

# COVID-19 Pandemisinde Laboratuvarlarda Yaşanan Süreçler

## *Processes Experienced in Laboratories during COVID-19 Pandemic*

Fatma Demet Arslan

İnanç Karakoyun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 07 Haziran 2021

**Kabul Tarihi:** 23 Ağustos 2021

### ÖZET

COVID-19 pandemisi ile birlikte laboratuvar tıbbının önemi bir kez daha gündeme gelmiş ve laboratuvar işleyişi açısından çok önemli değişiklikler gerçekleşmiştir. Çalışan sağlığı ile ilgili önlemler, personel görevlendirilmesi ile ilgili planlamalar, test çeşitliliği ve sayısındaki değişimler, kalite standartlarındaki yenilikler ve laboratuvarların bilimsel çalışmalara olan katkısı bunlardan bazılarıdır. Çalışan sağlığı ve iş yükü dağılımındaki değişimler nedeniyle bazı tedbirler alınmış ve afet planları güncellenmiştir. Tüm sağlık çalışanları biyolojik tehdit ile karşı karşıya geldiğinde global bir çaba ortaya çıkmıştır. Laboratuvarlar arası iş birliği ve multidisipliner yaklaşım bu çabaya katkıda bulunmuştur. Bu derleme, COVID-19 pandemisinde yerel, ulusal ve uluslararası düzeyde yaşanan laboratuvar süreçlerini özetlemektedir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19 pandemisi, afet planlaması, laboratuvar personeli, kişisel koruyucu ekipman

### ABSTRACT

The importance of laboratory medicine during COVID-19 pandemic has once again become a current issue. With COVID-19 pandemic, very important changes have occurred in terms of laboratory processing. Some of these changes were measures related to employee health, planning regarding the assignment of personnel, changes on the variety and number of tests, innovations in quality standards and the contribution of laboratories to scientific studies. Due to changes in employee health and workload distribution, some precautions were taken and disaster plans were updated. A global effort has spent when all healthcare professionals come up against the biological threat. Interlaboratory collaboration and a multidisciplinary approach have contributed to this effort. This review has been summarized the experienced laboratory processes at local, national and international levels during COVID-19 pandemic.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, disaster planning, laboratory personnel, personal protective equipment

Fatma Demet Arslan : 0000-0003-0766-0303

**Yazışma adresi:** Fatma Demet Arslan  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi  
Biyokimya, İzmir, Türkiye  
E-mail: fatmademet.arslan@gmail.com

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020'de SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığını salgın olarak ilan etti. Bu beklenmedik durum karşısında, sağlık hizmetleri önemli ölçüde etkilendi ve hızlı bir şekilde planlama yapıp harekete geçmek durumunda kaldı. Önceki deneyimlere göre, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından "GP36-A, Afet Sırasında Laboratuvar İşlemlerinin Planlanması" isimli bir kılavuz yayınlanmıştı (1). Pandemi öncesinde yayınlanan bu kılavuz, yaygın, şiddetli, mevsimsel influenzanın her yıl yeniden ortaya çıkmasının rutin bir beklenti olduğunu belirtmektedir. Patojenik potansiyele sahip beklenmedik yeni bir influenza suşunun ortaya çıkma olasılığında, her laboratuvarın afet planını belirli periyotlarla dikkatlice gözden geçirme gerekliliğini ortaya koymuştur.

Pandemi sürecinde sıklıkla yapılan testler yerini COVID-19 tanı, takip ve tarama testlerinin yoğunluğuna bıraktı ve test çeşitliliğine yenileri eklendi veya değiştirildi. Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), Anti-SARS IgG, IgA, IgM ve hastalığın şiddeti ile ilişkili biyokimyasal ve hematolojik testler diğer hastalıklarla ilgili testlerin önüne geçti (2). Bu durum laboratuvar personel dağılımını, analizörlerin test yükünü ve malzeme teminini anlamlı ölçüde etkiledi. Bazı durumlarda kit ve sarf malzemeleri gibi ihtiyaçlar veya hizmet talepleri karşılanamaz hale geldi (3). Bu durumda hem sağlık kurumu hem de hizmet verdiği hastalar etkilendi.

Salgın sırasında, sağlık çalışanlarından bazıları endişe ve kaygı nedeniyle işi devam etmede isteksiz davrandılar, bazıları hastalığa yakalandı ve hatta bazıları hastalık nedeniyle yaşamını kaybetti. Personel iş gücü kaybının önüne geçebilmek için yasal düzenlemeler veya ödüllendirici girişimler uygulandı; böylece hizmetin sürdürülebilirliği sağlandı (4).

Pandemi ile birlikte laboratuvar çalışan sağlığı ve güvenliği için viral bulaşa özel tedbirlerin alınması gerekti. Salgının başlan-

gıcında geçici kılavuzlar yayınlanmasına rağmen, viral bulaş yollarının tam olarak aydınlatılmamış olması veya veri azlığı nedeniyle alınan tedbirler konusunda çelişki yaşanabildi. Salgın sürecinde viral bulaş yollarına ait kanıtların artması ile birlikte standardizasyonda gelişme sağlandı.

Bu derleme, COVID-19 salgınında laboratuvarın önemi, laboratuvar işleyişi ve çalışanları üzerine olan etkisini maddeler halinde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## 1. COVID-19 için tanısal ve epidemiyolojik yaklaşım

SARS-CoV-2'nin poli (A) kuyruğu hariç 29870 baz çiftinden oluşan tam genom dizisi 10 Ocak 2020'de hızlı bir şekilde yayınlandı. Elde edilen bu tam genom analizi temelinde yapısal protein olan Spike, Zarf ve Nükleokapsid genleri; yapısal olmayan protein olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp), replikaz açık okuma çerçevesi (ORF) 1a/b, ORF1b-nsp14, hemaglutinin-esteraz (HE) ve helikaz genleri için moleküler hedef bölgeler tespit edildi (5). Yeni koronavirüsün yapısı hızlı bir şekilde tanımlandıktan sonra RT-PCR, gerçek zamanlı RT-PCR (rRT-PCR), ters transkripsiyon döngü aracılı izotermal amplifikasyon (RT-LAMP), mikroarray, yeni nesil dizileme (NGS), düzenli aralıklarla kümelenmiş kısa palindromik tekrarlar (CRISPR) gibi analiz yöntemleri SARS-CoV-2'nin saptanmasına olanak sağladı. Şu anda SARS-CoV-2 için en yaygın kullanılan tespit tekniği RT-PCR'dir (6). RT-PCR, viremi varlığı ve yükünü tespit ederek enfeksiyon tanısını kanıtlamaktadır. Pandemi sürecinde referans laboratuvarlarda yapılan RT-PCR yönteminin diğer laboratuvarlarda da in-house olarak yapılması ve genomik bilginin paylaşılması sağlık krizine zamanında ve etkili bir tanısal yanıt sağladı (2). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan RT-PCR kitle, katalog numaraları, referansları, kullanıldığı platformlar ve hedef genler şeklinde özetlendi (5).

RT-PCR sonuçlarını en çok etkileyen faktörler biyolojik kaynak, örneklerin toplanması, ta-

şınması ve saklanmasıdır. Preanalitik aşamada, doğru anatomik bölgeden doğru zamanda doğru solunum yolu örneğini toplamak, COVID-19'un hızlı ve doğru moleküler tanısı için çok önemlidir. Yanlış negatifliği önlemek için virüs inkübasyonu 3-7 gün olduğundan erken dönemde örnek alındığında testin tekrarlanması tavsiye edilmektedir (7).

Farklı biyolojik kaynaklardan elde edilen materyallerin virüs tespit oranı Tablo 1'de gösterilmiştir (7). Bronkoalveolar lavaj örnekleri hastalığın rutin laboratuvar teşhisi ve izlenmesinde pratik olmadığından, balgam, nazal sürüntü ve boğaz sürüntüsü gibi diğer örneklerin toplanması daha hızlı, basit ve güvenilirdir (8). Sıklıkla erken enfeksiyon evresinde nazo-orafaringeal swab daha duyarlı olup, doğrulanmış COVID-19 hastalarının izlenmesi ve geç tespiti için bronko-alveolar lavaj ve balgam örneği önerilmektedir (9). Sonuçları etkileyen diğer bir faktör hastaların farklı anatomik bölgelerindeki viral yük kinetiğidir. SARS-CoV-2 kaynaklı enfeksiyon sırasında en yüksek viral yük için optimum örnek türü ve zamanlama tam olarak belirlenmemiştir (8).

Tutarsız sonuçlardan kaçınmak için, enfeksiyonun farklı aşamalarında solunum örneğinin yanı sıra farklı örnek türleri (dışkı ve kan) kullanılmalıdır. Örneklerin dakron veya polyster floklu swablarla alınması ve toplandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede laboratuvara ulaşmasına dikkat edilmelidir. Örnekte amplifikasyon inhibitörlerinin varlığı nedeniyle yanlış negatif sonuçlar oluşabilir (8).

Analitik açıdan farklı genlerdeki primerlerin kullanıldığı rRT-PCR sonuçlarının viral RNA sekanslarının varyasyonundan etkilenebileceği iyi bilinmektedir. Bu yeni koronavirüsün genetik çeşitliliği ve hızlı evrimleşmesi farklı çalışmalarda gözlenmiştir (10,11). Yanlış negatif sonuçlar, SARS-CoV-2 genomundaki primer ve prob hedef bölgelerindeki mutasyonlardan kaynaklanabilir. Bu bağlamda, negatif sonuçlardan kaçınmak için çoklu hedef gen amplifikasyonu kullanılabilir. Diğer

bir analitik faktör, virüs tespit limiti yani analitik duyarlılığıdır.

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), yanlış pozitif sonuç olasılığını en aza indirmek için negatif kontrol örneğinde bir veya daha fazlasıyla pozitiflik oluşmasını kontaminasyon göstergesi olarak kabul etmiştir (12). Nükleik asit ekstraksiyonu ve PCR amplifikasyonunu interfare edebilecek maddeler içeren örneklerin tanımlanması için internal kontrol kullanılmalıdır (8). Ekstraksiyon işlemi moleküler testlerin temel bir parçasıdır. Bununla birlikte uygun swab ortam içeriği sağlandığında ekstraksiyon işlemi olmaksızın yapılan RT-PCR analizlerinin pandemi sürecinde güvenle kullanılabilmesi ve birçok açıdan kolaylık sağlayabileceği bildirilmiştir (13-15).

RT-PCR enfeksiyonunun etiyolojik tanısı için tercih edilirken, antikora dayalı serolojik teknikler tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Postanalitik aşamada, test sonuçları hem moleküler hem de serolojik bulgular kullanılarak dikkatlice yorumlanmalıdır.

CDC, bireylerin SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olup olmadıklarını ve/veya bir bağışıklık geliştirip geliştirmediklerini saptamak için epidemiyolojik izlemde serolojik testlerin kullanılmasını desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda, IgM ve IgA'nın semptom başlangıcından 3-6 gün sonra %85.4 ve %92.7 pozitiflik oranı ile, IgG'nin ise semptom başlangıcından 10-18 gün sonra %77.4 pozitiflik oranı ile serum ve plazmada tespit edilebilir hale geldiği belirtilmiştir (16). Semptom başlangıcından 12-15 gün sonra IgM'nin %50-78 ve IgG'nin %95-100 oranında pozitif görüldüğü çalışmalar da bulunmaktadır (17-21).

Membran temelli hızlı tanısal testler, enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA), nötralizasyon analizi ve kemilüminesan immünoanaliz olmak üzere dört çeşit serolojik test çeşidi bulunmaktadır. Otomatize sistemlerin, membran temelli hızlı tanısal testlere karşı bazı üstünlükleri vardır (Tablo 2) (7). Anti-SARS-CoV-2 antikoları ile ilgili en önemli belirsizlik ise nötralizasyon, kanda kalıcılığı

**Tablo 1.** COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2'nin tespit edilebileceği biyolojik kaynaklar (5).  
**Table 1.** Biological sources from which SARS-CoV-2 can be detected in COVID-19 patients

Biyolojik materyal	Tespit oranı
Bronkoalveolar lavaj	>%90
Tükrük	~%90
Balgam	~ %70
Nazo-orafaringeal swab	~ %70
Nazal swab	~ %60
Faringeal swab	~ %30
Gaita	~ %30
Trakeal yıkama	~ %30
Kan	%15-30

**Tablo 2.** Otomatize immünoanaliz sistemleri ile membran temelli immünoanaliz testlerinin karşılaştırması (5).  
**Table 2.** Comparison of automated immunoassay systems and membrane-based immunoassay tests

	Membran temelli immünoanaliz	Otomatize immünoanaliz sistemleri
<b>Maliyet</b>	Ucuz	Pahalı
<b>Validasyon</b>	Valide edilmeden hızlı ticarileştirme çabası	Valide edilmiş kit mevcudiyeti
<b>Numune miktarı</b>	Düşük örnek volümü Kapiller kan yeterli	Yüksek örnek volümü Venöz tam kan gerekli
<b>Personel eğitimi</b>	Hasta başı kullanım kolaylığı ile personel eğitim ihtiyacı düşük	Düşük hata riski ve yüksek performanslı analiz için kalifiye ve eğitilmiş personel ihtiyacı gerekir
<b>Uzman yorumu</b>	Uzman olmaksızın basitçe yorumlanabilir	Uzman tarafından yorumlanması gerekir
<b>Veri çeşidi ve depolanması</b>	Kalitatif Veriler laboratuvar bilgi sistemine aktarılıp depolanamaz	Kantitatif Kalite kontrol dahil tüm veriler laboratuvar bilgi sistemine aktarılıp depolanabilir
<b>Doğruluk</b>	Doğruluğu ve güvenilirliği düşük	Doğruluğu ve güvenilirliği yüksek
<b>Epidemiyolojik izlem</b>	Kullanışlı ve uygun değil	Kullanışlı ve önerilen yöntem
<b>Test kapasitesi</b>	Düşük	Yüksek

ve önceki korona virüslerle çapraz reaksiyonudur. Ülkeler tarafından kullanımı onaylanan valide kitlerin listesi, analitik yöntemi, duyarlılığı, özgüllüğü ve geliştirme aşaması hakkında bilgi verilmektedir (22). Moleküler ve/veya serolojik testlerin ülkemizde sağlık uygulamalarına hızlı bir şekilde dahil edilmesi ve yaygınlığının artırılması ile pandemi ile mücadelede daha etkin hale gelmiştir.

## 2. Laboratuvar Organizasyonundaki Değişiklikler

### a. Çalışan sağlığı ile ilgili önlemler

Çalışan sağlığı ile ilgili uluslararası ve ulusal bazı rehberler yayınlandı ve kısa süre aralıklarla güncelleme yapıldı. Bunların başında

DSÖ tarafından yayınlanan "Koronavirüs Hastalığı ile İlgili Laboratuvar Biyogüvenlik Kılavuzu" en güncel olanıdır (23). Bu belgenin amacı, COVID-19 hastalarına ait biyolojik materyallerin analizi sürecinde laboratuvar biyogüvenliği konusunda geçici rehberlik sağlamaktır. Rehberde göre, her laboratuvar analizlerini güvenli bir şekilde gerçekleştirmek için kurumsal risk değerlendirmesi yaparak risk kontrol önlemleri almalıdır. Detaylı bir risk değerlendirmesi ile belirlenen uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE), COVID-19 hastalarına ait biyolojik materyalleri analiz eden tüm laboratuvar personeli tarafından kullanılmalıdır. Tüm teknik prosedürler, aerosol ve damlacıkların oluşumunu en aza indirecek şekilde yapılmalıdır (24).

Zarflı virüslere karşı etkinliği kanıtlanmış uygun dezenfektanlar (örneğin, hipoklorit [ağartıcı], alkol, hidrojen peroksit, kuaterner amonyum bileşikleri ve fenolik bileşikler), önerilen temas süresi boyunca, doğru seyreltme düzeyinde ve solüsyon hazırlandıktan sonra son kullanma tarihi içinde tüketilmelidir.

Serolojik testler için kan dahil tüm örnekler işlenirken ve analiz edilirken, "İyi Mikrobiyolojik Uygulama ve Prosedürleri" takip edilmelidir (23). Yüksek konsantrasyonlarda canlı virüs içeren materyallerin işlendiği virüs izolasyonu, virüs kültürü veya nötralizasyon testleri, Biyogüvenlik Seviyesi 3 (BGS-3) prosedürleri ile yetkin personel tarafından gerçekleştirilmelidir. İnaktivasyon öncesi işlemler, valide edilmiş Sınıf II Biyolojik Güvenlik Kabini (BGK) kullanılarak; sekanslama veya nükleik asit amplifikasyon testi gibi analizler ise Biyogüvenlik Seviyesi 2 (BGS-2) prosedürler (25) kullanılarak yapılmalıdır. RNA ekstraksiyonundaki liziz tamponunun, SARS-CoV-2 virüsünün inaktive edilmesinde etkili olduğu belirtilmektedir (26). Hematoloji veya kan gazı analizi gibi laboratuvar testleri için örneklerin işlenmesi ve çalışılmasında, ek önlemler olmaksızın standart yönergeler takip edilmelidir. Hasta başı testler (POC), uygun önlemlerin alındığı durumlarda bir BGK kullanılmadan gerçekleştirilebilir. Şüpheli veya doğrulanmış vakalardan alınan hasta örnekleri, "Biyolojik Madde- Kategori B (UN3373)" olarak taşınmalıdır. Viral kültür veya izolatlar ise, "İnsanları Etkileyen Bulaşıcı Madde- Kategori A (UN2814)" (27) olarak taşınmalıdır.

SARS-CoV-2 virüsünün, zarflı virüslere karşı kanıtlanmış aktiviteye sahip dezenfektanlara [genel yüzey dezenfeksiyonu için 1.000 ppm (%0.1) ve örnek dökülmelerinin dezenfeksiyonu için 10.000 ppm (%1) sodyum hipoklorit, %62-71 etanol; %0.5 hidrojen peroksit; kuaterner amonyum bileşikleri veya fenolik bileşikler gibi biyosidal ajanlar] duyarlı olabileceğini göstermektedir. %0.05-0.2 benzalkonyum klorür veya %0.02 klorheksidin diğlükonat gibi diğer biyosidal ajanlar daha az etkili olabilmektedir. Çalışma solüsyonu

hazırlandıktan sonra sadece dezenfektan seçimine değil, aynı zamanda temas süresine (örneğin 10 dakika), seyreltme miktarına (yani aktif bileşenin konsantrasyonu), raf ömrüne ve son kullanma tarihine de özellikle dikkat edilmelidir. SARS-CoV-2 virüs canlılığının genel olarak metal, cam veya plastik gibi cansız yüzeylerde sırasıyla 7-9 güne kadar devam ettiği bilinmektedir (28,29).

DSÖ' nün yayınladığı geçici rehberde sağlık çalışanları için şüpheli, olası ve doğrulanmış COVID-19 hastalarına bakım sırasında; temas, damlacık ve aerosol yoluyla bulaşa karşı, personel ve faaliyet türüne göre KKE kullanılması önerilmektedir (30). Tıbbi maske, FFP2, FFP3, N95, N99, N100 veya eşdeğer solunum maskeleri, koruyucu kıyafet, koruyucu gözlük, yüz koruyucu kalkan, eldiven gibi KKE'lerin temin sıkıntısı olduğu durumlarda; KKE ile ilgili kullanım şartları, ne kadar süre kullanılabileceği, çıkarılırken dikkat edilmesi gereken kurallar, tekrar kullanılabilirliği ve riskleri belirtilmektedir (31). Tıbbi maske ve FFP2, FFP3, N95, N99, N100 veya eşdeğer solunum maskelerinin, COVID-19 hastaları ile ilgilenirken 6 saate kadar çıkarmadan kullanılabilmesi ve sonunda imha edilmesi tavsiye edilmektedir. Tıbbi maske yokluğunda alternatif olarak ekshalasyon valfi olmayan FFP1 solunum maskesi kullanılabilir. Tıbbi maskenin geri kullanım işlemleri önerilmezken; FFP2, FFP3, N95, N99, N100 veya eşdeğer solunum maskeleri için dezenfeksiyon veya sterilizasyon yöntemleri kullanarak dekontaminasyon işlemleri yapılabileceği belirtilmektedir. Solunum maskelerinin yeniden kullanılması için bazı valide edilmiş dekontaminasyon yöntemleri (buharlaştırılmış hidrojen peroksit, ultraviyole ışınlama, kuru veya nemli ısı ve metilen mavisi boya + kuru ısı) önerilmektedir. FFP2, FFP3, N95, N99, N100 veya eşdeğer solunum maskelerinin dekontamine edilemediği durumlarda, alternatif olarak çok kez kullanılabilen yeniden işlenebilir özelliğine sahip elektrikli hava temizleyici solunum cihazları (PAPR) ve elastomerik solunum cihazları tavsiye edilmektedir. Bir solunum maskesinin kullanım süresini uzatmak için tıbbi maske ile birlikte

kullanımı önerilmemektedir; alternatif olarak yüz koruyucu siperlik kullanılmalıdır (31).

Koruyucu kıyafet olarak pamuklu üniforma, yeniden kullanılabilir (yıkabilir) hasta veya laboratuvar personel önlükleri 60°C'de deterjan ile yıkanıp tekrar kullanılabilir. Bu kıyafetlere alternatif olarak tek kullanımlık laboratuvar personel önlüğü veya sıvı geçirmez plastik önlükler önerilmektedir.

Gözü tam olarak kaplayan gözlük (goggles) ve yüz koruyucu siperliğin tekrar kullanımı için dezenfeksiyon yapılabilir. Dezenfeksiyon için sırasıyla sabun/deterjan ve su ile temizleme, ardından %0.1 sodyum hipoklorit (ardından su ile durulama) veya %70 alkollü bez ile kullanımı tavsiye edilmektedir. Gözü tam olarak kaplayan gözlüğe (goggles) alternatif olarak gözleri kısmen kapatan güvenlik gözlükleri (safety glasses); yüz koruyucu siperliğe alternatif olarak personel tarafından tasarlanabilen lastik bantlı şeffaf cilt sayfaları kullanılabilir. Cerrahi müdahale olmadıkça çift eldiven kullanımı ve aynı eldivenin tekrar kullanımı önerilmemektedir.

Ülkemizde de ulusal sağlık yöneticileri tarafından laboratuvar ile ilgili olarak geçici rehber yayınlanmıştır (32). Buna göre çalışma kıyafeti veya üniforma edinilmesi, ayakkabı veya kapalı terlik giyilmesi ve bu kıyafetlerle eve gidilmemesi önerilmektedir. Üniformaların diğer giysilerle aynı yere (askıya, dolaba) asılmamalı ve önlüklerle dinlenme ofisine girilmemelidir. Dinlenme ofisi dışında kesinlikle yemek ve içecek tüketilmemesi tavsiye edilmektedir. Pencere olan dinlenme odası ve teknik alanlar belirli periyotlarla havalandırılmalıdır. DSÖ, viral yük taşıyan partikülleri içermesinin en muhtemel olduğu sağlık bakım ortamlarında kapı ve pencerelerin açılması ile saatte 6-12 hava değişimini önermektedir. Klima kullanılırken, "emiş modu"nun kullanılması ve havanın devir daiminden kaçınılması tavsiye edilmektedir (33). Sağlık çalışanlarının tırnakları kısa olmalı, yüzük, saat gibi takı bulundurmamalı, saçlar uzunsa bağlamalı ve cerrahi başlık kullanılmalıdır. Eldivenler çıkarıldıktan sonra eller sabun ile en az 20 saniye sabun ile

yıkanmalı ve yüze götürülmemelidir. Cep telefonları çalışma ortamı dışında tutulmalı ve iş çıkışında cep telefonları dezenfektanla silinmelidir (32).

Personel harici kimsenin laboratuvara girişine izin verilmemesi ve örnek kabul birimde güvenlik şeridi çekilerek sosyal mesafe kuralı uygulanması önerilmektedir. Dinlenme odası, çalışma ofisi, teknik odalar dahil tüm odalara dezenfektan temin edilmeli ve kullanımı özendirilmelidir (32). Dinlenme ve çalışma ofis birimlerinde bulunan personel sayısına kısıtlama getirilebilir. Hastane tarafından personel yemekleri tek kullanımlık kumanya şeklinde servis edilebilir.

Kan örneklerinin transferinde, santrifüjünde, kapaklarının açılmasında, analizöre yüklenmesinde, analiz sonrası saklanmasında, analiz sonrası cihaz bakımlarında personellerin bulaş riskini en aza indirecek şekilde işleyiş organize edilmelidir. Bu süreçte COVID-19 hastasının kan ve idrar örnekleri transfer çantaları içinde kilitli poşetlerde getirilmeli ve örnekler ayrı bir santrifüjde ayrıştırılmalıdır. Santrifüj yapılan kan örneklerin mümkünse kapakları açılmadan otoanalizörlerde çalışılması veya otomatik kapak açma sistemleri kullanılması sağlanmalıdır. Değilse kapak açıp kapama sırasında dezenfektan emdirilmiş gazlı bez veya kağıt havlu kullanılabilir. Analiz sırasında analizör kapakları muhakkak kapalı tutulmalıdır. Analiz sonrasında yıkama solüsyonlarının dekontaminasyon özellikleri (hipoklorit, asit veya alkali bazlı sıvılar) yeterli kabul edilip standart günlük ve haftalık yıkama yapılabilir (32). Rehberlerde hastane ortamında olası ve kesin COVID-19 hastasına ait atıklar, enfeksiyöz atık olarak kabul edilerek tıbbi atık olarak imha edilmelidir (34).

## **b. COVID-19 Pandemi Sürecinde Laboratuvar Personelinin Karşılaştığı Zorluklar**

SARS-CoV-2 PCR analizi için deneyimli teknisyen ihtiyacından dolayı diğer laboratuvarlardan personel transferi gerçekleştirildi (2).

Bu süreçte ülkemizde hastalığa yakalanma kaygısı ve tedirginliğinin artışı bazı sağlık personellerinin emekli olmasına veya istifa etmesine neden oldu. Pandeminin yoğun yaşandığı dönemlerde personel eksikliğinin yaşanmaması adına ülkemizde yürürlüğe giren yasal düzenlemeler ile sağlık çalışanlarının emekli olma ve istifa etme hakları geçici sürelerle kaldırıldı.

Laboratuvar teknisyenleri kan örneği ve nazo-orafaringeal sürüntü almak için laboratuvar dışı örnek alma birimlerinde görevlendirildi. Daha önce eğitimi dahilinde olmayan görevlendirmeler nedeniyle personelde moral-motivasyon düşüklüğü ve kaygı yarattı (35). CLSI'nin "QMS03, Eğitim ve Yeterlilik Değerlendirmesi" isimli kılavuzuna göre (36), etkili eğitim ve yetkinlik değerlendirme programları, personelin kendilerine verilen görev ve sorumluluklar konusunda bilgili ve yetkin olmasını sağlar. Bu kılavuzda personele atanan görevler ile performanslarının tutarlı, öngörülebilir ve yüksek kalitede sağlanması ve personelin görevlerini yerine getirmesi için gerekli bilgi, beceri ve davranışlara sahip olduğunun doğrulanması tavsiye edilmektedir.

Yaşı ileri (60 ve üstü), gebe, kanser, engelli raporu olan ve kronik hastalığı olan personellere idari izin verildi. Ek olarak bulaş riskinin azaltılması için mesaide bulunan personel sayısı en aza indirildi. Bazı laboratuvarlarda viral yükü ve maruziyeti azaltmak için personeller ekiplere ayrıldı ve vardiyalı çalıştırıldı (37). Laboratuvar teknisyenlerine birden fazla cihaz veya sistem kullanabilmesi için eğitim verildi. Bununla birlikte hızla azalan test yüküne rağmen personel başına düşen iş yükü arttı. Ayrıca artan iş yükü ile birlikte kamu güvencesi olmayan kurumlarda çalışan personelin işten çıkarılma korkusu ve finansal kaygılar eklendi (38).

Laboratuvar uzmanları, laboratuvar dışında COVID-19 hastalarının tanısının ve takibinin yapıldığı poliklinik veya servislerde görevlendirildi. Personel görevlendirmeleri ve mesai saati uygulamaları pandemi sürecinde dinamik olarak ihtiyaca göre değişti ve bu

değişimler ile laboratuvar şartlarına uyum sağlandı (35).

Sağlık personeli için COVID-19 nedeniyle uygulanan teşvik edici ek ücretlendirmeye rağmen, pandemi başlangıcında gerek zaman kısıtlılığı ve belirsizlik, gerek eğitimlerde yetersizlik, gerekse personel istihdamındaki düzensizlik ve uzun vardiyalar nedeniyle zorluklar yaşandı. Görevlendirme ve ücretlendirme ile ilgili ülkemizde yürürlüğe giren yasal düzenlemelerin kurum bazında farklı yorumlanması ise zaman zaman adaletsizliğe neden oldu.

Tıbbi laboratuvar uzmanları ile gelişmekte olan bir ülkede yapılan bir anket çalışmasında (n=64), KKE sağlanması, temizlik uygulamaları ve ek ulaşım düzenlemeleri, eğitim de dahil olmak üzere salgın sırasında uygulanan kurumsal politikalarla ilgili memnuniyet hakkında bilgi toplanmıştır (38). Katılımcıların %68'i genel olarak kriz durumuyla başa çıkmak için kurum tarafından alınan önlemlerden memnun kaldığını belirtmiştir. Katılımcıların %56'sı zamanında, uygun ve yeterli miktarda KKE temininden ve %88'i genel temizlik uygulamalarından memnun kalmıştır. 7 tarafsız yanıt dışında, personelin %18'i önceki eğitimlerin pandemi ile etkili bir şekilde yüzleşmek için eksik olduğuna inanıyordu. Çalışanların kullanması için ulaşım kolaylığı sağlanmasına rağmen personelin yalnızca %34'ü bu hizmetin yeterli olduğunu görüşündeydi. Çoğu personel eve virüs taşıyabileceği için önemli kaygı ve endişe hissetti. Bununla birlikte %54'ü aile yaşam kalitesinin iyileştiğini düşünürken, %96'sı işteki sosyal faaliyetlerinin zarar gördüğü görüşündeydi (38).

### **c. Test çeşitliliği ve sayısındaki değişimler ve etkileri**

Hasta prognozu ve tedavi takibinde kullanılacak biyokimyasal ve hematolojik testler üzerine yapılan çalışmalar sonucu bu testlerin kullanımı hızla arttı. COVID-19 hastalarında anormal hematoloji ve biyokimya test sonuçları, enfeksiyonla ilişkili doku ve organ hasarının teşhisinde, şiddetli hastalık riski ve kötü prognoza sahip olan hastaların belirlen-

mesinde (örneğin, mekanik ventilasyon veya yoğun bakım ihtiyacı, çoklu organ yetmezliği, ölüm) ve hastalık seyrinin izlenmesinde yardımcı olarak kullanıldı (39).

Şiddetli veya mortal hastalığı olanların hematolojik laboratuvar bulguları, lökosit ve nötrofil sayısında artış, lenfosit, trombosit ve hemoglobin değerinde azalma şeklinde özetlenebilir (Tablo 3) (39).

Artmış D-Dimer olumsuz sonuç riski altında olanları belirlemek için, azalmış trombosit sayısı kötü klinik sonuçları yansıttığı için, uzamış PT/aPTT koagulopatiji monitorize etmek için, azalmış fibrinojen düzeyleri DIC'i ve artmış fibrinojen düzeyleri COVID ilişkili koagulopatiji tanımlamak için önerilmektedir (40).

Olumsuz ilerleyişi olan COVID-19 hastalarında biyokimyasal anormallikler Tablo 3'de özetlenmektedir (41). Troponin, laktat dehidrogenaz, üre, kreatinin, C-reaktif protein (CRP) ve ferritin düzeylerinde artış kötü klinik gidişi gösterir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçları (lopinavir/ritonavir) alan hastalarda takip amaçlı önerilmektedir. IL-6 ve presepsin klinik olarak valide ölçümleri varsa kötü prognozu yansıttığı belirtilmiştir (42,43).

Hiçbir test tek başına değerlendirilmemeli ve hastanın klinik durumu ilgili test grupları ile birlikte gözden geçirilmelidir. Bu süreçte bireyin biyolojik varyasyonu ve test performansını etkileyebilecek analitik varyasyon da dikkate alınmalıdır.

**Tablo 3.** COVID-19' da görülen hematolojik, biyokimyasal ve immünolojik biyobelirteçler ve klinik anlamı (4,5)  
**Table 3.** Hematological, biochemical and immunological biomarkers and their clinical significance in

**COVID-19**

<b>Hematolojik parametreler</b>	<b>Klinik anlamı</b>
▲ Lökosit	Bakteriyel süperenfeksiyon
▼ Lenfosit	Virüse karşı azalmış immünolojik yanıt Semptomatik enfeksiyonda ayırt edici
▲ Nötrofil	Bakteriyel süperenfeksiyon
▼ Trombositopeni	Tüketim koagulopatiji
▲ Monosit dağılım hacmi	Şiddetli viral enfeksiyon / viremi / viral sepsis
▲ D-dimer	Koagulasyon aktivasyonu ve/veya tüketim koagulopatiji
▲ PT	Koagulasyon aktivasyonu ve/veya tüketim koagulopatiji
▲ / ▼ Fibrinojen	Koagulasyon aktivasyonu ve/veya tüketim koagulopatiji
<b>Biyokimyasal parametreler</b>	<b>Klinik önemi</b>
▲ C-reaktif protein	Enfeksiyon, enflamatuvar yanıt
▲ Ferritin	Akut faz reaktanı, serbest demirin bağlanması
▲ Eritrosit sedimentasyon hızı	Enfeksiyon, enflamatuvar yanıt
▲ Prokalsitonin	Bakteriyel süperenfeksiyon
▲ Presepsin	Bakteriyel süperenfeksiyon
▲ Laktat dehidrogenaz	Pulmoner ve yaygın organ hasarı
▲ Total bilirubin, aminotransferaz	KC ve yaygın organ hasarı
▲ Lipaz	Pankreatik hasar
▲ Üre, kreatinin	Böbrek hasarı
▲ Troponin I veya T, myoglobin, kreatin kinaz	Kardiyak hasar
▲ Brain natriüretik peptid (BNP)	Kardiyak yetmezlik
▼ Glikoz	KC fonksiyon bozukluğu
▼ Albumin	Akut faz reaktanı, KC fonksiyon bozukluğu



Pandemi sürecinde laboratuvar tıbbının yeri ve önemi büyük bile olsa bazı test sayıları 11 Mart'tan itibaren hızla azaldı. Pandeminin ilk aşamasında toplam test hacimleri, COVID-19 öncesi aylara kıyasla yaklaşık %52 kadar önemli ölçüde azaldı (44). Hastanemiz biyokimya laboratuvarında yıllık ve mevsimsel değişim hariç 2020 Şubat ayına göre 2020 Nisan ayında çalışma gruplarına göre toplam aylık test sayılarındaki değişim değerlendirildi. Buna göre hemoglobin varyant analizleri %96.7, nefelometrik testler %89.3, terapötik ilaç düzey analizleri %86.9, tam idrar analizi %83.3, biyokimyasal test ve hormon analizleri %66.9, metabolizma laboratuvarına ait kromotografik analizler %62.5, koagülometrik testler %30.2 azaldı. Bu değişimlerin dikkat çekici olduğu ve test sayılarının pandemiden çarpıcı bir şekilde etkilendiği söylenebilir. Ayrıca pandemi sürecinde uydu laboratuvarlarından merkez laboratuvarlara transfer edilen test sayılarının da Nisan 2020'de önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi. Bu da pandemi süresince poliklinik hizmeti verilen hasta sayısının çok azaldığını göstermektedir (35). Bununla birlikte laboratuvarımızda bazı test grupları içinde sayıları artan parametreler D-Dimer (%188.8), fibrinojen (%38.2) ve prokalsitonin (%21.0)'di. Testlerdeki benzer değişimler diğer merkezlerde de görülmüştür (35). Bu durum COVID-19 tanısı, tedavi ve prognozu ile ilişkili testlerin tüketimindeki artış ile ilişkilendirilebilir. Personeller arasında laboratuvar dışı görevlendirmelerin yapılması ve test sayılarının azalması birçok hizmetin durmasına neden oldu.

Test sayılarının azalması nedeniyle birden fazla aktif çalışan analizör sayısı azaltıldı. COVID-19 tanısı, tedavi ve takip ile ilişkili olup acil servis, uydu veya merkez laboratuvarlarda çalışılmayan yeni testler (D-Dimer, ferritin, CRP, prokalsitonin, troponin, IL-6 gibi) test menülerine eklendi (35). Test sayılarının azalmasına rağmen sağlıkta kalite standartlarına göre laboratuvarımızda aylık değerlendirilen «turnaround time» değişmedi veya artış gösterdi. Bu durum, laboratuvar personellerinin başka birimlerde görevlendi-

rilmesi, personel başına düşen iş yükünün artması, aktif cihaz sayısının azaltılması ve inkübasyon süresi uzun olan test (prokalsitonin ve D-Dimer gibi) tüketimin artması ile açıklanabilir. Test hızlarını arttırmak için laboratuvarımızda ilave bazı analizörler (kan gazı cihazı, koagülometre gibi) temin edildi.

Değişen test sayıları ve buna bağlı reaktif ve sarf malzemelerindeki ihtiyaçlar da değişti. Azalan test sayılarına bağlı reaktif ve sarf malzemelerinin son kullanma tarihine göre takibi zorlaştı. COVID-19'a spesifik test parametrelerinde artan sayılar, üretimin aşırı talebi karşılayamaması, yurtdışından girişlerde veya transferlerde yavaşlama yaşanması malzeme temininde gecikmelere ve yetersizliğe sebep oldu (37). Günlük tüketilen test sayısı azalan parametrelerde analitik problemler daha sık gözlemlendi.

#### **d. Kalite standartlarındaki yenilikler**

Her laboratuvar biyolojik etkenlere maruziyet ve risklerinin önlenmesi kapsamında kendi risk analizini yapmalıdır (45). SARS-CoV-2, insanda ağır hastalıklara neden olan, çalışanlar için ciddi tehlike oluşturan, topluma yayılma riski yüksek olan ancak etkili korunma ve tedavi yöntemi bulunmayan Grup 4 biyolojik etken olarak kabul edilir. Riskin azaltılmasına yönelik eylem planında düzeltici önleyici tedbirler alınmalıdır.

Sağlıkta Kalite Standartlarına uygun olarak hastanede COVID-19 ile ilgili yeni doküman ve talimatlar ya da var olanlarda güncellemeler yapılmalıdır. Bu sebeple laboratuvarımızda "Laboratuvar İşleyiş Prosedüründe" güncelleme, "COVID-19 Pandemisi Hazırlık ve Eylem Planı", "Yüksek Bulaşıcılık İçeren Hasta Örneği Çalışma Talimatı", "COVID-19 Olası/Kesin Vakalarda Temizlik Ve Dezenfeksiyon Önerileri ve Kullanılacak Ürünler", "COVID-19 Hastalığına Yönelik Kullanılması Önerilen Kişisel Koruyucu Ekipmanlar ve Kullanımı", "İş Sağlığı Güvenliği Birimi COVID-19 Talimatları" gibi yeni dokümanlar hazırlandı.

Laboratuvarımızda hemolizli, pıhtılı, yetersiz örnek red oranları kalite standartları gereği

gözden geçirildi ve Enfeksiyon Servislerindeki oranlar Şubat 2020, Mart 2020 ve Nisan 2020 aylarında sırasıyla %1.1, %0.9 ve %9.7 olarak saptandı. Bu anlamlı artışın sebebinin yeni enfeksiyon servislerinin açılması ve organizasyondaki sıkıntılar, personellerin görev dışı birimlerde görevlendirilmesi veya deneyimsiz yeni personellerin göreve başlaması olduğu düşünüldü.

### 3. Bilimsel çalışmalara katkı

COVID-19 tanımı yapıldığı tarihten itibaren günümüze kadar PubMed'de "COVID-19" kelimesi ile arama yaptığımızda yaklaşık 159.000 adet literatür olduğu tespit edildi ve bunların yaklaşık 9.250 kadarı "COVID-19" and "laboratory testing" and/or "laboratory diagnosis" şeklinde geçiyordu. Hem tanı ve tedavi takibi hem de hastalığın prognozu açısından COVID-19 ile ilgili yapılan araştırmalar hızla artan sayılarla bilim alanında yerini almıştır.

### 4. Biyokimya laboratuvarları işleyişindeki değişikliklere küresel bakış

Küresel boyutta biyokimya laboratuvarlarının operasyonel zorluklarını anlamak için 1210 laboratuvara yöneltilen anket çalışma sonuçlarına göre (37); yaklaşık %15'i biyogüvenlik endişeleri nedeniyle klinik olarak şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarının belirli testlerini (plevral sıvısı, solunum örnekleri, dışkı, idrar testleri ve direkt mikroskopi, manuel testler, HbA1c, tükürük kortizolu) kısıtladı. Laboratuvarların yaklaşık %10.0'u kaynak kısıtlamaları nedeniyle, %1.0'i test hacminde azalma olduğundan, %0.3'ü personel sıkıntısı ile karşılaştıklarından test menüleri veya hizmetlerinde kısıtlamaya gidildiğini belirtti.

Laboratuvarların yaklaşık üçte biri personel sıcaklık takibi yaparken, laboratuvarların üçte ikisi dezenfeksiyon sıklığını artırdı. Bazıları laboratuvarı her 30 dakikada bir veya COVID-19 hasta örneklerini işledikten sonra dezenfekte etti. Laboratuvarların çoğu %70 alkol veya değişen konsantrasyonlarda (yani %0.1

ile %10 arasında) ağartıcı bazlı solüsyonları tercih etti. Temizlik uygulamaları çalışma tezgahlarının ötesine geçerek idari ve personel odalarını içeren tüm laboratuvar alanlarına ve yüzeylerine uzandı. Ayrıca kapı kolu, anahtarlar, bilgisayar ve çevre birimleri, telefonlar, buzdolapları, raflar, kaplar ve zeminler gibi temas noktası yüksek yüzeyler daha sık ve kapsamlı bir şekilde temizlendi.

COVID-19 salgını sırasında iş yükünü yönetmede klinik laboratuvarlar için operasyonel süreçleri tasarlamadan sorumlu ilk sekiz laboratuvar uzmanlık dalı içinde en fazla biyokimya yer aldı. Laboratuvarların yaklaşık %50'si personeli tek vardiyada çalışan iki ekibe ayırdı (yani ekipler birbirini izleyen günlerde birlikte çalışmadı).

COVID-19 salgını sırasında laboratuvarların karşılaştığı en büyük zorluk olarak, reaktif ve iç kalite kontrol malzemesi eksikliği, biyogüvenlik kabininin olmaması, kişisel koruyucu ekipman (KKD) eksikliği belirtildi. Bunu yetersiz personele sahip olmak, moral, endişe ve kaygılarını yönetmek izledi (37).

### 5. COVID-19 Pandemisi Sonrası Laboratuvar Tıbbının Geleceği

Tüm laboratuvar profesyonelleri, insani ve teknik kaynakların eksikliğe rağmen kriz yönetiminde olağanüstü bir çaba göstermiş ve deneyime sahip olmuştur. Bu kriz, bir kez daha laboratuvar tıbbının klinik karar verme sürecinin merkezinde olduğunu kanıtlamıştır. Bu nedenle sağlık politikası ve kurum yönetimi, laboratuvar disiplininin geleceğini daha makul bir şekilde planlamalıdır. Sadece hastalık tanısı değil, prognoz ve tedavi takibinde yer alan laboratuvarların önemi ve değeri üst yönetimlere aktarılmalıdır. Tıbbi laboratuvarlar topluluğu bir araya gelerek birbiri ile bilgi paylaşımı yapmalı, klinisyenlerle iletişim halinde olmalı ve multidisipliner çalışma çabası içerisinde olmalıdır.

Pandemi ile bir süre daha yaşamak durumunda olduğumuzdan, sağlık sisteminin ve laboratuvar hizmetlerinin çökmemesi için yerel test ihtiyaçlarını desteklemek amacıyla gerekli cihaz ve ekipmanlar ile donatılmış ve

eğitilmiş personellerin görevlendirildiği mobil laboratuvarlara yatırım yapılmalıdır. Enfeksiyöz ajana özgü yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ile tanı ve risk tahmininde mevcut şartların iyileştirilmesi sağlanmalıdır. Lisanslı kitlerin mevcudiyeti ve test protokollerinin standardize edilmesi ile daha güvenilir epidemiyolojik çalışmalar gerçekleştirilmeli ve bu kitlerin ulaşılabilirliği artırılmalıdır.

Çalışan sağlığı açısından hijyen kuralları hayatımızın vazgeçilmez bir parçası haline getirilerek personel iş gücü kaybının önüne geçilmeli, üzücü kayıplar yaşanması önlenmelidir. Kriz sürecinde personel görev ve yetkiler tanımlanarak ilgili sürecin kimler tarafından yönetileceği belirlenmelidir. Sürdürülebilir ve yüksek kalitede performans sağlayabilmek için personellerin hem zihin-

sel hem sosyal hem de ekonomik ihtiyaçları gözlemlenmeli ve bu ihtiyaçların karşılanması için gösterilen çaba standardize edilmelidir.

Laboratuvar tıbbındaki gelişmeler ile kısa vadede hangi bireyin enfekte olduğunu saptamak ve hastalık ilerleyişini izlemek, uzun vadede ise geliştirilecek aşuların etkinliğini tespit etmek için süreçlerde ilerleme kaydedilecektir. Veri bilimine dayalı yapay zeka projeleri ile sağlıkta yaşanabilecek problemlerden kaynaklı senaryoları tahmin etmek ve yönetmek için virüs araştırmalarında, ilaç ve aşuların geliştirilmesinde, sağlık merkezlerindeki hizmet ve kaynakların yönetiminde ve mobilite analizi üzerine katkı sağlanabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Williams TL, Potenza G, Paz Carlos M, Mangal CN, Rank EL, Sambol AR, et al. GP36-A Planning for Laboratory Operations During a Disaster; Approved Guideline. 2014; 34(19).
2. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin Chem and Lab Med 2020; 58(7):1063-1069.
3. Lippi G, Plebani M. Laboratory medicine resilience during coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic. Adv Lab Med 2020; 20200035.
4. Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. JAMA 2020; 323(15), 1439-1440.
5. Sharma B, Shahanshah MF, Gupta S, Gupta V. Recent advances in the diagnosis of COVID-19: A bird's eye view. Expert Rev Mol Diagn 2021; 21(5): 475-491.
6. Ren X, Liu Y, Chen H, Liu W, Guo Z, Zhang Y, et al. Application and optimization of RT-PCR in diagnosis of SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2020.
7. Lippi G. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Acta Biomed 2020; 91(2):137-145.
8. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. Expert Rev Mol Diagn 2020;20(5):453-454.
9. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. J Clin Microbiol 2020;58(6): e00512-20.
10. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. Infect Genet Evol 2020;81: 104260.
11. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. Clin Infect Dis 2020: ciae205.
12. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rtpcr-detection-instructions.html>.
13. Merindol N, Pépin G, Marchand C, Rheault M, Peterson C, Poirier A, et al. SARS-CoV-2 detection by direct rRT-PCR without RNA extraction. J Clin Virol 2020; 128, 104423.
14. Grant PR, Turner MA, Shin GY, Nastouli E, Levett LJ. Extraction-free COVID-19 (SARS-CoV-2) diagnosis by RT-PCR to increase capacity for national testing programmes during a pandemic. BioRxiv 2020.
15. Mokhtar KM. Improved COVID-19 testing by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR. EJIFCC 2020; 31(4), 362-368.
16. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis 2020; 71(15):778-785.
17. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian, D, Plebani M. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for 2019-nCoV IgM/ IgG and antibody kinetics. Clin Chem Lab Med 2020; 58(7): 1081-1088.
18. Lippi G, Salvagno GL, Pegoraro M, Militello V, Caloi C, Peretti A, et al. Assessment of immune response to SARS-CoV-2 with fully-automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. Clin Chem Lab Med 2020; 58(7):1156-1159.
19. Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, Cai Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. Int J Infect Dis 2020; 94: 49-52.

20. Du Z, Zhu F, Guo F, Militello V, Caloi C, Peretti A, et al. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 58(7):1156-1159.
21. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang, Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infec* 2020; 81(1): e28-e32.
22. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html>.
23. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 13 May 2020 (No. WHO/WPE/GIH/2020.3). Geneva: World Health Organization; 2020.
24. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16), 1564-1567.
25. World Health Organization Staff, World Health Organization. Laboratory biosafety manual: third edition. Geneva: World Health Organization; 2004.
26. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020.
27. World Health Organization. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–2020: applicable from 1 January 2019 (No. WHO/WHE/CPI/2019.20). Geneva: World Health Organization; 2019.
28. Chin A, Chu J, Perera M, Hui K, Yen HL, Chan M, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020; 1(1):e10.
29. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104(3):246-251.
30. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020 (No. WHO/2019-nCoV/IPC\_PPE\_use/2020.2). Geneva: World Health Organization; 2020.
31. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for COVID-19 and considerations during severe shortages: interim guidance, 23 December 2020 (No. WHO/2019-nCoV/IPCPE\_use/2020.4). Geneva: World Health Organization; 2020.
32. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Laboratuvar Biyogüvenlik Rehberi, Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tetkik ve Teshis Hizmetleri Daire Başkanlığı, Tıbbi Laboratuvarlar Bilim Komisyonu, 8 Nisan 2020.
33. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed: interim guidance, 29 June 2020 (No. WHO/2019-nCoV/IPC/2020.4). Geneva: World Health Organization; 2020.
34. COVID-19 Pandemisinde Atık Yönetimi, Sağlık Bakanlığı, 13 Nisan 2020.
35. Gündoğmuş N, Güler S. COVID-19 ve Temel Bilimler. Yiyit N, Bakan N, Güven Ş, Uğur M, Demir S, Temiz SG, editör. COVID-19 ve Pandemi Hastanesine Dönüşüm. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2020. p. 33-42.
36. CLSI. Training and competence assessment, 4th ed. CLSI guideline QMS03. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.
37. Loh TP, Horvath AR, Wang CB, Koch D, Adeli K, Mancini N, et al. Operational considerations and challenges of biochemistry laboratories during the COVID-19 outbreak: an IFCC global survey. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2020; 58(9): 1441-1449.
38. Jafri L, Ahmed S, Siddiqui I. Impact of COVID-19 on laboratory professionals-A descriptive cross sectional survey at a clinical chemistry laboratory in a developing country. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 57: 70-75.
39. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimmmer M, et al. IFCC interim guidelines on biochemical/hematological monitoring of COVID-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2020; 58(12), 2009-2016.
40. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med* 2020; 383: 347-358.
41. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020; 505: 190-191.
42. Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2021; 93(1), 35-37.
43. Zaninotto M, Mion MM, Cosma C, Rinaldi D, Plebani M. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin Chim Acta* 2020; 507: 161-3.
44. Ahmed S, Jafri L, Majid H, Khan AH, Ghani F, Siddiqui I. Challenges amid COVID-19 times - Review of the changing practices in a clinical chemistry laboratory from a developing country. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;55:300-304.
45. Gazete TR. Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete Sayısı, 28678.