadır. Ancak SARS-CoV-2, bir pandemi olarak kabul edilme potansiyeline sahip küresel bir salgındır. Bir senaryoda, bu salgın kontrol altına alınabilir ve virüs, SARS-CoV gibi bir daha asla görülmeyebilir. Alternatif olarak virüs, Influenza ve diğer insan koronavirüsleri gibi mevsimsellikle endemik bir virüs haline gelebilir. Ancak, SARS-CoV-2 yayılmasının değişen hava koşullarından etkilenip etkilenmediği de tam olarak halen belirlenememiştir (7).

### **Araştırma için hangi in vitro ve in vivo sistemler kullanılabilir?**

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu anlamak için hangi sistemlerin kullanılacağı çok önemli bir sorudur. SARS-CoV-2 üzerine yapılan ilk çalışmalar, SARS-CoV'ye benzer şekilde hücre reseptörün ACE2 olduğunu bildirmiştir (4). Bu bilgi, belirli in vitro hücre hatlarının yeni virüsle enfeksiyona karşı duyarlılığının anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Her geçen gün daha fazla laboratuvar SARS-CoV-2'yi araştırmaya başladıkça, uygun hücre hatlarının anlaşılması, tedavi seçeneklerinin test edilmesi ve SARS-CoV-2 virolojisinin temel hatlarının daha iyi araştırılması sağlanacaktır. SARS-CoV-2 üzerine laboratuvar temelli araştırmanın zorlu kısmı, küçük hayvan modelleri geliştirmek olduğu belirtilmektedir. Reseptör kullanımı üzerine yapılan ilk araştırmalar, virüsün fare ACE2 ekspresyon eden hücreleri enfekte edemediği ve dolayısıyla bir fare modelinde çalışmayı potansiyel olarak zorlaştırdığını göstermektedir (7). SARS-CoV için yapıldığı gibi, Adenovirüsün vektör olarak kullanımı ile fare akciğerlerinde insan ACE2 ekspresyonu veya SARS-CoV-2'nin fareye adaptasyonu için uygun modellerin geliştirip geliştiremeyeceği acilen cevaplanması gereken soruların başında gelmektedir (25). Diğer küçük hayvan modellerinin kullanılıp kullanılmayacağı da halen araştırma konusudur. Bu modeller, terapötik adayların ve aşı stratejilerinin kapsamlı bir şekilde test edilmesi ve hastalığın patolojisinin anlaşılması için son derece önemlidir (7).

### **Hangi antiviral ilaçlar kullanılabilir?**

Vaka sayısı ve ölü sayısı artmaya devam ettikçe, COVID-19 için tedavi seçeneklerini belirlemek aciliyet kazanmak-

tadır. Yeni tedavi seçeneklerinin hızlı bir şekilde geliştirilmesi uygulanan tedavi seçeneklerinin başarısına bağlıdır. Bir ilacın gerçek etkinliği belirlemek için çok sayıda vakada test edilmesi gerekmektedir. COVID-19 tedavisinde etkinliği araştırılan antiviraller arasında remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, umifenovir (arbidol) ve ivermektin bulunmaktadır. Remdesivir, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı tek antiviraldir. Ülkemizde COVID-19 tanısı alan bireylerde favipiravirin kullanımı hekim kararına bırakılmıştır (29,30,31). Lopinavir-ritonavir kombinasyonu, Çin'deki COVID-19 vakalarında kullanılmaktadır (32).

### **SARS-CoV-2 için alternatif terapötiklerin üretilmesinde neler yardımcı olabilir?**

COVID-19'u tedavi etmeye ve önlemeye yardımcı olacak terapötik ve aşı seçeneklerinin belirlenebilmesi için konakçının enfeksiyona verdiği yanıtı ve hastalığın patolojisini iyice anlamak gerekmektedir. Bütün bunları yapılabilmek için ilk aşaması, uygun hayvan modellerinin geliştirilmesidir. SARS-CoV-2 patolojisinin ve konağın yanıt verme şeklinin daha iyi anlaşılması, terapötik araçların geliştirilmesine yardımcı olacaktır (7).

### **İnsanlarda SARS-CoV-2 neden SARS-CoV'den hızlı yayılmaktadır?**

21. yüzyılda ortaya çıkan diğer iki koronavirüs ile karşılaştırıldığında, SARS-CoV-2 insanlarda çok daha hızlı şekilde yayılmaktadır. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 aynı hücre reseptörünü kullanmaktadır. Bu benzerliğe rağmen SARS-CoV-2, vaka sayısının daha fazla olması ve kıyasla hızlı yayılması ile farklılık göstermektedir. SARS-CoV-2 ve diğer koronavirüsler arasındaki yayılım dinamiklerindeki farklılığın anlaşılması, hangi virüsün zoonotik bulaş ve insan popülasyonundaki kitlesel yayılımı için en fazla tehdit oluşturabileceğini anlamaya yönelik sorulara yanıt olacaktır (7).

SARS-CoV-2, SARS-CoV göre daha yüksek bir üreme hızına (RO) sahiptir, bu da çok daha hızlı bir yayılıma neden olmaktadır. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2 ACE2 reseptörü ile etkileşime girerken, SARS-CoV-2, yüzey proteinlerinde ACE2 reseptörüne daha güçlü bağlanmayı sağlayan yapısal farklılıklara sahiptir. Bu durum SARS-CoV-2'nin istila ettiği konakçı hücrelerde daha hızlı yayılmasına sebep olur (33). SARS-CoV-2'nin ayrıca üst solunum yolu ve konjonktiva için afinitesinin daha fazla olduğu, bu nedenle üst solunum yollarını enfekte edebildiği belirtilmektedir (34).

### **Hastaların en bulaşıcı olduğu dönem nedir?**

Solunum yollarında en yüksek SARS-CoV-2 yükü belirtilerin başladığı zaman ve hastalığın ilk haftasında saptanmıştır. En yüksek bulaşıcılık potansiyelinin belirti-

lerin başlamasından sonraki ilk 5 gün olduğu ve sonradan düşüğe geçtiği belirtilmektedir (2).

#### **T hücreli bağışıklığının koruyucu rolü nedir?**

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda T hücre yanıtlarının rolünü daha iyi anlamak için iki ana soruyu cevaplamak gerekmektedir: 1- T hücrelerinin COVID-19 bağlamında ilk virüs kontrolüne ve doku hasarına katkısı nedir? 2- Bellek T hücreleri, yeni enfeksiyonlar üzerine koruyucu bağışıklığa nasıl katkıda bulunur? Kesin olmamakla birlikte bazı cevaplar ortaya çıkmaya başlasa da henüz bu soruların net yanıtları yoktur.

#### **B hücreli bağışıklığının koruyucu rolü nedir?**

COVID-19'lu hastalarda B hücre yanıtları, semptomlar başladıktan yaklaşık 7 gün sonra T foliküler yardımcı hücre yanıtlarıyla beraber görülmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda, tipik olarak ilk olarak nükleokapsid proteinine karşı B hücre yanıtları ortaya çıkar. Ayrıca, B hücreleri tarafından üretilen nötralizan ya da nötralizan olmayan antikolar, antikora bağımlı artış yolu ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunu artırabilmekte ve organ hasarını daha da şiddetlendirebilmektedir (35). Bir çalışmada, hafif COVID-19 semptomları olan ve iyileşen hastalarda hafıza T ve B hücrelerinin bulunduğu ve bu hücrelerin varlığını korudukları gösterilmiştir, bu da uzun süreli bağışıklık potansiyelini düşündürmektedir (36).

#### **SARS-CoV-2 hayvanları enfekte eder mi?**

Son deneysel araştırmalar, kedi, köpek, gelincik, meyve yarasaları, hamster ve ağaç farelerinin virüsle enfekte olabileceğini bildirmektedir. Kediler, gelincikler, meyve yarasaları ve hamsterlarda enfeksiyonun laboratuvar ortamında aynı türden diğer hayvanlara yayılabileceği de bildirilmiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler, köpeklerin enfekte olabileceğini, ancak virüsün diğer köpeklere yayılmasına sebep olmadığı bildirilmiştir (37). COVID-19 enfeksiyonundan diğer hayvanların etkilenip etkilenmediğinin belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirme stratejileri nelerdir?**

COVID-19'a karşı geliştirilen aşılardan kabaca 4 gruba ayırmak mümkündür. Bunlar; zayıflatılmış ya da ölü (inaktif) virüs içerenler, RNA veya DNA içeren genetik aşılardan, Koronavirüs antijenlerini üreten genleri hücrelere ulaştırmak için başka bir virüs kullanan viral vektör aşılardan, Koronavirüsün bir proteinini veya protein parçasını içerenler şeklindedir (38). 1 Ekim 2021 tarihi güncellemesiyle, dünya çapında 123 klinik, 194 pre-klinik aşamada SARS-CoV-2 aşı adayları vardır. 73 aşı faz 1, 54 aşı faz 2, 37

aşı faz 3 ve 8 aşı faz 4 aşamalarında. Şu anda piyasada, Almanya, Çin, ABD, İngiltere ve Rusya'nın geliştirmiş olduğu aşılardan bulunmaktadır (2).

#### **COVID-19 aşısı diğer koronavirüslere koruma sağlar mı?**

Aşılanan deneklerde S proteini nötralize edici antikoların üretimini ortaya çıkaran bir aşı, COVID-19 aşılarna yönelik tüm çalışmaların birincil amacıdır. Çalışmalar, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 serumları arasında bir çapraz nötrleştirme olmadığını ortaya çıkarmıştır, bu da bir enfeksiyondan iyileşmenin diğerine karşı koruma sağlayamayacağı göstermektedir (39).

#### **COVID-19 aşılardan uzun vadeli koruma sağlayacak mı?**

COVID-19 aşılardan uzun vadeli koruma sağlayıp sağlamayacağını bilmek için henüz çok erkendir. Bu soruyu cevaplamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, mevcut verilerin COVID-19'dan kurtulan çoğu kişinin yeniden enfeksiyona karşı en azından bir miktar koruma sağlayan bir bağışıklık tepkisi geliştirdiğini göstermesi, bu korumanın ne kadar güçlü olduğunun ve ne kadar sürdüğünün saptanması umut vericidir (2).

#### **SARS-CoV-2'de mutasyonlar neden önemli olabilir?**

Mutasyonlar hastalığın şiddetini değiştirebilme, bağışıklık sistemimizin virüsü tanımasını güçleştirebilme, virüsün daha kolay bulaşmasına katkı sağlayabilme, aşılardan etkisinde değişikliklere neden olabilme, enfekte olan yaş gruplarını farklılaştırabilme ya da hastalığın klinik seyrinde olumlu/olumsuz değişiklikler yapabilme potansiyeli taşıması nedeniyle önemlidir. Yeni SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması, bulaşıcılığa etkisi, hastalığın şiddeti, reeneksiyon oranları ve aşı etkinliğinin azalması olasılığı hakkında endişeleri artırmaktadır. Aşıya bağlı virüsün bağışıklıktan kaçınması ile ilgili olarak, aşılanmış kişilerden alınan serum örneklerinde "B.1.1.7" varyantının nötralizasyon aktivitesinde bir miktar azalma bildirilmiştir. Aşılanmış denekler arasında, 501Y.V2 varyantı için serumun nötralize edici aktivitesinin, Sinopharm, Pfizer ve Moderna aşılardan için 1,6-8,6 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir (39, 40).

#### **İnsanlarda enfeksiyonlara sebep olabilecek bir sonraki koronavirüs hangisi olabilir?**

Geçtiğimiz 20 yıl içerisinde, insan popülasyonunda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan üç yeni koronavirüs ortaya çıkmıştır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda gelecekte farklı koronavirüs türlerinin insanlarda hastalık yapabileceği aşikardır. Hayvan popülasyonlarında saptanan virüslerin sürekli gözetim altında tutulması ve zoonotik olayları etkileyen faktörlerin anlaşılması, gelecekteki salgınları sınırlandırma girişimleri için önem arz etmektedir.

## Sonuç

COVID-19'u önleme çalışmaları hastalığın tedavisinden daha önceliklidir. Pandeminin kontrolü ve/veya sonlanması açısından bireysel ve toplumsal koruyucu önlemlere uymak esastır. Yalnızca aşı COVID-19 pandemisini durdurmaz. Bunun için düşük maliyetli, kanıta dayalı, entegre kontrol stratejilerinin uygulanması gerekmektedir.

Toplumun gerçek hastalık yükünü saptamak için

güvenilir test metotlarına erişim önemlidir. Mevcut sağlık sistemini desteklemek ve COVID-19 hastalarının tedavisi için uygun maliyetli ve etkili terapötik ilaçların güvenliği ve etkinliğine ilişkin verilerin oluşturulması gerekmektedir. Enfeksiyonun yayılmasını durdurmak ve pandemiye sona erdirmek istiyorsak, ulusal ve uluslararası düzeyde işbirliği yapmak hayattır.

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: İK, EPKK, İHÇ Veri toplama/Veri işleme: İK, EPKK, İHÇ Makalenin hazırlanması: İK, EPKK, İHÇ Makalenin Kontrolü: İK, EPKK, İHÇ

**Etik Kurul Onayı:** Gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Gerekli değildir.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020;323:709-710.
2. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Erişim tarihi 27 Kasım 2021).
3. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-534.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273.
5. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-454.
6. Tsan-Yuk LT, Ho-Hin SM, Tong YG et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583:282-285.
7. Weston S, Frieman MB. COVID-19: knowns, unknowns, and questions. *mSphere* 2020;5:1-5.
8. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020;8:687-695.
9. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-469.
10. Arabacı C, Aydın Tutak G, Eroglu Kesim B et al. SARS CoV-2 Virüsünün Özellikleri ve Mikrobiyolojik Tanısı. *Eur Arc Med Res* 2020;36:10-20.
11. Cevik M, Bamford CG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:842-847.
12. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *JAMA* 2020;324:441-442.
13. Bialek S, Gierke R, Bowen V. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422-426.
14. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:187-190.
15. <https://www.healthline.com/health-news/risks-of-the-delta-variant-for-vaccinated-vs-unvaccinated-people> (Erişim tarihi 3 Ekim 2021).
16. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of COVID-19. *Future Microbiol* 2020;15:1287-1305.
17. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial Laboratory Parameters in COVID-19 Diagnosis and Prognosis: An Updated Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal* 2020;155:143-151.
18. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0239802.



19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes> (Erişim tarihi 10 Ekim 2021).
20. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-1567.
21. Astuti I, Ysrafil Y. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:407-412.
22. Çokuğraş H, Önal P. SARS-CoV-2 infection in children. *Turk Pediatri Ars* 2020;55:95-102.
23. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp Med* 2020;8:21.
24. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res* 2020;30:367-369.
25. Roberts A, Paddock C, Vogel L, Butler E, Zaki S, Subbarao K. Aged BALB/c mice as a model for increased severity of severe acute respiratory syndrome in elderly humans. *J Virol* 2005;79:5833-5838.
26. Frieman M, Yount B, Agnihothram S et al. Molecular determinants of severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis and virulence in young and aged mouse models of human disease. *J Virol* 2012;86:884-897.
27. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immun* 2020;215:108410.
28. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2020;201:1299-300.
29. Kahraman Kılbaş EP, Altındış M, Yılancıoğlu K et al. Update on the First Year of COVID-19. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2021;10:44.
30. Wu R, Wang L, Kuo HD et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports* 2020;6:56-70.
31. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19-rehberi-eriksin-hasta-yonetimi-ve-tedavipdf.pdf> (Erişim tarihi 16 Ekim 2021).
32. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-73.
33. Cevik M, Marcus J, Buckee C, Smith T. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy. *Clin Infect Dis* 2021;73:170-176.
34. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020;8:687-695.
35. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* 2020;26:453-455.
36. Rodda LB, Netland J, Shehata L et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell* 2021;184:169-183.
37. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html> (Erişim tarihi 11 Aralık 2020).
38. <https://www.dokuzeylul.com/hangi-covid-19-asisi-daha-iyi-makale,149152.html> (Erişim tarihi 16 Kasım 2021).
39. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19> (Erişim tarihi 27 Ekim 2021).
40. Ou X, Liu Y, Lei X. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immunecross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020;1620:11.

## Servikal Füzyon İçin Alternatif Bir Teknik: Dairesel Şekilde Yerleştirilen Kemik Grefti

### An Alternative Technic For Cervical Fusion: Circularly Placed Bone Graft

**Ahmet Gürhan Gürçay<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0002-8810-938X,

**Hümeyra Kullukçu Albayrak<sup>2</sup>** ORCID No: 0000-0003-0675-8288

<sup>1</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye.

<sup>2</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 26.05.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 22.10.2021

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Hümeyra Kullukçu Albayrak  
Ankara Şehir Hastanesi, Üniversiteler,  
1604. Cd. No: 9 D:9,  
06800 Çankaya/Ankara, Türkiye.  
E-mail: humeyrakullukcu@hotmail.com

#### **Anahtar Sözcükler:**

Dairesel Kemik Grefti  
Plaklı Korpektomi Kafesleri  
Spinal Füzyon

#### **Key Words:**

Circular Bone Graft  
Plated Corpectomy Cages  
Spinal Fusion

#### **ÖZ**

Spinal stabilizasyonda son derece gelişmiş spinal implantlara ve cerrahi tekniklere rağmen günümüzde halen kaynamama en önemli sorunu teşkil etmektedir. Spinal füzyonun başarısında rol alan faktörler arasında, greft materyalinin tipi, füzyon alanının greft dokusu ile mümkün olan en geniş yüzeyde teması, çevre kas ve yumuşak doku ile füzyona uğrayacak kemik dokuların uçlarının kanlanmalarının iyi olması, füzyona uğrayacak kemik dokuların hareketinin engellenmesi, füzyonu hedeflenen alana uygun greft dokusunun yerleştirilmesi sayılabilir. Bu nedenle, füzyon oluşumunun temel şartlarından biri olan geniş kemik-greft alanının oluşturulabilmesini amaçlayan alternatif bir kafes- greft yerleştirme tekniğini geliştirip kullanarak radyolojik ve klinik takipini değerlendirdik. Uyguladığımız bu yeni alternatif teknikte, plaklı servikal korpektomi kafesinin anterior ve lateral yüzlerini temas edip dairesel tarzda tamamen dolduran greft materyalinin, bu şekilde yerleştirme sonrasında radyolojik olarak dairesel tarzda kemik füzyon oluşturduğunu gözlemledik. Bu greft yerleştirme şeklinin olası instabiliteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

#### **ABSTRACT**

Despite the highly developed spinal implants and surgical techniques in spinal stabilization, fusion failure is still the most important problem today. Among the factors that play a role in the success of spinal fusion, are type of graft material, contact of the fusion area with the graft tissue on the widest possible surface, good blood supply of the ends of the bone tissue that will fuse with the surrounding muscle and soft tissue, prevention of the movement of bone tissues that will be fused and placement of appropriate graft tissue in the targeted area for fusion. Therefore, we have developed and evaluated the radiological and clinical follow-up of an alternative cage - graft placement technique aimed at creating a large bone-graft area, which is one of the main conditions for the formation of fusion, and using it. In this new alternative technique we applied, we observed that the graft material that contacted the anterior and lateral faces of the cervical corpectomy cage with plates and completely filled them in a circular style formed a radiologically circular-style bone fusion after placement in this way. We believe that this graft placement will reduce possible instability.

#### **Introduction**

Spinal fusion is a surgical technique that enables the fusion of vertebrae by providing bony fusion between two or more vertebrae and thus prevents movement between the vertebrae, and the frequency of this intervention has increased in recent years. While instruments provide temporary support to the spine in spinal stabilization surgery, a solid fusion is required for permanent stability. Pseudoarthrosis is defined as the radiological examination of the absence of solid fusion in the fused moving segment and

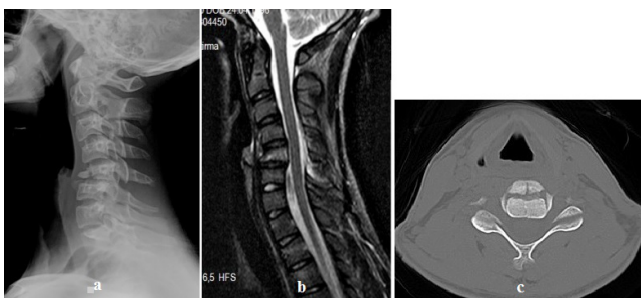
continuation of movement in the spinal motion segment after fusion causing symptoms and clinical findings. Failure to form fusion results in fatigue and failure of spinal supporting instruments, and consequently persistence of symptoms related to spinal instability. Currently, the fusion failure rate in spinal instrumentation is 5-35% in single-level fusions, while this rate increases to 35-40% in multi-level fusions (1).

Although many factors play a role in the success of spinal fusion, type of graft material takes the first place. Apart from this, other conditions necessary for spinal fusion to occur in optimum conditions are good blood supply of ends of bone tissues to be fused, good blood supply of surrounding muscle and soft tissue, preventing the movement of the bone tissues to be fused, and placing the appropriate graft tissue in the targeted area. For this purpose, autografts are the best option for bone grafts used in fusion surgery today. Apart from this, other grafts used are allograft, xenograft, demineralized bone matrix (DBM) and inorganic components (hydroxyapatite, tricalcium phosphate). Radiological examinations such as direct radiography, dynamic flexion-extension graphy, 3D computed tomography (CT) with sagittal and coronal reconstruction, SPECT and SPECT-CT are used in the diagnosis and follow-up of spinal fusion.

Despite highly developed spinal implants and surgical techniques, insufficient spinal fusion is still emphasized as the most important cause of instability in cases developing pseudoarthrosis after spinal instrumentation.

### Case Report

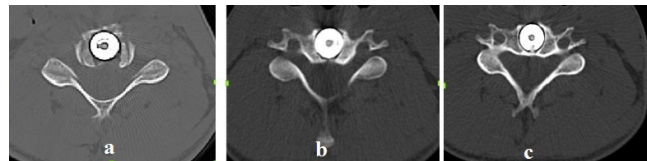
A 17-year-old male patient who received informed consent and with the complaint of severe neck pain was admitted to our clinic after falling from height. The neurological examination was normal except local pain with palpation. The X-Ray and the computed tomography (CT) scan showed C5 burst fracture involving a single endplate with involvement of the posterior vertebral wall and the T2-weighted magnetic resonance (MR) scan showed posterior capsuloligamentous complex injury without complete disruption (Figure 1). We performed anterior C5 corpectomy and fusion with plate corpectomy cage/otogreft+ calcium phosphate cement (Axoz QS) combination due to the clinical and radiological findings. After the surgery, his symptoms resolved and he was discharged on day 2. On the fourth month and fourth year radio-



**Figure 1.** a) Preoperative sagittal X-Ray scan, b) Preoperative sagittal T2-weighted MRI scan and c) Preoperative sagittal CT scan.



**Figure 2.** a) Postoperative 1st week and b) Postop 4th year lateral X-ray scan.



**Figure 3.** a) Postoperative 1st week b) Postop 4th month and c) Postop 4th year axial CT scan.

logical and clinical follow-up, spinal fusion was occurred (Figure 2, 3) and no complications were detected.

### Surgical Technique

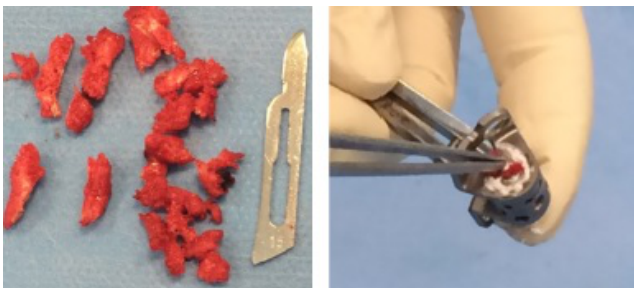
The patient was positioned supine on the operation table. The head was positioned neutrally with the neck in mild extension. Both arms were tracted downwards from the shoulders in order to use fluoroscopy. A transverse skin incision was made and adjusted for the level of planned corpectomy. The skin was liberated from subcutaneous tissue in order to provide adequate space following skin incision. The platysma was incised longitudinally and a subplatysmal dissection was carried out to obtain a wider surgical area. The prevertebral space was reached following the blunt dissection of the sternocleidomastoid muscle with the carotid artery laterally and oesophagus and trachea medially. The level of corpectomy was identified using fluoroscopy and the sides of longus colli muscles attached to the vertebral corpi were incised 3-4 mm laterally using bipolar coagulation. Retractors were placed after reaching the desired level. Microdiscectomy was carried out on the upper and lower level discs of the level of corpectomy. The corpus window was created to be rectangular by cutting a 10mm from the midline to both laterals by using a 15mm long drill bit at right angles to the midline to the corpus from the upper disc space to the lower disc space. The inside of the rectangular area created was collected with the help of bone rongeur to form a graft. The posterior of the corpus was toured with a high-speed motor until the PLL was reached by using the diamond tip and the

corpectomy was completed. Then, the lower and upper end plates were rendered parallel and neighboring vertebral corpi were decorticated in order to prepare them for grafting. Since complete conformity of the graft and the vertebra corpus increases the area of fusion, complete contact of end plates with the graft and the preservation of the vertebral axis were confirmed (Figure 4).



**Figure 4.** The appearance of the surgical field after corpectomy.

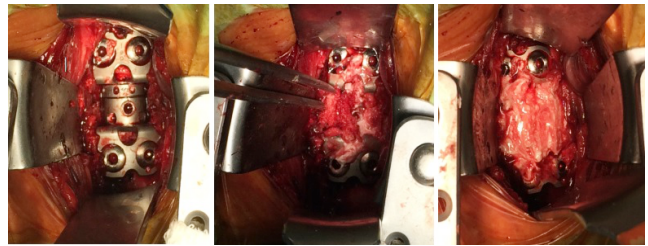
The length of the graft was measured without placing traction on the head and it was placed to the gap while traction was applied to the head accompanied by neuro-monitorization. Autografts released from the patient after corpectomy were mixed with cement named Axoz QS<sup>R</sup>, which contains calcium phosphate and has a freezing time of 100% within a maximum of 24 hours (Figure 5).



**Figure 5.** Placing the prepared autograft into the corpectomy cage filled with cement containing calcium phosphate (Axoz QS).

Some of the graft material obtained was placed to fill the corpectomy cage to be placed at a distance. A tight fitting contact between the graft and the neighboring vertebral corpus was achieved. During plate placement, upper screws were directed cranially and medially and the lower screws were directed caudally and medially with freehand technique while avoiding contact with the lower and upper disc space in order to avoid malposition of the

screws. Length of the screws was selected after CT measurements so that they would not protrude beyond the posterior wall of the corpus. The gap between the remaining graft material and the body of the corpectomy cage and the plaque part was completely filled to leave a circular opening of about 2mm in diameter for possible hematoma drainage, and the anterior face of the corpectomy cage was completely covered with graft material. Approximately 10 minutes later, the graft material prepared by mixing with Axoz Qs was observed to harden (Figure 6). Operations were ended after checking with fluoroscopy. Selections from postoperative results have been presented with figures.



**Figure 6.** After the corpectomy cage is placed in the distance, the gaps between the distance and the top of it are completely covered with graft material.

## Discussion

Although corpectomy cage systems with expanding plates have often taken their place in tumor reconstruction, their successful use in degenerative and traumatic cervical spine surgery has been reported in recent publications. According to the party that support the use of this cage, a segmental over-distraction is applied during the application of traditional cage systems and as a result, an overload occurs on the endplates. According to the opposing party, on the other hand, the expanding cages reduce the graft application area and create high forces that can lead to neighboring segment fractures (2).

Currently, plated corpectomy cages are commonly used in post-tumor instability surgery. On the other hand, they are not preferred after trauma and spondylosis surgery due to their narrow graft area (2). The most common complications associated with anterior corpectomy and support graft intervention are those originating from graft/cage. Slipping and non-fusion of the graft still emerge as important problems. The grafts are displaced anteriorly, typically fracturing the underlying vertebra, which often requires revision surgery. However, use of a plated corpectomy cage has benefits such as preventing the cage from malpositioning posteriorly and shortening the operation time and low cost compared to placing an extra plate on the normal cage used without a plate.

Pseudoarthrosis is the most important late complication of fusion surgery. Liu et al. reported in their systematic review and meta-analysis that 27 (8.1%) of 330 patients who underwent anterior cervical intervention were re-operated due to pseudoarthrosis (3). Wada et al. reported that there was a significant relationship between pseudoarthrosis and the number of fused segments, and the incidence of pseudoarthrosis increased as the number of fused segments increased (4). In these large-scale studies, the authors state that in patients who require decompression and fusion of three or more segments, the most important drawback is the possibility of developing pseudoarthrosis. Therefore, the most important radiological finding that is expected to occur in a follow-up of a stabilized vertebral segment is the occurrence of fusion.

The large contact surface of the cages and grafts used in fusion with the vertebral bodies accelerates the fusion. There are many publications showing the usefulness of plate in multilevel fusions and successful fusion rates (5,6). Various research report that a high rate of pseudoarthrosis is obtained if no plate is used in 2-level anterior cervical fusion, and high fusion rates are obtained if used. (7,8). Less graft area can be considered as a disadvantage in the use of plated corpectomy cages. However, long-term radiological follow-up of the patients prove that, since the surface area of the graft vertebral body is wider in our method, new bone formation is observed in the anterior and posterior wall of the cage, not only in the limited area with the graft placed in the cage.

Microscopic bone extensions formed in the first stage of the fusion should not be broken in the early period.

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: HKA, AGG Tasarım: HKA, AGG Veri Toplama/veri işleme: HKA, AGG Veri Analizi: HKA, AGG Makale Kontrolü: HKA, AGG Makale Yazımı: HKA, AGG

**Etik Kurul Onayı:** Gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Olgu sunumu için hastadan izin alınmıştır.

Later, these structures will be fed by neighbouring veins and the bones that provide the fusion will strengthened. For this reason, in the first period immediately after the surgery, the surfaces to be fused are desired to remain immobile, and a neck collar is recommended to the patients for at least the first 3 weeks following the fusion surgery to ensure immobility. Long-term use of neck brace causes weakness in neck muscles and chronic neck pain in the following period. In the technique we use, calcium phosphate cement begins to freeze in 2 minutes after the intervention and is 100% frozen in the first 24 hours (Table 1). For this reason, it allows patients to use a shorter postoperative brace. We think that this may bring us the early onset of fusion and avoidance of chronic neck pain secondary to muscle atrophy. In addition, with the graft prepared by mixing cement with autograft, the dispersion of the autografts to be placed freely is prevented and complications such as nerve/cord compression can be prevented.

**Table 1.** Mixing and injection of Axoz Qs.

Preparation time	Injektion/working time	'no touch' time	Hardening time
2 minutes	2 minutes	8 minutes	After 12 minutes (25%) After 2 hours (50%) After 24 hours (100%)

It has been emphasized that by providing a larger graft area with the graft placement technique we have implemented, disadvantage of the existing narrow graft surface area of the corpectomy cage can be eliminated and the risk of pseudoarthrosis can be reduced by increasing the fusion rate.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

## References

1. Steinmann J, Herkowitz H. Pseudarthrosis of the spine. *Clin Orthop* 1992; 284:80.
2. Jerome MC, Andrew MS. Complications of spinal fusion. New York: Springer Verlag 1990;361-387.
3. Chou D, Lu DC, Weinstein P et al. Adjacent-level vertebral body fractures after expandable cage reconstruction. *J Neurosurg Spine* 2008;8:584-588.
4. Liu X, Wang H, Zhou Z et al. Anterior decompression and fusion versus posterior laminoplasty for multilevel cervical compressive myelopathy. *Orthopedics* 2014;37:117-122.
5. Wada E, Suzuki S, Kanazawa A et al. Subtotal corpectomy versus laminoplasty for multilevel cervical spondylotic myelopathy: a long-term follow-up study over 10 years. *Spine* 2001;26:1443-1447.
6. Thome C, Krauss JK, Zevgaridis DA. Prospective clinical comparison of rectangular titanium cages and iliac crest autografts in anterior cervical discectomy and fusion. *Neurosurg Rev* 2004;27:34-41.
7. Hwang SL, Lee KS, Su YF. Anterior corpectomy with iliac bone fusion or discectomy with interbody titanium cage fusion for multilevel cervical degenerated disc disease. *J Spinal Disord Tech* 2007;20:565-570.
8. Park DH, Ramakrishnan P, Cho TH et al. Effect of lower two-level anterior cervical fusion on the superior adjacent level. *J Neurosurg Spine* 2007;7:336-340.

## Hormon-Negatif Retroperitoneal Ekstra-Adrenal Paraganglioma

### Hormone-Negative Retroperitoneal Extra-Adrenal Paraganglioma

**Tolga Kalaycı**<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0002-6977-1757, **Deniz Öçal**<sup>2</sup> ORCID No: 0000-0002-8084-8866

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Türkiye.

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology Surgery, Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 24.06.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 28.10.2021

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Tolga Kalaycı

Erzurum Regional Education and  
Research Hospital, Erzurum, Turkey.

E-mail: dr.tolgakalayci@gmail.com

#### **Anahtar Sözcükler:**

Fentolamin

Hipertansif Atak

Hormon-negatif

Paraganglioma

#### **Key Words:**

Hypertensive Attack

Hormone-negative

Paraganglioma

Phentolamine

#### **ÖZ**

Paragangliomalar, parasempatik sinir sisteminden kaynaklanan nadir görülen nöroektodermal tümörlerdir. Bu olgu sunumunda retroperitoneal yerleşimli bir hormon negatif ekstra-adrenal paraganglioma olgusu sunulmaktadır. 50 yaşında kadın hasta sağ yan ağrısı ile kliniğimize başvurdu. Hastanın laboratuvar incelemelerinde idrar ve kan katekolamin yıkım ürünleri dahil patoloji saptanmadı. Bilgisayarlı tomografide vena kava inferiora bası yapan ve pankreasın alt kısmına yakın 80x50 mm boyutlarında izo-hipodens solid lezyon saptandı. Kitle rezeksiyonu için cerrahi planlandı. Diseksiyonu sırasında fentolamin ile kontrol altına alınan ciddi bir hipertansif atak meydana geldi. Kitlenin çıkarılmasından sonra intraoperatif ve postoperatif dönemde kan basıncı normal sınırlarda seyretti. Hasta postoperatif 5. günde komplikasyonsuz olarak taburcu edildi.

#### **ABSTRACT**

Paragangliomas are rare neuroectodermal tumors originating from the parasympathetic nervous system. In this case report, a case of hormone-negative extra-adrenal paraganglioma located retroperitoneally is presented. A 50-year-old female patient was admitted to our clinic with right flank pain. No pathology including urine and blood catecholamine degradation products was detected in the laboratory examinations of the patient. Computed tomography revealed an iso-hypodense solid lesion of 80x50 mm in size, compressing the inferior vena cava and close to the lower part of the pancreas. Surgery was planned for mass resection. During dissection, a severe hypertensive attack occurred, which was controlled with phentolamine. After removal of the mass, blood pressure remained within normal limits in the intraoperative and postoperative periods. The patient was discharged without complications on the 5<sup>th</sup> postoperative day.

#### **Introduction**

Paragangliomas are rare neuroectodermal tumors. They can develop anywhere paraganglia tissue is present (1). Paraganglioma is the general name given to tumors arising from neuroendocrine cells associated with the sympathetic or parasympathetic nervous system. If the tumor originates from the adrenal medulla, it is called pheochromocytoma (2). Paragangliomas arising from the parasympathetic system are usually nonfunctional, while those arising from the sympathetic ganglia are functional and secrete catecholamines (3).

The clinical picture of the patient varies depending on whether the paragangliomas are hormone active or not. Functional tumors cause the synthesis and release of many polypeptides, especially catecholamines. Symptoms and signs that occur in patients are due to excessive catec-

holamine release. The most common symptoms are mainly palpitations, hypertension, headache, sweating, flushing, abdominal pain and weight loss (2).

Curative treatment of extra adrenal paraganglioma is total resection of the mass (3). In the surgery of catecholamine-producing masses with positive serum/urine hormone levels, hypertensive episodes are expected during anesthesia induction or during surgery. On the other hand, although serum/urine hormone levels are negative, there are cases with hypertensive episodes during surgery, which are important because they are life-threatening. Therefore, it should be kept in mind that hypertensive episodes can be seen in the surgery of extra-adrenal paraganglioma cases, whether the serum/urine hormone levels are high or within normal limits.

In this case, the diagnosis and treatment process of an extra-adrenal paraganglioma case who had normal serum and urinary catecholamine degradation product levels in the laboratory examinations performed in the preoperative period, and who developed a hypertensive attack during the mass dissection is presented.

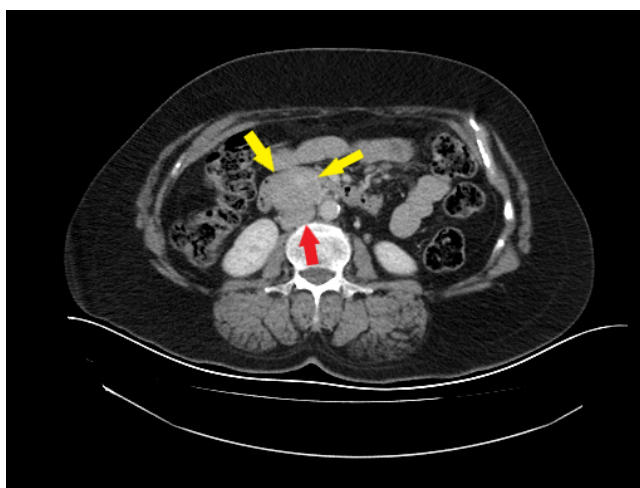
### Case Report

A 50-year-old female patient was admitted to Erzurum Regional Education and Research Hospital, Erzurum, Turkey with right flank pain in June 2020. On her medical history, the patient had only diabetes mellitus. There was no history of surgery. At her preoperative physical examination, vital findings of the patient were as follows: blood pressure: 135/80 mm Hg, pulse rate: 74 beats per minute, oxygen saturation on room air: 97%, and body temperature: 36.8° Celsius. In addition, she had abdominal pain on deep palpation in the epigastrium. Digital rectal examination was also normal. Other system examinations were normal.

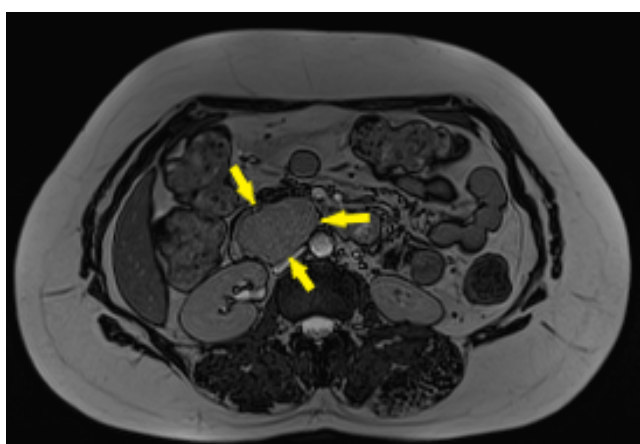
Patient's hematological and biochemical laboratory parameters were normal, including tumor markers. Abdominal ultrasonography (USG) was performed at first imaging tool. On USG, there were a few millimetric calculus in the gallbladder. In addition, computed tomography (CT) was performed on the patient due to observing a 73x42 mm hypoechoic solid lesion adjacent to the pancreatic

**Table 1.** The patient's laboratory results of the catecholamine breakdown products.

Laboratory Test	First Value	Normal Range
<b>Serum</b>		
• VMA		
• Adrenaline	31.57 pg/mL	0-85 pg/mL
• Noradrenaline	360 pg/mL	70-480 pg/mL
• Metanephrine	32.17 pg/mL	0-90 pg/mL
• Normetanephrine	150.34 pg/mL	0-180 pg/mL
<b>24-hour Urine</b>		
• VMA	5.11mg	1.8-6.7 mg
• Metanephrine	269.83 mcg	0-350 mcg
• Dopamine	172.62 mcg	0-600 mcg
• Noradrenaline	17.27 mcg	0-80 mcg
• Normetanephrine	300.11 mcg	0-600 mcg
• Adrenaline	11.6 µg	0-20 µg
• 5-HIAA	4.19 mg	0.5-8.2



**Figure 1.** CT scan of a 50-year-old women with extra adrenal paraganglioma located anterior to the inferior vena cava (Yellow arrows show the mass, and red arrow shows inferior vena cava).



**Figure 2.** MRI image of the patient (yellow arrows show the mass).

head on USG. On CT scan, an iso-hypodense solid lesion, 80x50 mm in size, compressing the inferior vena cava, close to the pancreas inferior and close to the right kidney, was observed. Hormone status was investigated, considering that the retroperitoneal mass might be a paraganglioma (Table 1). Non-functioning extra-adrenal paraganglioma was considered in the patient whose serum and 24-hour urine hormone levels were normal. Surgery was decided when the mass was over 50 mm in size. The abdominal cavity was entered with right Kocher's incision. On exploration, a hyper vascular approximately 80 mm in size mass, which extends between the head of the pancreas and the upper pole of the kidney was seen. The mass was pressing on the vena cava. However, there was no organ invasion, and it has a clear border with the surrounding tissues (Figure 1 and 2). With the traction of the mass, the patient's blood pressure increased rapidly to 250/160 mm/Hg and her pulse rate increased to 150 beats per minute. Phentolamine (5 mg/2 ml) intravenously



infusion was started to control hypertensive attack. Phentolamine infused at the rate of 1–6 µg/kg/min according to the blood pressure (her weight was 95 kilograms). Also, cholecystectomy was performed in the same session due to cholecystolithiasis. The mass was completely resected. After resection of the mass, her blood pressure remained within normal limits at operation room. The operation was completed by placing a drain in the pararenal area.

She was followed up in the intensive care unit postoperatively. The first vital findings of the patients in the intensive care unit were as follows: blood pressure: 138/77 mm Hg, pulse rate: 110 beats per minute, oxygen saturation on room air: 95%, and body temperature: 37.2° Celsius. Oral intake was started at the 6<sup>th</sup> hour postoperatively. On the first postoperative day, 100 cc serohaemorrhagic fluid came from the drain. She was followed in the intensive care unit for 2 days. On the second postoperative day, 50 cc serous fluid came from the drain. During her follow-up in the intensive care unit, no hypertensive attacks were observed. She was followed up in the service from the 3<sup>rd</sup> postoperative day. Her drain was removed on the 4<sup>th</sup> postoperative day. She was discharged on the 5<sup>th</sup> postoperative day without complications. At the pathological evaluation of the operation specimen, it was suitable with chronic cholecystitis and paraganglioma, weighing 98 g and measuring 80\*55\*40 mm. In the immunohistochemical examination of the mass, chromogranin, synaptophysin, neuron-specific enolase, CD56 and s100 were stained positively, while inhibin, HMB45, GATA3, p53 and CD99 were stained negative. In addition, In PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score) score, periadrenal invasion (-), cell monotony (-), mitosis >3 (-), atypical mitosis (-), necrosis (-), tumor cellular spindle morphology (+), pleomorphism (+), large nests or diffuse growth (+), high cellularity (+), capsular invasion (-), vascular invasion (-) and hyperchromasia (-). PASS score of the patients was 7.

The patient agreed us to use her medical records and signed the consent form.

## Discussion

Retroperitoneal masses constitute a heterogeneous group of lesions originating from the retroperitoneal region (4). While the majority of the masses are malignant tumors such as lymphoma, leiomyosarcoma, neurogenic tumors, a few of them are benign tumors such as retroperitoneal fibrosis. These masses can be solid or cystic. Neurogenic

tumors are solid lesions arising from cells of the nervous system. On the other hand, lymphangioma and hydatid cysts are cystic lesions (5,6).

Retroperitoneal paragangliomas are rare tumors of the autonomic nervous system originating from sympathetic and parasympathetic neural crest cells. Paragangliomas are most commonly encountered in the bifurcation of the common carotid artery, aortic arch, and retroperitoneal region (7). Retroperitoneal paragangliomas are more common in women and slow growing tumors (8).

It has been reported that retroperitoneally located paragangliomas are more functional than other regions and 30-50% of them are malignant. It is most often seen in the area between the aorta and the inferior vena cava (9). In our case, the mass was in similar localization.

Functional paragangliomas secrete epinephrine and norepinephrine. The most prominent diagnostic symptom in functional paragangliomas is attacks of paroxysmal hypertension. Our patient had no episodes of hypertension in his anamnesis, if retroperitoneal paraganglioma is non-secretory, abdominal pain and intra-abdominal mass may be the main symptom. The diagnosis is usually made by the mass image detected incidentally in imaging methods. The diagnosis is confirmed by the detection of catecholamine breakdown products, metanephrine and vanil-mandelic acid in the urine (10). Although recent advances in diagnostic imaging, pharmacologic treatment, surgical techniques, and molecular profiling have contributed to a better understanding of the disease, it still represents a dilemma for physicians (11). Pheochromocytoma attacks can be seen during anesthesia induction and operation, especially in cases where blood and urine catecholamine breakdown products are normal in the preoperative period like our case.

Surgery, chemotherapy, radiotherapy and Iodine-131-metaiodobenzylguanidine (MIBG) are used in the treatment of paragangliomas. Aggressive surgical treatment is the only option for disease-free survival (12). Care should be taken in surgical resection to avoid rupture of the tumor. Chemotherapy and radiotherapy are applied in cases where curative surgery cannot be performed due to organ involvement and resections may cause high mortality.

Benign and malignant paragangliomas have the same histopathological appearance. Except for metastasis and recurrence, there are no definitive morphological criteria for malignancy. The criteria predicting malignancy can be summarized as extra-adrenal location, coarse nodularity, extensive necrosis, absence of hyaline globules, young

age, tumor size and Ki-67 index (13). Extra-adrenal location, tumor diameter, high Ki-67 index, mitotic activity, and focal nuclear atypia were the poor prognostic features of our case.

In addition, Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) score is used to distinguish between benign and malignant neoplasm. The criteria used to calculate the PASS score are shown in Table 2. In our case,

**Table 2.** Pheochromocytoma of the adrenal gland scoring scale (PASS).

Histomorphological parameter	Score
• Large nests or diffuse growth	+2
• Central necrosis or confluent necrosis	+2
• High cellularity	+2
• Cell monotony	+2
• Tumor cell spindling	+2
• Mitotic figures 3/10 hpf	+2
• Atypical mitotic figures	+2
• Extension into adipose tissue	+2
• Capsular invasion	+1
• Vascular invasion	+1
• Pleomorphism	+1
• Hyperchromasia	+1
<b>≥ 4 potential aggressive behavior</b>	
<b>&lt; 4 behave in a benign fashion</b>	

**Yazarlık katkısı:** Fikir/Hipotez: TK, DÖ Tasarım: TK, DÖ Veri toplama/Veri işleme: TK, DÖ Veri analizi: TK, DÖ Makalenin hazırlanması: TK, DÖ Makalenin kontrolü: TK, DÖ

**Etik Kurul Onayı:** Gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Olgu sunumu için hastadan izin alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

## References

1. Cunningham SC, Suh HS, Winter JM, Montgomery E, Schulick RD, Cameron JL et al. Retroperitoneal paraganglioma: single-institution experience and review of the literature. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2006;10:1156-1163.
2. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *Journal of Surgical Oncology* 2005;89:193-201.
3. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Chun HJ, Lee HG, Lee JM. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2003;23:29-43.
4. Nishino M, Hayakawa K, Minami M, Yamamoto A, Ueda H, Takasu K. Primary retroperitoneal neoplasms: CT and MR imaging findings with anatomic and pathologic diagnostic clues. *Radiographics* 2003;23:45-57.
5. Chaudhari A, Desai PD, Vadel MK, Kaptan K. Evaluation of primary retroperitoneal masses by computed tomography scan. *Int J Med Sci Public Health* 2016;5:1423-1429.
6. Arda I, Fırat D, Korkmaz S, Demiryılmaz İ, Yılmaz İ. Atipik Prezente Kist Hidatik: Pankreas Başında Kitle. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8:149-152.

PASS score of the patients was 7. Surprisingly, despite her PASS score of 7, no recurrent mass was observed in the contrast-enhanced abdominal magnetic resonance imaging of the patient with contrast at the 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months.

Recurrence has been reported in 8-20% of patients treated with surgery. Metastasis to regional lymph nodes, lung, liver and bone develops in 28-50% of patients by hematogenous and lymphatic routes (14).

## Conclusion

Paragangliomas should be considered in the differential diagnosis of retroperitoneal masses. Especially, hormone-active paragangliomas can be detected at an earlier period with their prominent symptoms, while non-functional paragangliomas are mostly found incidentally when being investigated for nonspecific symptoms. Surgical complete resection is the most effective treatment method for paragangliomas. It is necessary to be prepared for hypertensive attacks and cardiac arrhythmias that may develop during the operation in the preoperative and intraoperative period.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

7. Lightfoot N, Santos P, Nikfarjam M. Paraganglioma mimicking a pancreatic neoplasm. *JOP Journal of the Pancreas* 2011;12: 259-261.
8. Türkyılmaz A, Yener Aydın, Kurt A, Dostbil A, Eroğlu A. Paragangliomada Geç Pulmoner Metastaz. *The Euroasian Journal of Medicine* 2007;39:78-80.
9. Parithivel VS, Niazi M, Malhotra AK, Swaminathan K. Paraganglioma of the pancreas: literature review and case report. *Digestive Diseases and Sciences* 2000;45:438-441.
10. Sangster G, Do D, Previgliano C, Li B, LaFrance D, Heldmann M. Primary retroperitoneal paraganglioma simulating a pancreatic mass: A case report and review of the literature. *HPB Surgery* 2010;645728.
11. Adas M, Koc B, Adas G, Yalcin O, Celik S, Kemik Ö. Pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma: A case series and review of the literature. *Journal of Epidemiological Research* 2015;2:49-55.
12. Yang JH, Bae SJ, Park S, Park H-K, Jung HS, Chung JH et al. Bilateral pheochromocytoma associated with paraganglioma and papillary thyroid carcinoma: Report of an unusual case. *Endocr J* 2007;54:227-231.
13. Çelik S, Demir Ö, Tuna B, Yörükoğlu K, Esen A. Retroperitoneal Paraganglioma: Olgu Sunumu. *Bulletin of Urooncology* 2014; 13:184-186.
14. Nap R, Meinardi J, Van Den Berg G, Dullaart R, de Vries J, Wolfenbuttel B. Long-term follow-up is indicated after surgery for a phaeochromocytoma. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2006;150:1045-1049.