



**TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ**

# **COVID-19**

## **BİLGİLENDİRMEŐİ**

**MART 2020**

## TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ (TKAD) COVID-19 BİLGİLENDİRMESİ

### ÖNSÖZ

Bu döküman karaciğer hastalıkları ve karaciğer nakli cerrahisi alanında çalışan sağlık profesyonellerine yönelik olarak hazırlanmış olup, "Coronavirus Disease 2019" (COVID-19) hakkında sınırlı sayıdaki yayına, ulusal ve uluslararası transplant cemiyetlerinin önerilerine ve dünya genelinde paylaşılan hasta deneyimlerine dayanarak oluşturulmuştur. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) olarak, ülkemizde kronik karaciğer hastalığı, siroz ve karaciğer nakli ile COVID-19 ile ilgili deneyimlerin paylaşılması ve yeni bilgiler ışığında sürekli güncelleme yapılmasının önemine inanıyoruz. Bu metnin bir uygulama kılavuzu olmadığını ve sağlık çalışanlarının kendi kurumları ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen standartlara göre hareket etmesinin esas olduğunu hatırlatırız.

### AMAÇ

Sağlık sistemimiz COVID-19 salgını ile mücadele ederken, kronik hepatit, karaciğer sirozu, karaciğer nakli olan hastaların tedavi ve takip süreçleri ile yakın olarak ilgilenmemiz de gerekmektedir. Bu süreçler ile ilişkili olarak, özellikle dekompanse siroz hastalarında, karaciğer nakil hastalarına bulaş riskinden, bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan

hastalardaki artmış enfeksiyon riskine ve canlı vericilerde olası COVID-19 varlığına kadar birçok konuda endişeler söz konusudur. Bu nedenle, karaciğer hastalıkları ve karaciğer nakil hastalarını takip eden siz üyelerimiz için, COVID-19 hakkındaki soru ve endişeleri gidermeğe çalışmak, COVID-19 salgınının kronik karaciğer hastaları, karaciğer nakil hastaları üzerine etkilerini ortaya koymak ve bu salgının sağlık uygulamalarımızı nasıl etkileyeceğine dair bilgi paylaşımında bulunmak amacıyla bu yazıyı hazırladık.

### GİRİŞ ve EPİDEMİYOLOJİ

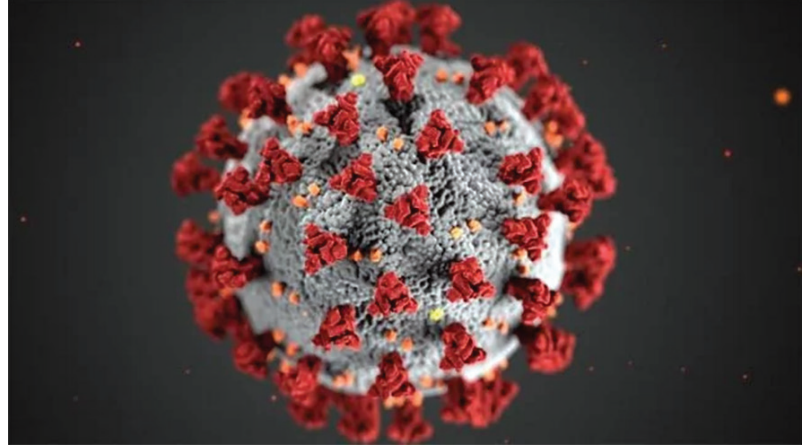
Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019 sonunda başlayarak tüm dünyaya yayılan ve SARS-CoV-2 virüsü tarafından oluşturulan COVID-19 hastalığı, yakın zamanda Dünya Sağlık Örgütü tarafından salgın olarak ilan edildi. Önce Çin, ardından İtalya, İspanya diğer Avrupa ülkeleri ve Amerika'da yaşananlar, kısa süre içinde yüzleşeceklerimiz konusunda bir uyarı niteliğindedir. COVID-19 hastalığına bağlı en yüksek mortalite, 60 yaş üzeri ve kronik sistemik hastalıkları olanlarda bildirilmektedir. Daha önceki benzer virüs enfeksiyonlarına dair bilgiler ışığında, özellikle organ yetmezliği olan (dekompanse siroz)

ve bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alanların (karaciğer nakli hastaları, otoimmün hepatit hastaları gibi) gerek SARS-CoV-2 virüsüne maruz kalma gerekse bulaştırıcılık açısından risk altında olduğunu düşünebiliriz. Ayrıca, özellikle İtalya'dan yapılan yayınlara göre sağlık çalışanlarının %20'ye yakınında tüm koruyucu önlemlere rağmen bulaş bildirilmektedir.

SARS-CoV-2'nin asemptomatik bireylerden geçebildiği ve solunum yolundan temizlendikten sonra bile dışkıda görülebildiği, fekal-oral yolla da bulaş olabileceği düşünüldüğünde, hastalarımızı ve siz sağlık çalışanlarını koruyacak tedbirleri tanımlamamız ve uygulamaya koymamız gerekmektedir. Bununla birlikte çalıştığımız merkezlerin ve hastanelerin yoğun bakım yatak kapasitesini, ventilatör ve diğer ekipmanların sayısını, hemşire ve yardımcı sağlık personelinin kapasitesini COVID-19 salgına göre hazırlanması zorunluluktur.

## **COVID-19 Tanısı İçin Hangi Testler Kullanılıyor?**

- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda ve karaciğer nakil hastalarında COVID-19 tanısında kullanılan testler diğer bireylerde kullanılan testlerden farklı değildir.
- Temel tanı testi, üst solunum yolundan (nazofarinks veya orofarinks sürüntüsü) veya alt solunum yolundan elde edilen [bronkoalveoler lavaj (BAL)] örneklerde "Polymerase Chain Reaction (PCR) yapılmasıdır.

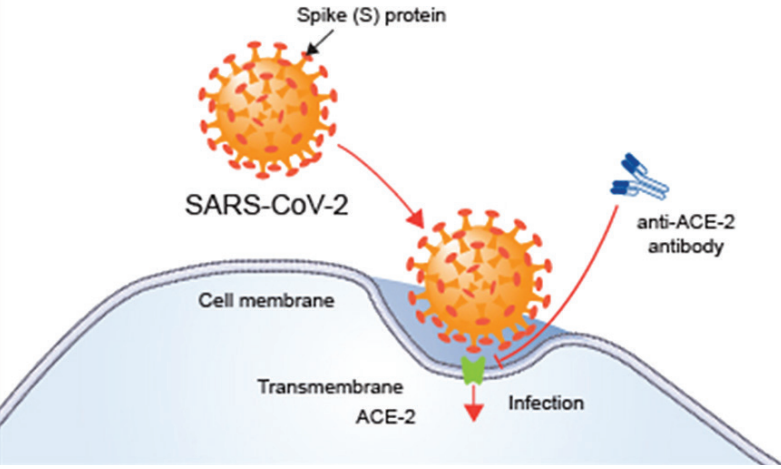


- Viral yük, hastalığın erken dönemlerinde en yüksek düzeydedir. Ancak düzensiz saçılımlı bir virüs olması ve örnekleme teknik zorluğu nedeniyle PCR testinin hassasiyeti %50-80 arasında kabul edilmektedir.
- Antijen tabanlı hızlı testlerde yanlış negatiflik ve antikor testinde geç pozitifleşme önemli sorunlar olarak göze çarpmaktadır.
- Toraks bilgisayarlı tomografi, pnömonili olgularda %97 oranında duyarlılık ile en güvenilir test olsa da pnömonisi olmayan olgularda etkinliği sınırlıdır.
- Endikasyon olmadıkça gereksiz görüntüleme tetkiki istenilmesinden kaçınılması gerekmektedir.

## **COVID-19'un Karaciğere Etkisi Nedir?**

- Kronik karaciğer hastalığı olanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkisi ile ilgili bilimsel veriler sınırlıdır. An itibari ile, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun karaciğer hastalarında özellikle dekompanse siroz ve karaciğer transplantasyon hastalarında etkisini gösteren net bir bilimsel veri bulunmamaktadır.

# COVID-19



- SARS-CoV-2, "angiotensin-converting enzyme 2" (ACE-2) reseptörüne bağlanarak hücreye girmektedir. Hepatosit ve safra epitelinde bu reseptörün yüksek düzeyde eksprese olması nedeniyle bu dokular potansiyel hedeftir. Karaciğere olan etkisi sitopatik ve/veya inflamatuvar yanıtı bağli immünolojik mekanizmayla oluşmaktadır.
- Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında serum AST, ALT düzeyinde yükseklik ve hafif düzeyde bilirubin yüksekliği %14-53 oranında bildirilmiştir. Ciddi olgularda bu oran daha fazladır. COVID-19 hastalarında karaciğer testleri yüksekliğinde viral etiyoloji (hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu) ve karaciğer hastalığı yapan diğer nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Hafif seyirli olgularda enzim yüksekliği genellikle geri dönüşümlü olup spesifik tedavi gerekmez. Ancak albümin düşüklüğünün COVID-19 hastalarında kötü prognoz belirteci olduğu bildirilmektedir. Nadiren, klinik tablo akut karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir.

- COVID-19 hastalarında karaciğer test yüksekliğinin diğer bir nedeni enfeksiyon tedavisi için kullanılan ilaçlara (statin, remdesivir, tocilizumab gibi) bağli toksik hepatittir.
- Karaciğer testlerinde yükseklik COVID-19 için uygulanması planlanan tedavinin (klorokin, statin, remdesivir, tocilizumab gibi) başlamasına engel değildir. Tedavi altında karaciğer testleri yakın olarak izlenmelidir.
- Kronik hepatit B ve C hastalarının, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha duyarlı olabileceği, kolestatik karaciğer hastalarında bu enfeksiyona bağli kolestazın daha belirgin olacağı olgu temelli bildirilmiştir.
- Hepatoselüller kanser (HSK) hastalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyri hakkında bilgiler yetersizdir. Salgının ne kadar süre devam edeceği bilinmediğinden sirotik hastalarda HSK yönünden takipleri yapılmalı ve HSK saptanan hastaların tedavisi sağlanmalıdır.

## COVID-19 Nasıl Seyrediyor?

- Karaciğer sirozu ve karaciğer nakil hastalarında COVID-19 hastalık seyri ile ilgili spesifik bir klinik tanımlama henüz mevcut olmamakla beraber salgının başlangıcından bugüne kadar geçen kısıtlı sürede farklı ülkelerden bildirilen sınırlı sayıda karaciğer transplant hasta deneyimi mevcuttur. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, bu hastalarda hafif semptomatik hastalıkla

hızlı gidişli sepsis arasında değişen geniş spektruma sahip klinik bir tablo oluşturduğu bildirilmiştir.

- Yatış endikasyonu bölgelere göre farklılıklar gösterse de hastane yatışını gerektiren olguların %75'inden fazlasında radyolojik olarak pnömoni bulgularının mevcut olduğu bildirilmiştir.
- Yoğun bakım yatışı gerektiren ve mortal seyreden hastalarda lenfosit sayısının daha düşük olduğu bildirilmiş, ancak lenfopeninin daha şiddetli bir klinik tablonun göstergesi mi, yoksa daha ağır hastalık tablosu için predispozan bir faktör mü olduğu bilinmemektedir.
- Birçok karaciğer transplant hastasında, immünsüpresif tedavi alan kronik hepatitli bazı hastalarda immünsüpresif tedavi ile ilişkili lenfopeni bulunabileceği, böylece COVID-19 şüphesi veya tanısı alan bu hastalarda lenfopeni varlığında daha dikkatli olunması gerekliliği önerilmektedir.

## Poliklinik Hastalarının Yönetimi İçin Öneriler

- **Akut orta-ağır hepatit (sarılık, yüksek transaminaz düzeyi olanlar), kronik zeminde akut hepatit, dekompanse siroz, pediyatrik hastalar, HSK'lı olgular ve karaciğer nakli olan hastaların** poliklinik uygulamaları mümkün olduğunca sağlanmalıdır.
- Riskli maruziyetleri önlemek amacıyla **kronik viral ve non-viral hepatitli**

**hastaların randevuları ertelenmeli, evde bakım, tetkik, telefon/tele-tıp uygulamaları devreye alınmalı, hastalar mümkün olduğunca hastaneden uzak tutulmalıdır.**

- **Kronik viral ve non-viral hepatitli hastaların almış oldukları tedavileri aksatmamaları sağlanmalıdır.**
- Immünsüpresif tedavi alan hastalarda COVID-19 varlığında immünsüpresif tedavi dozu azaltılmalıdır.
- Hastalar polikliniğe geldiği zaman ateş, hasta kişiye maruz kalma, seyahat ve COVID-19 hastalık semptomları sorgulanmalı ve şüphe durumunda ilgili birime (salgın hastanesi, salgın polikliniği) yönlendirme yapılmalıdır.
- Elektif gastrointestinal endoskopisi, ERCP gibi işlemlerin bulaş açısından yüksek riskli olması nedeniyle ertelenmesi önerilmektedir. Karaciğer biyopsi yapılması da ertelenmelidir. Bu invaziv işlemler kaçınılmaz olduğunda, gerekli koruma önlemlerinin (maske, bone, yüz koruması/gözlük, su geçirmez tulum, çift eldiven gibi) uygulanması önerilmektedir.
- Bulaş riskini azaltmak için endikasyon dışı tanısal görüntüleme yöntemlerinden kaçınılması gerekmektedir.
- Poliklinikte hasta bekleme alanlarında sosyal mesafelere uyulması sağlanmalı ve refakatçi kısıtlaması uygulanmalıdır.

- Hastalara sosyal izolasyon önlemlerine azami uyum sağlaması ve kişisel koruyucu ekipman kullanımı öğretilmelidir. Sık el yıkanması, temas yüzeylerin sık sık temizlenmesi, kalabalık yerlerde bulunulmaması ve COVID-19 endemisi olan yerlere gidilmemesi önerilmektedir.
- Ateş ve solunum semptomları olan poliklinik hastalarının kendilerini takip eden polikliniğini önceden uarması sağlanmalıdır. Semptomları olan hastalar salgın polikliniklerinde muayene edilmelidir.

## Bağışıklığı Baskılayıcı Tedavinin Yönetimi

- Immünsüpresyonun SARS-CoV-2 enfeksiyonu üzerine etkileri tam olarak ortaya konulamamıştır. Immünsüpresif tedavinin viral saçılım süresini uzatabileceği ileri sürülmektedir.
- Immünsüpresif hastalarda ağır COVID-19 görülme riski yüksek değildir. Ancak bu hastalarda viral titre yüksek olduğu için sağlıklı bireylere göre daha fazla enfeksiyöz durumdadırlar.
- **COVID-19 olmayan asemptomatik hastalarda immünsüpresif tedavi ve dozunda değişiklik yapılması önerilmemektedir.**
- Gereksiz immünsüpresif doz azaltılmasının otoimmün hepatitli hastalarda hastalık alevlenmesini, karaciğer nakil hastalarında akut rejeksiyonu tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır.
- **COVID-19 hastalarıyla ilgili bir kılavuz bulunmamakla birlikte, paylaşılan az sayıdaki deneyim;**
  - o Yüksek doz steroid tedavisinden kaçınılması, adrenal yetmezliği önlemek için steroid dozunda 10 mg/günlük doza inilmesi ve idame edilmesi,
  - o Kalsinörin inhibitörlerine aynı dozda devam edilmesi, ancak lenfopeni, ateş ve pulmoner semptomların ağırlaşması durumunda ilaç dozunun azaltılması,
  - o Lenfopeni, ateş ve pulmoner semptomların ağırlaşması durumunda mikofenolat, azatioprin dozunun azaltılması, gerekli durumlarda kesilmesi önerilmektedir.
- Salgın süresince rituximab kullanımının şiddetli enfeksiyon gelişme riskini arttırabileceği belirtilmektedir.
- Güncel veriler eşliğinde lopinavir/ritonavir kombinasyonu kullanımı COVID-19 tedavisinde önerilmemektedir. Klorokin, hidroklorokin ve lopinavir/ritonavir kombinasyonunun CYP3A4 inhibisyonu yoluyla kalsinörin inhibitörlerinin, sirolimus ve everolimus toksisitesini arttırabileceği akılda tutulmalıdır. Lopinavir/ritonavir kombinasyonu kullananlarda takrolimus dozu azaltılmalı ve ilaç düzeyi takibi yakın olarak yapılmalıdır.
- COVID-19 varlığında ya da şüphesi olanlarda asetaminofen (<2 gr/gün) analjezik ve antipiretik olarak kullanımı önerilebilir.



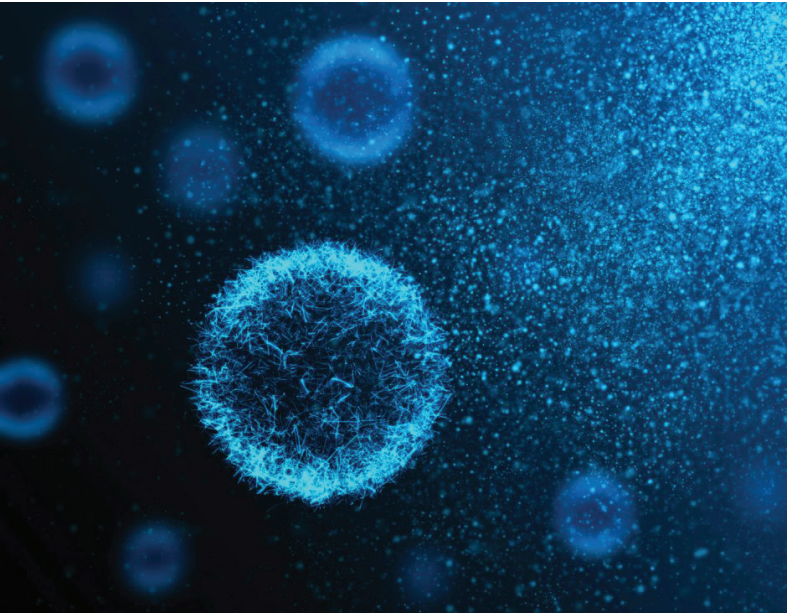
## **Polikliniğe Başvuran Hastalar Solunum Yolu Enfeksiyonu Şüphesi Olduğunda Nasıl Yönlendirilmelidir?**

- Hastalarda ateş ve/veya solunum yolu enfeksiyonu bulguları ortaya çıktığında daha önce takip edildikleri kliniği önceden telefon ile aramaları önerilmelidir. Bu şekilde hastanın daha önce takip edilen merkeze gelmeksizin bir sağlık kuruluşuna (salgın merkezine) yönlendirilmeleri ya da kendi takip edilen merkezde karşılama için hazırlık yapılması sağlanabilir.
- Hastaların doğrudan kendilerini takip eden polikliniğine gelmek yerine, öncelikle kurumun COVID-19 polikliniğine başvurmaları, diğer hasta ve personeli korumak açısından önemlidir. Bu hastaların COVID-19 polikliniğinde daha kısa zaman geçirmeleri sağlanmalıdır.
- Hastaneye girişte hastanın maske takılması özellikle istenmelidir.

- Solunum yolu semptomları bulunan hastaların doğrudan daha önce izlendiği polikliniğine başvurması durumunda, personel için mutlaka solunum ve temas izolasyonu kuralları uygulanmalı ve hastalar derhal COVID-19 polikliniğine yönlendirilmelidir.
- Hastaya temas gerekliliği bulunduğu, bulaş riski için izolasyon önlüğü, eldiven, cerrahi maske ve göz koruması sağlanmalıdır.
- Hastanın sevki sonrası poliklinik için kurum tarafından belirlenen temizlik ve dezenfeksiyon kuralları uygulanmalıdır. Bu açıdan, polikliniklerinizdeki koordinatör, sekreter ve personellerin eğitiminin sağlanması ve gerekli koruyucu malzemenin bulunduğundan emin olunması önemlidir.

## **COVID-19 Salgınında Karaciğer Nakli Programlarının Yönetimi**

- Karaciğer nakli programları, karaciğer nakline devam etmek konusunda kararı çalıştığı hastanenin genel yatak, ekipman kapasitesine ve karaciğer hastasının durumuna göre vermelidir. Çalıştığı hastanede mevcut servis ve yoğun bakım şartları, ventilatör ve diğer ekipman yeterliliği, hastanede COVID-19 alanlarından izole bir çalışma ortamı bulunup bulunmadığı ve çalışan personelin durumu ve sayısı göz önünde bulundurulmalıdır.

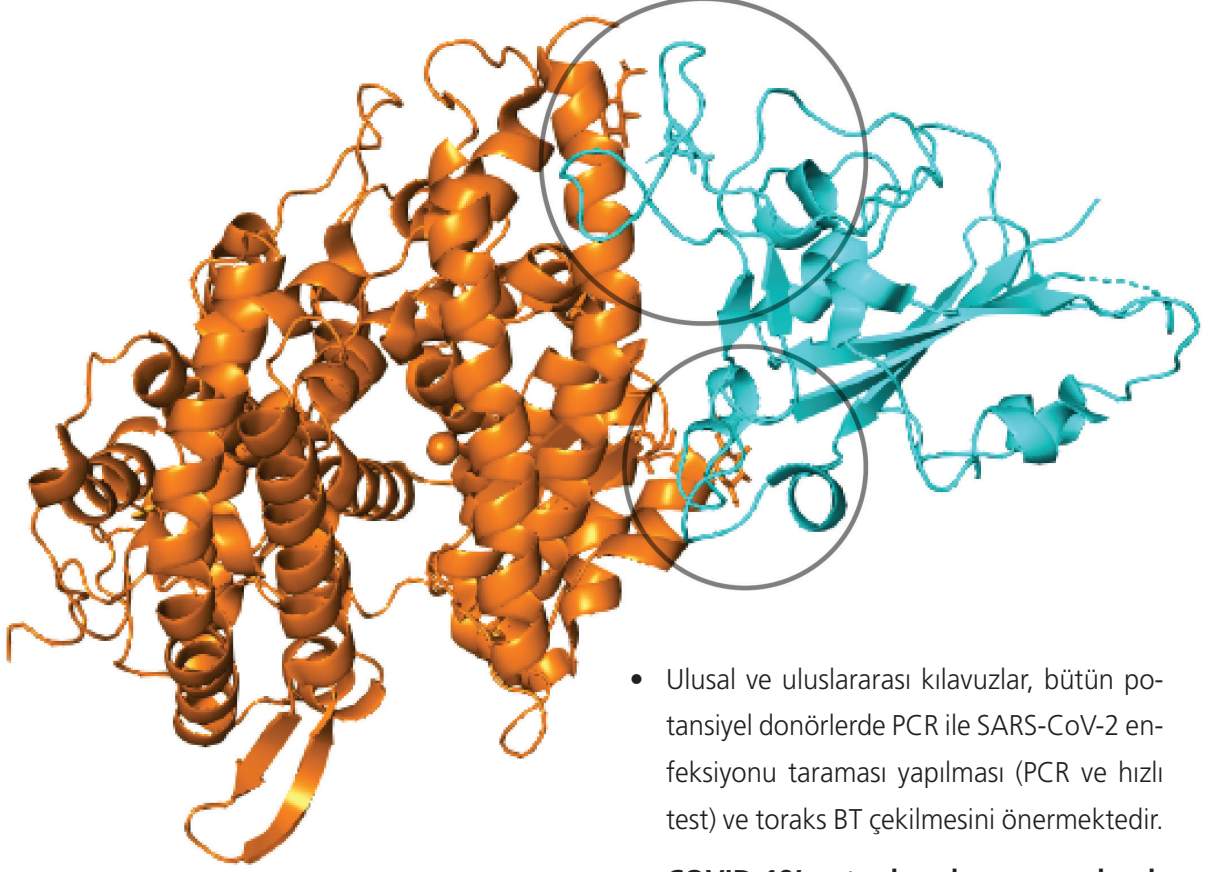


- Hastaların klinik durumları ve nakil gerekliliği, bağışıklığı baskılayıcı tedavi altında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruz kalma riski ile karşılaştırılmalıdır. Canlı vericili nakil söz konusu olduğunda, bu risk yönetiminin donörün riskini de içerecek şekilde yapılması gereklidir.
- Bu dönemde, hizmet alınan diğer kliniklerle hem bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan nakil hastalarının enfeksiyondan korunması, hem de enfeksiyon şüphesi taşıyan hastaların bulaş riskinin azaltılması amacıyla yakın iş birliğinde bulunulmalıdır.
- Epidemiyolojik riske sahip, semptomatik olan veya COVID-19 tanısı alan sağlık çalışanlarının nakil hastalarının bakımında yer almaması sağlanmalıdır.
- Epidemiyolojik riske sahip karaciğer nakil hastalarının, enfeksiyon dışlanana dek diğer hasta ve sağlık çalışanlarının korunması amacıyla izole edilmesi ve bakımından sorumlu personel için gerekli koruyucu önlemlerin alınması gerekir.
- Semptomatik olan veya COVID-19 tanısı doğrulanan karaciğer nakil hastalarının gerekli hazırlık yapılmaksızın kliniğe kabul edilmemesi, diğer hasta ve sağlık çalışanlarının bulaş riskini azaltmak açısından önemlidir. Bu hastalar hastanelerinizde kurulan salgın merkezlerine yönlendirilmeli ve orada çalışan doktorlar ile birlikte hasta takip ve tedavi edilmelidir.
- Takip poliklinikleri karaciğer nakli sonrası hangi hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonu için taranacağı ve bu taramanın nasıl yapılacağı konusunda algoritmalar oluşturmalıdır.

## Karaciğer Nakil Aktivitesinin Yönetimi

- COVID-19 salgını nedeniyle tüm dünyada karaciğer nakli merkezlerinin olgu sayılarını gözden geçirdiği, merkezin ve içinde bulunduğu bölgenin koşullarına göre nakil aktivitesinde kademeli bir azaltma uyguladığı izlenmektedir.
- **Öncelikli öneri olarak salgın dalgası gerileyene kadar elektif organ nakillerin ertelenmesidir.**
- Uygun ve izole servis ve yoğun bakım şartları sağlanabildiği sürece;
  - o Acil nakil ihtiyacı olan olguların (akut karaciğer yetmezliği, kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği),
  - o Tedavi ihtiyacı olan hepatosellüler kanser olgularının,
  - o Yüksek MELD skoru olanların (>25),
  - o Acil organ ihtiyacı olan pediatrik hastaların karaciğer nakillerinin devam etmesi önerilmektedir. Ancak risk tanımının merkezden merkeze değişebileceği, ayrıca merkezin canlı ve kadaverik nakil oranlarının da bu kararda rol oynayacağı düşünülmelidir.





## Kadaverik Donörlerin Yönetimi Nasıl Olmalı?

- Solid organ nakli yoluyla SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bulaşı konusunda veri mevcut değildir. Gerek asemptomatik immunsüpresif hastalar gerekse immün yetersizliği olmayan sağlıklı bireyler SARS-CoV-2 enfeksiyonu bulaştırabilirler.
- Mevcut algoritmalara göre epidemiyolojik riske sahip, yurtdışından dönen ya da son 14 gün içinde COVID-19 tanısı almış biriyle temas öyküsü olan, klinik semptomları COVID-19 varlığını düşündüren ve COVID-19 hastalığı olanlar donör olarak kabul edilmemelidir.

- Ulusal ve uluslararası kılavuzlar, bütün potansiyel donörlerde PCR ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu taraması yapılması (PCR ve hızlı test) ve toraks BT çekilmesini önermektedir.
- **COVID-19'un toplumda yaygın olarak görüldüğü bölgelerde kadaverik nakil programlarının durdurulması önerilmektedir.**
- **Devam eden nakil programları için erken greft disfonksiyonu ve uzamış yoğun bakım yatışı riskini azaltmak için marjinal donör organlar kullanılmamalıdır.**

## Canlı Vericili Nakillerin Yönetimi Nasıl Olmalı?

- Acil ya da erken dönemde karaciğer nakli ihtiyacı dışında canlı vericili karaciğer nakli yapılmasından kaçınılmalıdır. Karaciğer nakli endikasyonu nakil merkezi tarafından hasta bazında konulmalıdır.

- Yurtdışından dönen ya da son 14 gün içinde COVID-19 tanısı almış biriyle temas öyküsü olanlar canlı donör adayı olarak kabul edilmemelidir.
- Solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan ya da şüpheli temas öyküsü olan donörler, COVID-19 varlığı dışlanmadan değerlendirilmemelidir.
- Ulusal ve uluslararası algoritmalar, tüm canlı vericilerde ve alıcılarında planlanan operasyondan önceki 72 saat içinde PCR ile SARS-CoV-2 taraması yapılmasını önermektedir.
- Asemptomatik kişilerde nazofarinks sürüntü testinin duyarlılığının düşük olduğu ve negatif bir testin pencere periyodundaki hastalığı dışlayamayacağını bilmesi gerekir. Nazal sürüntü nazofarinks sürüntüsüne göre tanı için daha hassastır. BAL sıvı örnekleri tanı için en duyarlı yöntemdir. Örneklemenin birçok farklı yerden yapılması tanı duyarlılığını artırır.
- Bazı kılavuzlar, rutin toraks BT çekilmesini önermektedir.
- Hem alıcı hem vericilerden COVID-19 salgını ile ilgili olarak hazırlanmış bir bilgilendirilmiş onam formu alınması önerilmektedir.



## ***Hastanede Yatan Hastalarınızdan Birinde COVID-19 Olduğunu Düşünüyorsanız Ne Yapmalısınız?***

- ***Hastanıza maske takınız.***
- ***Hastanızı, tek kişilik bir odada izole edin. Mümkünse negatif basınçlı izolasyon odasına alınız.***
- ***Hastanın odasına girerken solunum ve temas izolasyonu önlemlerini uygulayınız.***
- ***COVID-19 şüphesi varsa, derhal kurumunuzdaki enfeksiyon komitesine bildirin.***
- ***Enfeksiyonun kadaverik nakil sonrası bulaştığını düşünüyorsanız, Bölge Koordinasyon Merkezlerine bildirimde bulununuz.***

## KAYNAKLAR

1. AASLD – Clinical insights for hepatology and liver transplant providers during the COVID – 19 Pandemic. 23 Mart 2020
2. COVID-19 Statement from the Infectious Diseases and Liver Transplantation SIG of ILTS. 27 Şubat 2020
3. TTS Guidance on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Transplant Clinicians. 16 Mart 2020
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (26 Mart 2020'de erişilmiştir)
5. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> . (26 Mart 2020'de erişilmiştir)
6. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> . (26 Mart 2020'de erişilmiştir)
7. TCSB – COVID – 19 Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). 25 Mart 2020
8. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. JAMA 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jama.2020.4031
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020 Mar 23
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28
11. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV2. Gastroenterology 2020 Feb 27
12. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-1.
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020
14. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020

## GÖRSEL KAYNAKLARI

- <https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/product-news/free-safety-testing-in-human-liver-models-for-exploratory-covid-19-treatments-332489>
- <https://www.rndsystems.com/resources/articles/ace-2-sars-receptor-identified>
- <https://thenativeantigencompany.com/novel-coronavirus-antigens-now-available/>
- <https://abc7news.com/6004679/>