

T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

COVID-19 ŞÜPHESİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA
PLATELET/LENFOSİT ORANININ AKUT FAZ REAKTANI
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE CRP, D-DİMER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

HAZIRLAYAN
DR. MELİH AKSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Murat Muratoğlu

ANKARA – 2022

T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Tıp Uzmanlığı Programı çerçevesinde Melih Aksoy tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24 / 06 / 2022

Tez Adı: COVID-19 Şüphesi ile başvuran hastalarda platelet/lenfosit oranının akut faz reaktanı olarak değerlendirilmesi ve CRP, D-dimer ile karşılaştırılması

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı-Soyadı, Kurumu)

İmza

Prof. Dr. Betül GÜLALP, Başkent Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Ahmet DEMİRCAN, Gazi Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Togay EVRİN, Ufuk Üniversitesi

.....

ONAY

.....

.....Enstitüsü Müdürü

Tarih: ... / ... / ...

T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIPTA UZMANLIK TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 12 / 06 / 2022

Öğrencinin Adı, Soyadı: Melih Aksoy

Anabilim Dalı: Acil Tıp

Programı: Acil Tıp Uzmanlığı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Murat Muratoğlu

Tez Başlığı: COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalarda platelet/lenfosit oranının akut faz reaktanı olarak değerlendirilmesi ve CRP, D-dimer ile karşılaştırılması

Yukarıda başlığı belirtilen Tıpta Uzmanlık tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 114 sayfalık kısmına ilişkin, 12 / 06 / 2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %12'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: / /

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Betül GÜLALP'a, mesleki tecrübeleriyle önüme ışık tutan, beraber çalışma fırsatı bulmuş olmaktan onur duyduğum ve tez sürecimin her anında tüm desteğiyle var olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Murat MURATOĞLU'na

Acil servis bünyesinde birlikte görev yapmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, her daim desteklerini ve dostluklarını hissettiğim, meslektaş olmanın haklı gururunu bana yaşatan Dr. Sevil Özek ve Dr. Saltuk Buğra Karaca'ya,

Acil servisin bir ekip işi olduğunu en derinden bana hissettiren, bu ekipte olmaktan mutluluk duyduğum uzman doktor, araştırma görevlisi, pratisyen hekim, hemşire, yardımcı sağlık personeli, sekreter ve bütün iş arkadaşlarıma,

Eğitim ve meslek hayatında her zaman desteklerini hissettiğim çok sevgili aileme,

Yaşadığı tüm zorluklara ve savaşa rağmen, desteğini bir an olsun benden esirgemeyen, çok değerli Olesia Kurzova'ya,

Saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Geriye dönüp baktığımda her zaman hatırlayacağım bir salgın dönemine denk gelmiş olan uzmanlık eğitimimin sonunda yapmış olduğumuz bu çalışmamızı, COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiş olan tüm sağlık çalışanlarına adanmış bir borcudur

Dr. Melih Aksoy

Ankara, Haziran 2022

ÖZET

Dr. Melih Aksoy

COVID-19 ŞÜPHESİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA PLATELET/LENFOSİT ORANININ AKUT FAZ REAKTANI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE CRP, D-DİMER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Başkent Üniversitesi

Ankara Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı

2022

Amaç: Aralık 2019'dan bu yana tüm dünyayı ve ülkemizi etkisi altına almış olan COVID-19 pandemisinin ilk günlerinden itibaren tanı için kullanılan altın standart yöntem RT-PCR olmakla beraber, test sonuçlarının kısa sürede elde edilememesi, testi tekrarlamak için en az 24 saat geçmesinin gerekmesi ve yalancı negatifliklerin eşlik edebilmesi nedeniyle acil servis triajında klinisyenlere tanı ve prognozu öngörmede yardımcı olabilecek laboratuvar parametrelerini belirlemeyi planladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, kesitsel, hastane tabanlı ve tek merkezli olarak tasarlanan çalışmamıza, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 11 Mart 2020 ve 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üzerinde olup, başvuru anında COVID-19 şüpheli vaka olarak değerlendirilen ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 833 hasta dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, başvuru anındaki vital bulguları ve şikayetleri, laboratuvar tetkiklerinin ve RT-PCR sürüntü örneklerinin sonuçları, Bilgisayarlı tomografi sonuçları, servis-yoğun bakım yatış ihtiyacı, ek tedavi modalitelerine duyulan ihtiyaç, morbidite ve mortalite bilgileri hazırlanan veri formlarına kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmeler için IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,1'ini kadınlar, %48,9'unu erkekler oluşturmaktaydı. Çalışmada yer alan hastalar 3 ayrı grup başlığı altında incelendi. Hastalar ilk

olarak PCR sonuçlarına göre COVID ve non-COVID olarak ikiye ayrıldı. PCR pozitif hastalar ise sağ kalım ve BT’de infiltrasyon bulgularına göre iki ayrı grup altında incelendi. COVID grubunun yaş ortalaması 47,87±18,80 iken, non-COVID grubunun yaş ortalaması 51,28±22,47 olarak belirlendi. Laboratuvar değerleri arasında üzerine yoğunlaştığımız üç parametre her alt grup için incelendiğinde COVID ve non-COVID gruplar arasında anlamlı fark gösteren tek parametre D-dimer oldu (p=0,001). COVID olan bireylerdeki D-dimer ortalaması (0,79±1,75 mg/L) anlamlı olarak daha düşük seviyelerdeydi. PCR pozitif hastaların sağ kalımı olan/olmayan ve/veya BT’de infiltrasyonu olan/olmayan alt gruplarında ise CRP (sırasıyla p<0,001, p<0,001) ve D-dimer (sırasıyla p<0,001, p=0,016) anlamlı fark gösterdi. Sağ kalımı olmayan gruptaki D-dimer ortalaması 3,27±5,09 mg/L iken, BT’de infiltrasyon izlenen grubun ortalaması 0,99±2,21 mg/L olarak kaydedildi. Sağ kalımı olmayan gruptaki CRP ortalaması 128,13±98,39 mg/L iken, BT’de infiltrasyon izlenen grubun ortalaması 44,45±63,17 mg/L olarak kaydedildi. PLR için yaptığımız analizler ise hiçbir alt grup için anlamlı bulunmadı. Üzerinde yoğunlaştığımız üç biyobelirteç (PLR, D-dimer, CRP) için yaptığımız ROC analizlerinde ise PLR için anlamlı bir veri elde edilemez iken CRP ve D-dimer için eşik değerler belirlendi. Verilerimize göre, PCR pozitifliğinin D-dimer değeri 0,94 mg/L’nin altında olan hastalarda arttığı sonucuna vardık. D-dimer değeri 0,61 mg/L’nin veya CRP değeri 12,6 mg/L’nin üzerinde olan hastalarda ise mortalitenin arttığını belirledik. Tedavi modalitelerinde eşik değerler belirlemek için yaptığımız ROC analizi ile de çalışmamızın literatürde yer alan ender çalışmalar arasında olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç: Hastalığın tanımlayıcı özelliklerini ve prognozunu etkileyen faktörlerin bilincinde olmak, COVID-19 ile verilen mücadelede önem arz etmektedir. Acil servise COVID şüphesi ile başvuran hastaların triajında tek başına laboratuvar sonuçlarını kullanmak yerine klinik, BT bulguları ve laboratuvar sonuçlarıyla değerlendirmenin klinisyenleri ön tanı ve prognoz adına daha doğru yönlendireceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, PCR, PLR, mortalite, prognoz

ABSTRACT

Dr. Melih Aksoy

ASSESSMENT OF PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO AS AN ACUTE PHASE REACTANT IN PATIENTS APPLIED WITH SUSPECT OF COVID-19 AND COMPARISON WITH CRP, D-DIMER

Baskent University

Ankara Hospital, Department of Emergency Medicine

2022

Aim: Although RT-PCR is the gold standard method used for diagnosis since the first days of the COVID-19 pandemic, which has affected the whole world and our country since December 2019, the test results cannot be obtained in a short time, and it takes at least 24 hours to repeat the test. We planned to determine the laboratory parameters that can help clinicians in emergency department triage in predicting diagnosis and prognosis.

Materials and Methods: In our retrospective, cross-sectional, hospital-based and single-center study, 833 patients over 18 years of age who presented to the Adult Emergency Service of the Baskent University Hospital in Ankara between March 11, 2020 and August 31, 2020 have been evaluated as a case with suspected COVID-19 at the time of admission. Demographic data of all patients, vital signs and complaints at the time of admission, results of laboratory tests and RT-PCR swab samples, computed tomography results, need for service-intensive care hospitalization, need for additional treatment modalities, morbidity and mortality information in the prepared data forms have been recorded. IBM SPSS Statistics 20 program for statistical evaluations has been used.

Results: 51,1% of the patients included in the study were female and 48,9% were male. The patients included in the study under 3 different groups have been examined. Based on the PCR results, patients have been divided into two groups: COVID-19 and non-COVID. PCR-positive

patients have been divided into two groups according to survival and infiltration findings on CT. While the mean age of the COVID group was $47,87 \pm 18,80$ years, the mean age of the non-COVID group was $51,28 \pm 22,47$ years. When the three parameters we focused on among the laboratory values examined for each subgroup have been examined, the only parameter that showed a significant difference between the COVID and non-COVID groups was D-dimer ($p=0,001$). The mean D-dimer ($0,79 \pm 1,75$ mg/L) in individuals with COVID was significantly lower. CRP ($p<0,001$, $p<0,001$, respectively) and D-dimer ($p<0,001$, $p=0,016$, respectively) showed significant differences in subgroups of PCR-positive patients with/without survival and/or with/without infiltration on CT. While the mean of D-dimer was $3,27 \pm 5,09$ mg/L in the non-survival group, the mean of the group with infiltration on CT has been recorded as $0,99 \pm 2,21$ mg/L. While the mean of CRP in the non-survival group was $128,13 \pm 98,39$ mg/L, the mean of the group with infiltration on CT has been recorded as $44,45 \pm 63,17$ mg/L. Our analyzes for PLR were not significant for any subgroup. In ROC analyzes for the three biomarkers (PLR, D-dimer, CRP) we focused on, no meaningful data have been obtained for PLR, while cut-offs for CRP and D-dimer have been defined. We concluded that PCR positivity increased in patients with D-dimer value below $0,94$ mg/L. We determined that mortality increased in patients with D-dimer value above $0,61$ mg/L or CRP value above $12,6$ mg/L. The ROC analysis we performed to determine threshold values in treatment modalities is among the rare studies in the literature.

Conclusion: Knowledge of the defining features of the disease and the factors that influence its prognosis is important in the fight against COVID-19. We believe that evaluation with clinical, CT findings and laboratory results will guide clinicians more accurately in terms of pre-diagnosis and prognosis, rather than using laboratory results alone in the triage of patients who apply to the emergency department with the suspicion of COVID.

Keywords: COVID-19, PCR, PLR, mortality, prognosis

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Koronavirüsler	2
2.1.1. İnsan Korona Virüsleri (HCoV).....	3
2.2. COVID-19	7
2.2.1. Klinik Özellikler.....	8
2.2.2. Bulaş Yolları, Yayılım ve Korunma	12
2.2.3. Risk Faktörleri.....	18
2.2.4. Tanı.....	25
2.2.4.1. Moleküler Yöntemler	26
2.2.4.2. İmmünolojik Yöntemler.....	28
2.2.5. Laboratuvar Bulguları	30
2.2.5.1. Hematolojik Biyobelirteçler.....	31
2.2.5.2. Biyokimyasal Biyobelirteçler	34
2.2.5.3. Enflamatuvar Biyobelirteçler	35
2.2.5.4. D-dimer	38
2.2.6. Görüntüleme Yöntemleri.....	41
2.2.6.1. Direkt Grafi	42
2.2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	43
2.2.6.3. Ultrason.....	46
2.2.7. Aşılar	47
2.2.8. Tedavi.....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1. Araştırmanın yeri, zamanı, türü	58
3.2. Araştırma evren ve örnekleme	60
3.3. Araştırmanın yapılacağı yer ve özellikleri.....	61
3.4. Hastaların şüpheli/olası Covid-19 olarak değerlendirilmesi	62
3.5. Covid-19 Tanı durumunun değerlendirilmesi	62

3.6. Teknik.....	63
3.7. İstatistiksel Analiz	64
4. BULGULAR.....	65
4.1. Hasta popülasyonu ile ilgili genel özellikler	65
4.2. COVID ve non-COVID gruplarda yer alan hastaların özellikleri.....	73
4.3. PCR pozitif hastalarda iyileşen ve sağ kalımı olmayan grupların özellikleri.....	80
4.4. PCR pozitif hastalarda BT’de infiltrasyonu olan ve olmayan hastaların özellikleri .	86
4.5. Platelet/Lenfosit oranı (PLR) için ROC analizi sonuçları	91
4.6. C Reaktif Protein (CRP) için ROC analizi sonuçları	96
4.7. D-dimer için ROC analizi sonuçları	101
5. TARTIŞMA	106
6. SONUÇ.....	121
KAYNAKLAR.....	133
EKLER.....	157
Ek 1. Etik kurul onay belgesi	
Ek 2. Sağlık Bakanlığı Araştırma onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan üre nitrojeni
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
CK	: Kreatin Kinaz
Covid-19	: Koronavirüs Hastalığı-2019
CRP	: C-Reaktif Protein
GİS	: Gastrointestinal sistem
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
Hs-Trop-I	: Yüksek duyarlılıklı Troponin I
HT	: Hipertansiyon
K	: Potasyum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler sistem
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Kütle-CK-MB	: Kreatin kinaz kalp bandı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MERS	: Orta doğu solunum sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	: Sodyum
PLR	: Platelet/lenfosit oranı
RNA	: Ribonükleik asit

ROC	: Receiver Operating Characteristic
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Ters Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2
SKB	: Sistolik kan basıncı
SS	: Standart Sapma

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1. PCR POZİTİFLİĞİ İÇİN PLR DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	91
ŞEKİL 2. BT POZİTİFLİĞİ İÇİN PLR DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	93
ŞEKİL 3. MORTALİTE İÇİN PLR DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	93
ŞEKİL 4. O2 DESTEĞİ İÇİN PLR DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	94
ŞEKİL 5. NIMV DESTEĞİ İÇİN PLR DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	94
ŞEKİL 6. HFNO DESTEĞİ İÇİN PLR DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	95
ŞEKİL 7. İNVAZİV MV DESTEĞİ İÇİN PLR DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	95
ŞEKİL 8. PCR POZİTİFLİĞİ İÇİN CRP DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	96
ŞEKİL 9. BT POZİTİFLİĞİ İÇİN CRP DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	98
ŞEKİL 10. MORTALİTE İÇİN CRP DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	98
ŞEKİL 11. O2 İHTİYACI İÇİN CRP DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	99
ŞEKİL 12. NIMV DESTEĞİ İHTİYACI İÇİN CRP DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	99
ŞEKİL 13. HFNO İHTİYACI İÇİN CRP DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	100
ŞEKİL 14. İNVAZİV MV DESTEĞİ İÇİN CRP DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	100
ŞEKİL 15. PCR POZİTİFLİĞİ İÇİN D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	101
ŞEKİL 16. BT POZİTİFLİĞİ İÇİN D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	103
ŞEKİL 17. MORTALİTE İÇİN D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	103
ŞEKİL 18. O2 DESTEĞİ İÇİN D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	103
ŞEKİL 19. NIMV DESTEĞİ İÇİN D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	104
ŞEKİL 20. HFNO DESTEĞİ İÇİN D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	104
ŞEKİL 21. İNVAZİV MV DESTEĞİ İÇİN D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	105

TABLOLAR

TABLO 1. HASTALARA AİT KAYIT EDİLEN VE İSTATİSTİKSEL ANALİZLERE DAHİL EDİLEN DEĞİŞKENLER VE AÇIKLAMALARI.....	58
TABLO 2. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	65
TABLO 3. HASTALARIN ŞİKAYET DAĞILIMLARI	66
TABLO 4. HASTALARIN VİTAL BULGULARI	67
TABLO 5. HASTALARIN KOMORBİDİTE ÖZELLİKLERİ.....	67
TABLO 6. HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİNİN DAĞILIMLARI	68
TABLO 7. HASTALARIN PCR VE BT TEST SONUÇLARININ DAĞILIMLARI	69
TABLO 8. HASTALARIN TABURCULUK-SON DURUM, OKSİJEN (O2) DESTEĞİ, NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLATÖR DESTEĞİ (NIMV), YÜKSEK AKIMLI NAZAL OKSİJEN (HFNO) DESTEĞİ VE İNVAZİV MEKANİK VENTİLATÖR DESTEĞİ DAĞILIMLARI	70
TABLO 9. BİRİNCİ PCR SONUCU İLE İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ PCR SONUÇLARININ DAĞILIMLARI	71
TABLO 10. BİRİNCİ PCR SONUCU İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ PCR SONUÇLARI İLE BT BULGULARININ DAĞILIMLARI	72
TABLO 11. COVID VE NON-COVID GRUPLARDAKİ HASTALARIN YAŞ, CİNSİYET VE SİGARA İÇME DURUMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	73
TABLO 12. COVID VE NON-COVID GRUPLARDAKİ HASTALARIN ŞİKAYET DAĞILIMLARININ KARŞILAŞTIRMASI	74
TABLO 13. COVID VE NON-COVID GRUPLARDAKİ HASTALARIN VİTAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	75
TABLO 14. COVID VE NON-COVID GRUPLARDAKİ HASTALARIN KOMORBİDİTE DAĞILIMLARININ KARŞILAŞTIRMASI	76
TABLO 15. COVID VE NON-COVID GRUPLARDAKİ HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	77
TABLO 16. COVID VE NON-COVID GRUPLARDAKİ HASTALARIN BT BULGULARININ DAĞILIMLARI VE KARŞILAŞTIRILMASI	78
TABLO 17. COVID VE NON-COVID GRUPLARDAKİ HASTALARIN İLK 24 SAATTEKİ YATIŞ-ÖLÜM VE TABURCULUK DURUMU, O2 DESTEĞİ, NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLATÖR DESTEĞİ, HFNO DESTEĞİ VE İNVAZİV MEKANİK VENTİLATÖR DESTEĞİ DAĞILIMLARI	79

TABLO 18. PCR POZİTİF GRUPTA SAĞ KALIMI OLMAYAN VE İYİLEŞEN HASTALARIN YAŞ, CİNSİYET VE SİĞARA İÇME DURUMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	80
TABLO 19. PCR POZİTİF GRUPTA SAĞ KALIMI OLMAYAN VE İYİLEŞEN HASTALARIN SEMPTOMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	81
TABLO 20. PCR POZİTİF GRUPTA SAĞ KALIMI OLMAYAN VE İYİLEŞEN HASTALARIN KOMORBİDİTE DAĞILIMLARININ KARŞILAŞTIRMASI	82
TABLO 21. PCR POZİTİF GRUPTA SAĞ KALIMI OLMAYAN VE İYİLEŞEN HASTALARIN VİTAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	83
TABLO 22. PCR POZİTİF GRUPTA SAĞ KALIMI OLMAYAN VE İYİLEŞEN HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	84
TABLO 23. PCR POZİTİF GRUPTA SAĞ KALIMI OLMAYAN VE İYİLEŞEN HASTALARIN İLK 24 SAATTEKİ YATIŞ-ÖLÜM-TABURCULUK DURUMU, O2 DESTEĞİ, NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLATÖR DESTEĞİ, HFNO DESTEĞİ VE İNVAZİV MEKANİK VENTİLATÖR DESTEĞİ DAĞILIMLARI	85
TABLO 24. PCR POZİTİF GRUPTA BT DE İNFİLTASYON OLMAYAN HASTALARLA İNFİLTASYON OLAN HASTALARIN YAŞ, CİNSİYET VE SİĞARA İÇME DURUMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI (PCR POZİTİF OLUP, BT VERİSİ OLAN HASTALAR DAHİL EDİLMİŞTİR)	86
TABLO 25. PCR POZİTİF GRUPTA BT DE İNFİLTASYON OLMAYAN HASTALARLA İNFİLTASYON OLAN HASTALARIN VİTAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	87
TABLO 26. PCR POZİTİF GRUPTA BT DE İNFİLTASYON OLMAYAN HASTALARLA İNFİLTASYON OLAN HASTALARIN SEMPTOMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	88
TABLO 27. PCR POZİTİF GRUPTA BT DE İNFİLTASYON OLMAYAN HASTALARLA İNFİLTASYON OLAN HASTALARIN KOMORBİDİTE DAĞILIMLARININ KARŞILAŞTIRMASI.....	88
TABLO 28. PCR POZİTİF GRUPTA BT DE İNFİLTASYON OLMAYAN HASTALARLA İNFİLTASYON OLAN HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	89
TABLO 29. PCR POZİTİF GRUPTA BT DE İNFİLTASYONU OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN İLK 24 SAATTEKİ YATIŞ-ÖLÜM-TABURCULUK DURUMU, O2 DESTEĞİ, NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLATÖR (NIMV) DESTEĞİ, HFNO DESTEĞİ VE İNVAZİV MEKANİK VENTİLATÖR DESTEĞİ DAĞILIMLARI	90
TABLO 30. COVID POZİTİFLİĞİNİ AYIRT ETMEDE PLATELET/LENFOSİT ORANI DEĞERLERİNİN ROC ANALİZİ SONUÇLARI	91
TABLO 31. PCR POZİTİF HASTALARDA BT'DE İNFİLTASYON, MORTALİTE VE SOLUNUM TEDAVİLERİNİ AYIRT ETMEDE PLATELET/LENFOSİT ORANI DEĞERLERİNİN ROC ANALİZİ SONUÇLARI	92

TABLO 32. COVID POZİTİFLİĞİNİ AYIRT ETMEDE CRP ORANI DEĞERLERİNİN ROC ANALİZİ SONUÇLARI	96
TABLO 33. PCR POZİTİF HASTALARDA BT'DE İNFİLTASYON, MORTALİTE VE SOLUNUM TEDAVİLERİNİ AYIRT ETMEDE CRP DEĞERLERİNİN ROC ANALİZİ SONUÇLARI.....	97
TABLO 34. COVID POZİTİFLİĞİNİ AYIRT ETMEDE D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC ANALİZİ SONUÇLARI	101
TABLO 35. PCR POZİTİF HASTALARDA BT'DE İNFİLTASYON, MORTALİTE VE SOLUNUM TEDAVİLERİNİ AYIRT ETMEDE D-DİMER DEĞERLERİNİN ROC ANALİZİ SONUÇLARI	102

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, dünya çapında halk sağlığı acili olarak tanımlanmış bir hastalıktır (1). Virüs ilk olarak, 29 Aralık 2019 tarihinde, Çin'in Wuhan şehrinde su ürünleri satılan bir pazarda çalışan ve alt solunum yolu ile ilgili semptomları olan bir grup hastaya pnömoni teşhisi konmasıyla ortaya çıkmıştır. Hastalığa yol açan etiyoloji araştırıldığında ise buna yeni bir virüs türünün neden olduğu anlaşılmış ve 26 Ocak 2020 tarihinde bu virüsün koronavirüs ailesinden olduğu belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu yeni virüse "SARS-CoV-2" virüsü, yol açtığı hastalığa ise Koronavirüs Hastalığı adı verilmiştir (2, 3). Hastalık, Wuhan'da saptandığı ilk tarih olan Aralık 2019'dan sonra virüs dünyanın dört bir yanına yayılmış, DSÖ raporlarına göre (6 Haziran 2022), koronavirüs ile enfekte olan insan sayısı 535,912,801 iken ölümlerle sonuçlanan vaka sayısı ise 6,321,475 olarak bildirilmiştir (4). Bu veriler ışığında Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), dünyayı kasıp kavuran ve yüksek ölüm oranı taşıyan en ölümcül pandemilerden biri haline gelmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bir diğer endişe uyandıran yönü ise farklı klinikler ile karşımıza çıkmasıdır. Virüs taşıyıcı olan insanlarda asemptomatik seyredebilir ya da semptomlara yol açarak, ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, baş ağrısı, ishal ve yorgunluk gibi belirtileri gösterebilir. COVID-19 ile enfekte olan daha ciddi vakalarda ise, ARDS ve ölüm dahi görülebilmektedir (4, 5). Ölüm sıklıkla yaşlı veya komorbiditesi olan (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik akciğer hastalıkları, diğer immünsüpresif nedenler) hastalarda görülmüştür (6, 7). COVID-19'a bağlı gelişen ARDS ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlar yoğun bakım ihtiyacı doğurmaktadır. Bu komplikasyonların gelişmesi halinde, hastalığın olası seyrinin zamanında öngörülmesi, uygun yönetim ve müdahalelerin yapılması ise hayati önem arz etmektedir (5). Hastalar için özgün belirteçler, hastalığın hızlı seyri, ciddi komplikasyonlar ve ölüm olasılığını değerlendirebilmek adına gereklidir. Özgün biyobelirteçlerin saptanması için ise viral, hücresel ve organ hasarının fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılması önem taşımaktadır. Etkin biyobelirteçler tarama, klinik yönetim ve ciddi komplikasyonların önlenmesinde yardımcı olabilir. (8) Bu çalışmamızda, CRP, D-dimer ve Platelet/Lenfosit oranı ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler (CoVs), tek iplikli, zarflı, küre şeklinde, boyları 60 ile 140 nm arasında değişmekte olan ve kendilerine “Corona” (Taç) ismini kazandıran, yüzeyden başlayıp uca doğru genişleyen çıkıntılı ile adeta bir taç şeklini almış virüslerdir (7, 9, 10). Pozitif RNA virüslerinde yaygın olmayan şekilde, Koronavirüslerin zarf yapısı içerisinde bulunan nükleokapsidler helikal ve simetrik yapıdadır. Genom boyutları 26 ila 32 kilobaz uzunluğundadır. Koronavirüsler RNA virüsleri içerisinde en uzun genoma sahip virüslerdir. Bu özellikleri onlara genomik akomodasyon ve modifikasyon sırasında çok fazla kayıp yaşamadan farklı hayvan türlerine ve çeşitli çevresel koşullara adapte olabilme yeteneği kazandırır. Koronavirüsler, Nidovirales takımının, Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesine aittirler. Genetik ve antijenik kriterler baz alınarak koronavirüsler 4 gruba ayrılmıştır. Alfa Koronavirüs (α -CoV), Beta Koronavirüs (β -CoV), Gamma Koronavirüs (γ -CoV) ve Delta Koronavirüs (d-CoV) (11, 12). Genomik özellikleri incelendiğinde, yarasalar ve kemirgenler AlfaCoV ve BetaCoV’ler için rezervuar olarak gösterilirken, DeltaCoV ve GammaCoV’lerin gen kaynaklarını bazı kuş türlerinden aldıkları gösterilmiştir. Koronavirüslerin genom yapısında, Spike (S), Zarf (E), Membran (M), Nükleokapsid (N) olmak üzere 4 adet yapısal protein bulunur. Bu dört protein, koronavirüslerin yapısal viral partikül oluşumu için gereklidir. Virüs yapısı için önem arz eden bu proteinlerin, replikasyon döngüsü açısından da önemi bulunmaktadır (13, 14). S proteini (~150 kDa), füzyon ve hücre içine girişi sağlamak için virüsün konak hücre yüzey reseptörlerine tutunmasına aracılık etmektedir. M proteini (~25-30 kDa), 3 adet transmembran alan içerir ve yapısal proteinler içerisinde en çok bulunan proteindir. M proteini viral zarfın şeklini belirler. S ve M proteinlerinin etkileşimi ER-Golgi kompleksinde S proteininin muhafaza edilmesi ve yeni virionların oluşumu için gereklidir. M proteini ve N proteini birleşimi nükleokapsid yapısının stabilizasyonunu sağlar ve viral yapının birleşimine katkıda bulunur. M ve E proteinleri bir araya gelerek viral zarfın oluşturulması için çalışır (15-17). E proteini (~8-12 kDa) majör yapısal proteinler içerisinde en küçük olandır. Replikasyon esnasında, enfekte hücre içerisinde E proteinin bol miktarda ekspresyonu yapılır ama virüs zarf yapısına yalnızca küçük bir miktar dahil olur. E proteinlerinin büyük bir kısmı viral yapının gelişimi ve birleşiminde rol alır. E proteini

içermeyen rekombinant koronavirüslerin viral titrelerinin belirgin düzeyde düştüğü, viral maturasyonlarının bozulduğu, etkin olmayan yeni virüsler ortaya çıkardığı görülmüştür. Bu durum E proteininin virüs gelişimi ve maturasyondaki önemini göstermektedir (18-22). N proteini RNA genomuna bağlanan tek proteindir. N-terminal uç ve C-terminal uç olmak üzere iki bölgesi bulunmaktadır. Uygun RNA birleşmesinin sağlanması, bu iki bölgenin katkısını gerektirmektedir. N proteini aynı zamanda viral birleşme ve gelişimde de rol alarak tam bir virion formasyonu oluşumu sağlar (18, 23, 24). 1970'lerin başından bu yana evcilleştirilmiş hayvanlarda görülen çeşitli patolojik durumlar koronavirüs (CoV) enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Hayvanlarda görülen koronavirüslerin büyük bir kısmı sıklıkla gastrointestinal semptomlara yol açmaktadır. İnsanlarda görülen koronavirüs enfeksiyonları sıklıkla üst solunum yolu ve gastrointestinal sistemi tutmaktadır. Semptomlar, soğuk algınlığı benzeri, hafif-kendini sınırlayan nitelikte olmakla beraber pnömoni, bronşit, çoklu organ hasarı gibi ciddi durumlara yol açacak düzeyde de olabilir. İnsanlarda görülen ilk koronavirüs 1965 yılında soğuk algınlığı semptomu olan hastalarda ortaya konmuştur. Günümüzde insanları enfekte edebildiği bilinen 7 farklı koronavirüs bulunmaktadır (25).

2.1.1. İnsan Korona Virüsleri (HCoV)

İnsanlarda görülen ilk koronavirüsler (HCoV), 1960'lı yıllarda soğuk algınlığı olan hastalarda tanımlanmıştır. O günden bugüne, içlerinde Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)'na yol açan bazı yeni insan koronavirüsleri keşfedilmiştir. Günümüzde insanlarda hastalığa sebep olabilecek 7 farklı koronavirüs türü saptanmıştır (25, 26).

- HCoV- 229E (229E),
- HCoV-OC43 (OC43),
- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV),
- HCoV-NL63 (NL63),
- HCoV-HKU1 (HKU1),
- Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)
- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

SARS-CoV, Çin'de 2002-2003 yılları içerisinde ortaya çıkan Şiddetli Solunum Yolu Hastalığının etyolojik ajanı olarak belirlenmişken, MERS-CoV, Orta Doğu'da 2012 yılından bu yana devam etmekte olan şiddetli solunum yolu hastalığından sorumlu tutulmuştur (27, 28).

SARS-CoV-2

Beta Koronavirüs ailesine mensup SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da SARS ve MERS'e benzer şekilde, yaş ve komorbidite varlığı hastalığın sonuçlarını etkilemektedir. Çin otoriteleri tarafından en yüksek mortalite oranının 80 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir. Virüsün esas kaynağı tam olarak bilinmemekle beraber yaygın inaniş, yarasaların, virüs ve insan arasındaki ara geçiş formu olduğu yönündedir. SARS-CoV-2'nin bulaşında etkisi olduğuna inanılan bir diğer form ise karıncayiyenlerdir. SARS-CoV-2 virüsünün laboratuvarında üretildiğine dair kanıt bulunmamaktadır ve baskın olan kanıt hayvanlardan insanlara zoonotik bir geçiş olduğu yönündedir (29, 30). Hayvanlar üzerinde yapılan genetik analizler sonucu, önceleri yarasalarda bulunan bu virüsün, mutasyona uğrayıp pangolin ismi verilen karıncayiyen türü gibi hayvanlara konak olarak yerleştiği, salgının kaynağı olarak gösterilen Çin ve Güneydoğu Asya'daki hayvan pazarlarından insanlara bulaşma özelliği kazandığı düşünülmektedir (31). SARS-CoV-2'nin inkübasyon periyodu ortalama 5 gündür ve bu süre 2 haftaya kadar uzayabilir, inkübasyon süreci boyunca da virüs başkalarına bulaşabilir (32). SARS-CoV-2 virüsünün semptomları, ateş, öksürük ve nefes darlığını içermesi nedeniyle SARS ve MERS ile benzerlik göstermektedir. Vakaların aniden artış gösterebilmesi nedeniyle COVID-19, SARS ve MERS ile kıyaslandığında, insandan insana bulaş konusunda, belirgin şekilde üstün gelmektedir (32, 33). Virüse bağlı gelişen hücre hasarının moleküler mekanizmasını anlamak, etkin farmakolojik tedavilerin ve yeni biyobelirteçlerin tanımlanması için gereklidir. SARS-CoV-2 virüsünün hücre membranına bağlı anjiotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak konak hücre içerisine girmesi, virüsün ana mekanizmasını oluşturur. ACE2, membrana bağlı ve çözünür formlarda bulunabilen bir glukoproteindir (34). ACE2'nin membrana bağlı formu, transmembran proteinine sahiptir. Bu transmembran proteini sayesinde hücre dışında kalan kısmı plazma membranına tutunabilir. ACE2'nin çözünür formunda ise proteinler N-terminal parçasının güçlükle ölçülebileceği şekilde birbirine yapışık ve gizlenmiştir. ACE2 diyabet, kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların varlığında yükselebilir (35, 36). ACE2 substrat olarak kinin, apelin, nörotensin, dinorfin, ghrelin ve amiloid içerir.

ACE2'nin ana görevi, anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye çevirerek, ACE ve anjiotensin II arasındaki fizyolojik dengeyi sağlamaktır (37). Güncel çalışmalarda, SARS-CoV-2'nin spike proteini üzerinde bulunan reseptör bağlayıcı alanının, ACE2 reseptörlerine sıkıca bağlandığı gösterilmiştir (38). SARS-CoV-2, ACE2 ve serin proteaz enzimi olan TMPRSS2'yi S proteinin hazırlanması için kullanır. ACE2 ve TMPRSS2 akciğer dokusunda üretiminin yanında ince bağırsak epitel, üst özefagus, karaciğer, kalın bağırsak, yumurtalık, testisler ile kan basıncını düzenleyen kan damarı, kalp, böbrek gibi organlarda da üretilir (37). Bu yoğun reseptör dağılımı COVID-19'a bağlı çoklu organ yetmezliğini tetikleyebilir (39). Tıpkı diğer RNA virüsleri gibi, SARS-CoV-2'de yeni insan konaklarına uyum sağlarken, genetik yapısında değişim göstermeye eğilimlidir ve zaman içerisinde mutasyonlar geliştirmektedir. Bunun sonucunda köken aldıkları atalarından farklı özelliklere sahip mutant varyantlar ortaya çıkmaktadır. Pandeminin başından bu yana çok sayıda SARS-CoV-2 varyantı tanımlanmıştır. Varyantlara, evrimsel açıdan rekabet avantajı sağlayan durumlar, viral replikasyon, viral transmisyon veya immüniteden kaçabilmeleridir. Lakin rastlantısal olaylar, kronik immün sistemi baskılanmış bireyler ve konaklarda görülen shiftler de mutasyonlara yol açabilir (40). COVID-19 varyantları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Dikkat Çeken Varyantlar" (VOI) ve "Endişe Uyandırıcı Varyantlar" (VOC) olmak üzere 2 sınıfa ayrılmıştır. Endişe uyandırıcı varyantlar arasında 5 adet varyant bulunmaktadır. Bunlar, Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2) ve Omicron varyantlarıdır (41).

Alfa varyantı (B.1.1.7) ilk olarak İngiltere'de Aralık 2020'de tanımlanmıştır ve sonrasında 80'in üzerinde ülkeye büyük bir hızla yayılmıştır (42). B.1.1.7 neslinden olan koronavirüsler, doğal fenotipe kıyasla daha ciddi hastalık ve daha yüksek nazofarengeal viral yüke neden olurlar (43, 44). Alfa varyantının yüksek enfeksiyon oranı, spike proteinindeki çok sayıda mutasyona yorulmuştur. Spike proteininin, reseptör bağlayıcı alanı (RBD) üzerinde yer alan N501Y gen mutasyonunun, virüsün bulaşma özelliğini ve konakçının kalp, böbrek ve akciğer hücrelerinin membranlarında bulunan ACE2 reseptörlerine bağlanmasını arttırdığına inanılmaktadır (45, 46).

Beta varyantı (B.1.351) ilk olarak Güney Afrika'da Aralık 2020'de tanımlanmıştır lakin tanımlanmadan önce görülen ilk örnekleri Ekim 2020'ye kadar uzanmaktadır (47). Beta varyantı, alfa varyantı ile benzer şekilde, spike proteininin reseptör bağlayıcı alanında (RDB) bulunan N501Y gen mutasyonuna sahiptir. Buna ek mutasyonlar, hücre reseptörü ile etkileşim

ve immün sistemden kaçış için önemli bir role sahiptir. Beta varyantı Wuhan'da görülen ilk kaynak tür ile kıyaslandığında, genetik yapı içerisinde çoğunluğu spike proteinleri ile ilişkili olmak üzere toplamda 12 mutasyon ve 1 delesyon bulunmaktadır. Tüm bu mutasyonların, virüsün ACE' reseptör afinitesini artırdığı ve immün sistemden kaçabilme yetisini güçlendirdiği bildirilmiştir (48). Beta varyantının endişe uyandıran bir diğer özelliği de, RDM'yi hedefleyen ve sadece acil durumlarda kullanılan üç potent monoklonal antikora (Bamlanivimab, Etesevimab, Casirivimab) karşı dirençli olmasıdır (49, 50).

B.1.1.28 soyunun alt dalı olan gamma varyantı (P.1) ilk olarak Ocak 2021 başlarında Brezilya'da tanımlanmış ve dominant varyant halini almıştır (51, 52). Gamma varyantı, spike proteini üzerinde hem alfa hem beta varyantındaki mutasyonlara benzerlik gösteren 12 mutasyona sahiptir.(51, 53). Spike proteini üzerindeki reseptör bağlayıcı alanın, beta varyantı ile benzer mutasyonlara sahip olması nedeniyle, RBD'yi hedefleyen monoklonal antikora (Bamlanivimab, Etesevimab, Casirivimab) karşı dirençlidir (55,63).

B.1.617 soyu ilk olarak 5 Ekim 2020'de Maharashtra, Hindistan'da tanımlanmıştır. Bu varyanta "çifte mutasyonlu" varyant adı da verilmiştir. Yapılan detaylı genom ve protein analizleri sonucunda, 10 Mayıs 2021 tarihinde DSÖ tarafından B.1.617.1 (Kappa) ve B.1.617.2 (Delta) altsoyu tanımlanmıştır. Delta alt soyu, spike proteini üzerinde çok sayıda mutasyon barındırmaktadır. Bu mutasyonlarla bu alt grup, artmış bulaş ve yayılım, ACE2 reseptörlerine daha güçlü bağlanma ve konakçı immün sistemini daha iyi savuşturabilme yeteneklerini kazanmıştır (46, 54). Delta varyantı (B.1.617.2) ilk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da keşfedilmiş ve 22 Haziran 2021 tarihi itibarıyla 92 ülkeye yayılmıştır. Çalışmalar Delta varyantının alfa varyantına kıyasla %40-60 daha bulaşıcı olduğunu öne sürmüştür. Delta varyantı, Hindistan'da ikinci bir bulaş dalgası görülmesine neden olmuş, İngiltere'de ise baskın varyant olan Alfa varyantının yerini almıştır (55). İngiltere Halk Sağlığı (PHD) dergisinde yayınlanan güncel bir çalışmaya göre, Delta varyantı, Alfa varyantına kıyasla hastaneye yatış riskini 2,61 kat arttırmaktadır. Delta varyantı, aşısız bireyler arasında aşıli bireylere kıyasla daha hızlı yayılma eğilimindedir. Delta varyantı görülen bireylerin %73'ü aşısız iken, %3,7'si iki doz aşı olan bireylerden oluşmaktadır (56).

Omicron varyantı, ilk olarak 24 Kasım 2021 tarihinde Güney Afrika'da tanımlanmıştır ve DSÖ tarafından 26 Kasım 2021 tarihinde endişe uyandırıcı varyantlar (VOC) listesine eklenmiştir. Kasımdan bu yana Güney Afrika'nın hemen hemen tüm bölgelerinde ve Türkiye'yi de

kapsayan 60'ın üzerinde ülkede bildirilmiştir (57). Omicron varyantı sahip olduğu mutasyonlar ile ACE2 reseptörüne daha sıkı ve yüksek affinite ile bağlanma özelliği kazanmıştır. Bu kazançlar virüse, immün sistemden kaçınma ve artmış enfektivite özelliği sağlar (58, 59). Omicron varyantı ile enfekte olan bireylerde diğer varyantlara kıyasla olağandışı bir semptom görülmemiştir. Lakin, Güney Afrika'da görülen vaka artış hızı ve virüsün spike proteini üzerinde geçirdiği çok sayıda mutasyon nedeniyle, varyantın bulaş hızı ve potansiyel hastalık şiddeti ile ilgili endişeler bulunmaktadır (60). Sık aralıkla yeni varyantların ortaya çıkması aşılardan sağlanan koruyuculuğun yetip yetmeyeceği sorusunu akla getirmektedir. Bu nedenle mutasyonların mevcut aşılardan kaçınabilme potansiyellerinin acilen araştırılması gerekmektedir. Mevcut aşılardan Omicron varyantına karşı etkin olup olmadığı ile ilgili yeterli veriye sahip değiliz. Lakin onay alan çoğu aşı, varyantlarda sıklıkla mutasyona uğrayan virüsün spike proteini hedef almaktadır. Bu nedenle mevcut aşılardan bir noktaya kadar koruyuculuk sağlayacağı, yeni varyantlar nedeniyle gelişen enfeksiyon durumlarında ise hastalığın şiddetini azaltacağı düşünülmektedir (61).

2.2. COVID-19

COVID-19 olduğu onaylanmış bazı vakalar asemptomatik olmalarına rağmen hastalığı bulaştırabilirler. Asemptomatik taşıyıcılar ve hastalığın 2 haftayı bulabilen inkübasyon süresi nedeniyle COVID-19 pandemisinde bulaş ve mortalite oranlarını azaltmak için olağanüstü güvenlik önlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. "Bulaş eğrisini düzleştirmek" adına alınan tüm önlemler sağlık sistemlerinin çökmemesi için önem arz etmektedir. Bu önlemler içerisinde yer alan sosyal mesafeye dikkat edilmesi (Bireylerin birbirleri ile 2 metrelik mesafede bulunması), bazı modellerde bulaş oranını ortalama %78 azaltmıştır. Tüm bu önlemlerin dünya çapında uygulanmasına rağmen, çok sayıda ülke yüksek enfeksiyon oranları ile mücadele etmektedir (62, 63). Enfeksiyon ve ölüm oranları ülkeler, yaş grupları ve hatta ırklar arasında değişkenlik göstermektedir. Dünya genelindeki mortalite oranı %6,9 olmasına rağmen Şili'de oran %0,1, İtalya'da ise %14'lere (DSÖ, 8 Mayıs 2020 Verileri) ulaşmaktadır. Ülkeler arasında salgın düzeyi farklılık göstermektedir. Bunu etkileyen parametreler arasında ülkelerin nüfus yoğunluğu, sağlık sistemi, hasta tarama politikaları ve yaş dağılımı bulunmaktadır. Ülkelerin mevcut salgın durumu ile mücadelesinde belirleyici bir faktör olan PCR taraması, Almanya ve Güney Kore gibi ülkelerin salgın üzerinde kontrol sağlamasıyla başarısını kanıtlamıştır. Öte

yandan İngiltere ve ABD gibi ülkelerin PCR testleri konusundaki isteksizliği, salgının kontrol altına alınma süresini bu ülkeler adına güçleştirmiştir (64-68). Bir ülkenin tarama testleri konusundaki yeterliliği, özellikle asemptomatik taşıyıcıların belirlenmesinde önem arz etmektedir (67-71).

2.2.1. Klinik Özellikler

COVID-19'un klinik özellikleri çok çeşitlidir. Semptomlar; basit viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında görülenlerden ARDS ve çoklu organ yetersizliğinde görülenlere uzanan bir genişliktedir. En sık görülen klinik bulgular ateş, öksürük, boğaz ağrısı, tat ve koku alma kaybı, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığını içerir. Konjonktivit de semptomlar arasında bildirilmiştir. Semptomların bu şekilde olması nedeniyle COVID-19'u diğer solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt etmek güçleşmektedir. Bazı hastalarda ise semptomlar 1. Haftanın sonunda pnömoniye evrilerek, solunum güçlüğüne ve ölüme neden olabilmektedir. Semptomlardaki bu ilerleme inflamatuvar sitokinlerdeki yoğun artış ile ilişkilendirilmiştir. Artış görülen inflamatuvar sitokinler içerisinde IL-2, IL-7, IL-10, GCSF (Granülosit Koloni Stimülatör Faktör), IP-10, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), MIP1A (Makrofaj Inflamatuvar Protein-1A) ve TNF-alfa (Tümör Nekroz Faktör-Alfa) bulunmaktadır (72). COVID-19 nedeniyle tanık olunan komplikasyonlar arasında akut akciğer hasarı, ARDS, şok ve akut böbrek hasarı bulunmaktadır. Ölüm ve ciddi yan etki gelişimi yaşlı ve altta yatan komorbiditeleri olan hastalarda daha sıktır. Hastaneye yatırılmış erişkin hastalardaki mortalite oranı %4 ile %11 arasında değişmektedir (73). COVID-19 Vakalarının %80'inde semptomlar hafif ateş, kuru öksürük veya nefes darlığı ile ortaya çıkmaktadır. Şiddetli COVID-19 vakaların %44'ünde dispne, yaklaşık %50'sinde hipoksi, ve yaklaşık %14'ünde yüksek ateş bildirilmiştir. ABD verilerine göre hastaneye yatış oranları 5-17 yaş arasında %0,1 iken 85 yaş ve üzerinde %17,2'ye kadar ulaşmıştır. Tüm vakalar içerisinde şok ve çoklu organ yetmezliği gibi ciddi kliniğe sahip vakaların oranı ise %5 olarak bildirilmiştir (70, 71, 74, 75). COVID-19 hastalığının, Neonataller, infantlar ve çocuklarda erişkinlere kıyasla belirgin şekilde daha hafif semptomlarla seyrettiği bildirildi. Çin'in Shenzen bölgesinde yapılan hastanede tedavi gören 34 çocuğun dahil edildiği, yaş ortalamasının 8 yıl 11 ay olduğu bir çalışmadaki (19 Ocak – 7 Şubat) tüm hastalar ya asemptomatik %9 ya da hafif semptomlarla seyretmiştir. Ciddi ve genel durumu kritik hiçbir vaka görülmemiştir ve en sık görülen semptomlar %50 oranında ateş, %38

oranında öksürük olarak bildirilmiştir. (73, 76). Çin Hastalık Kontrol Merkezi'nin (CCDC) 72.314 vakayı dahil ettiği raporunda, COVID-19 klinik özelliklerine göre 3 gruba ayrılmıştır:

1. Hafif hastalık: Hastaların %81'i olmak üzere çoğunluğu bu grupta tanımlanmış, pnömonisi olmayan ve hafif pnömonisi olanlar dahil edilmiştir.
2. Şiddetli hastalık: Dispne, solunum frekansı ≥ 30 /dk, kan oksijen saturasyonu (SpO₂) \leq %93, PaO₂/FiO₂ oranı <300 gibi ciddi solunum yetmezliği bulguları olan ve/veya tanıdan sonra ilk 24-48 saat içinde akciğerlerin %50'sinden fazlasının etkilendiği görülenler vakaların %14'ünü oluşturmuş ve bu grupta tanımlanmıştır.
3. Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği gibi ağır klinik tabloyla yoğun bakımda izlem gerektiren vakaları tanımlamıştır ve tüm çalışma popülasyonunun yaklaşık %5'inde meydana geldiği görülmüştür (77).

Enflamatuvar yanıt COVID-19 prognozu için önemli bir role sahiptir. Enflamatuvar yanıtta ikincil gelişebilen sitokin fırtınası COVID-19'un ciddiyetini arttırmaktadır. Wan ve arkadaşları, sitokin fırtınasının COVID-19 progresyonundaki önemini ortaya koymuş ve bu durumun ciddi komplikasyonlar ile ölüme yol açabileceğini bildirmişlerdir (78). En belirgin akut faz reaktanlarından biri olan CRP, enflamasyonun başlaması, hücre ve doku hasarı ile hızla artmaktadır. Enflamatuvar özellik taşıyan pulmoner hastalıklarda ise interlökin 6 gibi enflamatuvar sitokinlere yanıt olarak CRP düzeyleri sıklıkla artış gösterir. SARS-CoV-2 tarafından yapılan saldırılar ve aşırı enflamatuvar yanıtta ikincil gelişen organ hasarı patogeneze ve hastalık progresyonundan sorumlu olabilir. Bu nedenle COVID-19 hastalarında, belirgin artmış CRP düzeyleri aşırı enflamatuvar stresin ve şiddetli/kritik hastalık ayrımının hatta mortalitenin belirteci olabilir. Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, COVID-19 hastalarının başvuru anında bakılan IL-6 ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinde sırasıyla hastaların %67,9 ve %65'inde artış olduğunu bildirmişlerdir (79). Aynı çalışmada IL-6 ve CRP, COVID-19 klinik progresyonunu öngörmek için bağımsız faktörler olarak kullanılabilirliği ve CRP düzeyi >41,8 mg/L olan COVID-19 hastalarının daha ciddi klinik gelişime olasılığı olduğu bildirilmiştir (79). Lentner ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada(80) COVID-19 hastaları için CRP düzeylerinin, yaş, vücut kitle indeksi ve komorbiditelerden bağımsız olarak mortaliteyi öngörmeye kullanılabilirliği; CRP düzeyindeki artışla korele olarak hastalardaki mortalite ihtimalinin arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, CRP yüksekliği ile

hastanede kalış süresi arasında da anlamlı bir ilişki olduğu; CRP düzeyi ve hastaneden taburculuk konusunda ise anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Luo ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında (81), yaş, nötrofil sayısı, trombosit sayısı ve CRP gibi pek çok parametre ile COVID-19 arasındaki ilişki incelenmiş ve başvuru anında bakılan CRP'nin hastalığın şiddetini ve komplikasyonlarını öngörme noktasında diğer parametrelere kıyasla bağımsız bir belirteç olarak öne çıktığı bildirilmiştir. Smilowitz ve arkadaşları (82) yaptıkları çalışmada, New York bölgesinde hospitalize edilmiş COVID-19 hastalarının neredeyse tamamında SARS-CoV-2'ye karşı sistemik enflamatuvar yanıt geliştiğini ortaya koymuş ve ortalama CRP konsantrasyonlarının 108 mg/L olduğunu (normalin yaklaşık 40 katı) bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, ortalamanın üzerinde CRP değerine sahip hastaların venöz tromboemboli, akut böbrek yetmezliği, kritik hastalık ve hastane içi mortalite geliştirmeye daha yatkın olup, en yüksek CRP değerlerine sahip hastaların en kötü klinik sonuçlara sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Koagülopati ve COVID-19 arasındaki ilişki çeşitli yayınlarda sıkça bildirilmektedir (83) ve özellikle kritik kliniğe sahip COVID-19 hastaları arasında sık görülmektedir. COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden hastalara yapılan otopsilerde, sistemik mikrovasküler trombozun ölümlerde pay sahibi olabileceği bildirilmiştir (84). Her yaş grubundan COVID-19 hastasında D-dimer düzeyi artış gösterebilmektedir. Ayrıca altta yatan diyabet, kanser, SVO öyküsü ve gebelik gibi durumların yüksek D-dimer düzeylerine neden olabileceği de unutulmamalıdır. Öte yandan yapılan çalışmalar, yayımlanan çeşitli derlemeler, yüksek D-dimer düzeyleri ve sağ kalım arasındaki ilişkinin önemini ortaya koymaktadır (4). Li ve arkadaşlarının (85) yaptığı çalışmada, PCR ile tanısı konulmuş orta ve hafif kliniğe sahip 279 COVID-19 hastasının D-dimer düzeyleri ve hastalık prognozu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada hastaların klinik seyri incelenmiş ve 3 ayrı grup belirlenmiştir; Hafif kliniğe sahip olanlar; İyileşenler ; Kötü klinik ve mortaliteye sahip olanlar. Çalışmada, şiddetli COVID-19 vakalarında, enfeksiyon kaynaklı koagülopati ve hiperfibrinoliz gelişimi olduğu bildirilmiş; ek olarak başvuru anında yüksek D-dimer düzeylerine sahip olan hastalar kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Hastaların D-dimer düzeyleri üst üste 10 gün boyunca takip edilmiş, hafif klinikle seyreden ve iyileşen grupta D-dimer düzeylerinin kademeli olarak azaldığı, kötü prognozla seyreden grupta ise yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, şiddetli klinikle seyreden vakalarda pulmoner trombozun D-dimer yüksekliğinden sorumlu olduğu düşünülmekte ve daha fazla kanıt ihtiyacı

duyulduğu ifade edilmektedir (85). Li ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada (86) PCR ile COVID-19 tanısı almış 749 hastanın başvuru anında ve 3. günde bakılan d-dimer değerlerinin, 28 günlük prognoz tayini ve hasta triajında kullanımı değerlendirilmiştir. D-dimer üst sınırının yaşa bağlı değişiklik göstermesi nedeniyle yapılan bu çalışmada cut-off değer >1.0 mg/L olarak kabul edilmiştir. Çalışma sonuçlarında, 1. ve 3. günde bakılan ve normal sınırlarda olduğu saptanan d-dimer değerlerinin 28 günlük sağ kalımı değerlendirmede yüksek öngörüye sahip olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, COVID-19 semptomları olup PCR sonucu bekleyen ama hastane yatışı gereken hastaların yüksek D-dimer değerlerine sahip olması durumunda COVID-19 açısından yüksek riskli olabileceği ve bu öngörünün hasta triajında fayda sağlayabileceği bildirilmiştir. Eğer hastalar 1. günde normal aralıkta D-dimer değerlerine sahipse 28 günlük sağ kalımın yüksek olduğu, 3. Günde de eğer normal sınırlardaysa sağ kalım oranının daha da arttığını bildirmişlerdir (86). Rostami ve arkadaşları (4), D-dimer - COVID-19 ilişkisini inceleyen ve 71 bilimsel makaleden oluşan bir derleme sunmuşlardır. D-dimer düzeyleri ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen makalelerde hafif kliniğe sahip 1551 COVID-19 hastasının ortalama D-dimer düzeyi (cut-off >0.50 mg/L) $0,58$ mg/L iken, şiddetli kliniğe sahip 708 hastanın ortalama D-dimer düzeyi $3,78$ mg/L olarak bildirilmiştir (4). D-dimer düzeyinin takibi hastalığın prognozunu öngörmede ve etkin tedavinin sağlanmasında faydalı olabilir.

Platelet/Lenfosit oranının (PLR) çeşitli hastalıkların şiddetini belirleme üzerindeki potansiyeli, artan trombojenik aktivite baz alınarak çok sayıda neoplastik, protrombotik ve metabolik hastalık üzerinde incelenmiştir. Platelet/Lenfosit oranının, Nötrofil/Lenfosit oranı ile kombine edilerek kullanımı, romatolojik hastalıklar, Behçet Hastalığı, Ailesel Akdeniz Ateşi ile ilişkilendirilmiştir (87). PLR'nin potansiyel klinik kullanımı, enflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyöz durumlarla ilişkili olmasının yanında, hızlı olması, düşük maliyetli olup sık tekrar edilebilmesi nedeniyle, hali hazırda COVID-19 nedeniyle kapasitesinin üzerinde çalışan kliniklerde uygulanan pek çok teste kıyasla kolaylık sağlayabilir. Bu nedenle, milyonlarca insanı etkileyen pandeminin yıkıcı etkilerine karşı, COVID-19 tanısını veya prognozunu öngörebilecek herhangi bir araç, klinisyene risk değerlendirmesi yapma ve uygun tedaviyi verme noktasında yardımcı olabilir (88). Seyit ve arkadaşlarının (89) yaptığı çalışmada, SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olan 110 hastanın ROC analiziyle belirlenen PLR düzeylerinin cut-off değerine (PLR $> 102,8$) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Ding ve arkadaşları (90), hastanede yatış süresi ve PLR arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarını 72 COVID-

19 hastasını içeren bir popülasyon üzerinde gerçekleştirmiştir. Çalışmalarında COVID-19 hastalarını ciddi kliniğe sahip olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Lenfosit düzeyleri, ciddi kliniğe sahip olan hastaların tamamında düşüş eğiliminde iken, ciddi kliniğe sahip olmayan hastaların platelet düzeylerinin artış eğiliminde olduğu yapılan takipler sırasında gözlenmiştir. Özellikle hastanede yatışın 5.gününden itibaren PLR ve Nötrofil/Lenfosit oranlarının(NLR) COVID-19 prognozunu öngörme ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Qu ve arkadaşları (91), tanısı PCR testleriyle doğrulanmış 30 COVID-19 hastasını içeren çalışmalarında, artmış PLR düzeylerinin, uzamış yatış süreleri ve hastalığın prognozu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada, PLR oranının özellikle trombosit düzeylerinin pik yaptığını durumlarda farklılık gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Jain ve arkadaşları (92), başvuru anında değerlendirilen PLR ve NLR oranlarını COVID-19 hastalarının prognozunu değerlendirmek amacıyla incelemişlerdir. PCR ile tanısı doğrulanmış 201 COVID-19 hastasını içeren çalışmada (108 şiddetli olmayan vaka, 93 şiddetli vaka), başvuru anında yüksek olan PLR ve NLR düzeylerinin, COVID-19 hastalarında kötü prognoz ve artmış mortalite oranları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.2. Bulaş Yolları, Yayılım ve Korunma

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla ve yaklaşık iki metreden yakın uzaklıkta insandan insana bulaşmaktadır. Hasta veya asemptomatik bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin temas etmesi ve sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaş görülmektedir (93). COVID-19 hastalarında görülen sık hapşırma ve kuru öksürük, santimetre küp başına, binlerce viral damlacık üretir. Bu nedenle, partiküllerin karakteristiğini, aerodinamik davranışlarını ve konakçının fizyolojik bariyerlerini atlatmaya olan yatkınlığını değerlendirmek zorunlu hale gelmiştir (94).

Başlangıçta, patojenlerin COVID-19 hastalarından büyük damlacıklar halinde taşındığında ve bu patojenlerin yüzeyler üzerinde kaldığına; daha sonra kurumuş olan damlacıkların toz parçacıkları ile konakçıya ulaştığına inanılmaktaydı. Güncel olarak COVID-19 hastalarında görülen hapşırma ve kuru öksürüğün 0,6 ila 100 µm arasındaki çapta damlacık ürettiğine ve öksürük oranı ile doğru orantılı olarak damlacık miktarının arttığı ortaya konmuştur (95). Damlacıkların %97'si 50 µm çapının altında, çoğunluk ise 10 µm'den küçük olma eğilimindedir (96, 97). Parçacık büyüklüklerinin dağılımı, havadaki damlacıkların buharlaşarak

damlacık çekirdeğine dönüşmesiyle değişebilir. Damlacık çekirdeği formasyonu, ortamın ısısına, nemine bağlı olmakla beraber damlacığın boyutuna da bağlıdır. 10 µm'den daha küçük damlacıkların, damlacık çekirdeğine dönüşebilme potansiyeli yüksektir. Öksürük veya hava akımı ile yayılan damlacıklar havada asılı kalırlar. 50 µm'den daha küçük damlacıkların havada asılı kalma süresi ve uzaktaki yüzeyleri kontamine etme ihtimali daha yüksektir (98). Pek çok virüs gibi SARS-CoV-2 virüsünün ortalama çapı 0.1 µm civarındadır. Bu nedenle 1-10 µm çapındaki aerosol parçacıkları dahi viral partikül yüklerini etkin şekilde taşıyabilir (99, 100). Soluk verme, hapşırma ve öksürüğe bağlı olarak havanın dışarı salınması çok fazlı türbülant akımla sonuçlanır. Türbülant hava içerisindeki nemli ve sıcak ortam, damlacıklara buharlaşmadan daha uzun süreli kaçınma sağlamanın yanında ömürlerini de uzatır. Uygun nem ve sıcaklık koşullarında, her çaptaki aerosol damlacıklar 7-8 metreye kadar yayılabilir (101, 102). Güncel bir çalışmada, SARS-CoV-2 aerosollerinin havada en az 3 saat yaşayabildiği ve bu süre içerisinde insan konakçıları enfekte edebildiği bildirilmiştir (103).

ACE2 reseptörlerinin SARS-CoV-2 için giriş noktası olmasına bağlı olarak, ACE2 reseptörlerinin yüksek ekspresyonunun olduğu dokular insan konakçıların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlığını arttırabilir. Xu ve arkadaşları, oral kavitedeki ACE2 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, ACE2'nin oral mukozada eksprese edildiğini ve en çok dilin epitelyal hücrelerinde zenginleştirildiğini göstermişlerdir. Xu ve arkadaşlarının bulguları, oral kavitenin, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlığını göstermektedir (104). SARS-CoV-2 RNA'sı, semptomatik ve asemptomatik bireylerde üst solunum yollarında tespit edilmiştir. Bu durum olasılıkla nazal epitelyumun viral rezervuar olması nedeniyle virüsün respiratuvar mukoza boyunca yayılmasına yol açar. Nazal epitelyumdaki yüksek viral yük titresine ise ACE2 reseptörlerinin respiratuvar mukozadaki yüksek ekspresyonuna bağlı olabilir (105). Akciğerlerin, COVID-19 hastalığında ilk etkilenen organlardan biri olması nedeniyle, alt solunum yollarındaki viral giriş mekanizmalarını ve virüsün akciğer dokusundaki hücresel hedeflerini tanımlamak hayati önem taşımaktadır. SARS-CoV-2 damlacık/aerosollerinin çoğunluğu 1-10 mikrometrelik çaplarıyla akciğer dokusunun derinliklerine ulaşabilecek niteliktedir. Akciğer dokusunda en yüksek miktarda ACE2 sentezlenen yer Tip 2 alveol (AT2) hücreleridir. Akciğer dokusunun büyük bir kısmında orta düzeyde ACE2 sentezlenmesine rağmen, AT2 hücrelerindeki yüksek üretim SARS-CoV-2'nin akciğer dokusuna erişmesine yol açıyor olabilir (106).

214 COVID-19 hastasını kapsayan güncel bir çalışmada, hastaların %36'sının nörolojik semptomlara sahip olduğu, bu hasta grubunun %46'sının ise ciddi nörolojik defisitler sergilediği bildirilmiştir (107). Çok sayıda diğer çalışmada da COVID-19 hastalarının nörolojik semptomların prevalansı hakkında bildirimler yapılmıştır (108). Bahsi geçen çalışmalardaki kanıtlar, SARS-CoV-2'nin beyin bariyerlerini geçerek nörolojik hasarı tetiklemeye meyilli olduğu yönündeki spekülasyonları destekleyebilir. Virüs, nazal kavite içerisindeyken, merkezi sinir sisteminin(MSS) dış dünyaya açılan parçası olan olfaktör epitelyumdaki olfaktör sensör nöronları enfekte ederek MSS'ye erişebilir. SARS-CoV-2 virüsü, olfaktör mukozaya penetre olarak kribriiform plağa ulaşır, perinöronal boşluk boyunca katederek subaraknoid boşluktaki serebrospinal sıvıya ulaşır ve ulaşabilir (109). New York şehrindeki çalışmada, SARS-CoV-2'nin serebrospinal sıvıya invaze olduğunu düşündürebilecek menenjit, ensefalit ve myelit bulgusu olmamakla beraber (110), Beijing Ditan Hastanesi'nde yapılan çalışmada, SARS-CoV-2'nin genom sekanslarının varlığı, hastaların serebrospinal sıvısında gösterilmiştir (111). Dahası, viral yüke sahip serebrospinal sıvıda, özellikle servikal lenf nodları aktivasyonu ile immün yanıt gelişiyor ve SARS-CoV-2 ilişkili ensefaliti tetikleyebilir (111). SARS-CoV-2'nin sistemik dolaşım aracılığıyla kan beyin bariyerine ulaşması, MSS'ye ulaşmak için kullandığı diğer bir yol olabilir (112). COVID-19'un komplikasyonları arasında yer alan sitokin fırtınası, kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açarak akut nekrotizan ensefalit gelişmesi ile ilişkili olabilir (113).

Nazal kavitede bulunan virüs, mukosiler sistem aracılığıyla gastrointestinal sisteme geçiş yapar. Dahası akciğerlerin derin kısımlarına erişemeyen büyük damlacıklar/damlacık çekirdekleri GI sisteme geçiş yapmaya eğilimlidir. Midenin asidik şartlarında virüslerin sağ kalımının düşük olmasına rağmen, gastrointestinal yolağın SARS-CoV-2 virüsü için potansiyel bir bulaş yolu ve hedef olduğuna dair azımsanmayacak miktarda kanıt bulunmaktadır (114).

Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığı, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur. Genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir. Cansız yüzeylerdeki aktivite süresi yorumlanırken, bulaşta sadece virüsün aktivitesinin devam etmesi değil, temasın süresinin de önemli olduğu unutulmamalıdır (93).

Korunma Yöntemleri

Virüsün topluluk içerisinde yayılımını engelleyecek en önemli önlemler sosyal mesafe, el hijyeni ve karantinedir. Önleyici stratejiler, hastaların izolasyonu ve enfekte bir hastaya teşhis ve klinik bakım sağlanması sırasında alınması gereken uygun önlemler dahil olmak üzere dikkatli enfeksiyon kontrolüne odaklanır (115). Akut solunum yolu enfeksiyonlarının bulaşma riskini azaltmak için bugüne kadar önerilen önlemler, COVID-19 hastalığı için de kabul görmektedir. CDC'ye göre alınması gereken bireysel önlemler şunlardır (116):

- Onaylı COVID-19 aşılı, COVID-19'dan korunmaya yardımcı olabilir. Eğer halen olunmadıysa mümkün olan en kısa sürede COVID-19 aşılı yapılmalıdır.
- 2 yaş ve üzerinde olan herkes, halka açık kapalı alanlarda ağız ve burnu kapatacak şekilde maske takmalıdır. İmmün yetmezliği olan veya immün sistemi zayıflatan ilaç kullanan bireyler tamamen aşılsalar dahi tam bir koruma altında olmayabilir. Bu bireylerin, aşısız bireyler için önerilen tüm şartlara uyması önerilmektedir. Tamamen aşılsalar olan bireylerin ise maksimum koruma ve olası taşııcılığı engellemek adına maske takmaya devam etmesi gerekmektedir.
- El hijyenine dikkat edilmelidir. Özellikle kalabalık yerlerde bulunduktan sonra, burun silindikten sonra eller, sabun ve suyla en az 20 saniye boyunca yıkanmalıdır. Sabun seçiminde antiseptik veya antibakteriyel özellik şart değildir; normal bir sabun yeterli olacaktır. Eğer sabun ve su yok ise alkol bazlı (en az %60 alkol) el antiseptikleri kullanılmalıdır.
- Olası temas nedeniyle eller yıkanmadan ağız, burun ve gözlere temas edilmemelidir.
- Hasta ve/veya semptomları olan bireyler ile temastan kaçınılmalı, mümkünse en az 2 metre (yaklaşık iki kol uzunluğunda) uzakta durulmalıdır.
- Yoğun hasta popülasyonu nedeniyle sağlık merkezlerine mümkün olduğunca gidilmemeli, eğer gidilmesi gerekiyorsa bireyler ile temas en aza indirilmelidir.
- Öksürme veya hapşırma sırasında ağız ve burun tek kullanımlık olan kağıt mendil ile örtülmeli, eğer kağıt mendil yoksa dirsek içi kullanılmalıdır.
- Mümkünse kalabalık yerlere girilmemeli, eğer mutlaka girilecekse ağız ve burnu kapatacak şekilde cerrahi maske kullanılmalıdır.
- Çiğ veya az pişmiş hayvan ürünleri yenmemeli, iyi pişmiş gıdalar tüketilmelidir.

- Canlı hayvan pazarları, çiftlikler ve hayvanların kesim alanları gibi enfeksiyonlar açısından riskli alanlardan mümkün olduğunca uzak durulmalıdır.
- Seyahat sonrası 14 gün içerisinde herhangi bir solunum yolu semptomu gelişirse, en yakın sağlık kuruluşuna maske takılarak başvurulmalı, sağlık çalışanlarına seyahat öyküsü ile ilgili bilgi verilmelidir.
- Aşısız olan yahut aşı dozları tamamlanmamış kişilerin COVID-19 yakın temaslı olması halinde karantina süresi genel olarak 14 gün önerilmektedir. Bununla birlikte semptom takibi yapılarak herhangi bir semptom gelişmediğinde 10. günde de, kalan günlerde maske ve mesafeye dikkat etmek suretiyle PCR yapılmaksızın karantina sonlandırılabilir (117)

CDC'ye göre sağlık çalışanlarının enfeksiyon kontrolü ve izolasyon için alması gereken önlemler şunlardır (116):

- Pandemi döneminde hastanelere başvuran her hastanın ateş ölçümü yapılmalı, hastalar için ön muayene ve triaj alanı oluşturulmalıdır. Şüpheli vakaların, gerekli koruyucu ekipmanlar aracılığıyla COVID-19 için değerlendirilebileceği alanlar oluşturulmalıdır.
- COVID-19 olası/kesin vakalar ve diğer hastaların muayene, radyolojik görüntüleme ve laboratuvar işlemleri için ayrı alanlar oluşturulmalıdır
- Olası vakalarda COVID-19 hastalığı dışlanana, kesin vakalarda ise taburculuğa kadar izolasyon sürdürülmelidir.
- Olası/kesin COVID-19 hastalarında, standart temas ve damlacık izolasyonu tedbirlerinin alınması gereklidir.
- Hastalar semptomlarına göre evde veya pandemi hastanelerinde izole edilmelidir
- Hastanede tedavi gören hastaların odaları mümkünse tek kişilik, özel banyo ve tuvalete sahip olan, kapısı gerek duyulduğunda kapatılabilecek şekilde olmalıdır. İzolasyonun mümkün olmadığı durumlarda hastalar arasında en az 1 – 1,5 metre bulunmalıdır. Kesin COVID-19 vakaları aynı odada takip edilebilir. Olası COVID-19 vakalarının ise ayrı odalarda takip edilmesi önerilmektedir. Eğer olası vakalar aynı odayı kullanıyorsa tıbbi maske kullanımı zorunludur.
- Kullanılan tıbbi malzemeler her hasta için ayrı ayrı olmalı, oda dışarısına çıkarılmamalıdır. Eğer stetoskop, ateş ölçer gibi birden fazla hastada kullanılan

ekipmanlar söz konusuysa; her hasta için kullanım öncesinde ekipmanlar temizlenmeli ve %70 alkol içeren etil alkolle dezenfekte edilmelidir.

- Hasta çevresinin dezenfeksiyon ve temizliği, enfeksiyon kontrol komitesinin önerileri dikkate alınarak yapılmalıdır. Kullanılmış kişisel koruyucu ekipmanların atılması için hasta odasının içerisinde ve girişinde iki ayrı tıbbi atık kutusu bulunmalıdır.
- Hasta odasına girişler olabildiğince sınırlı tutulmalı, sadece hastanın bakımından sorumlu personelin girişine izin verilmelidir. Hasta ziyaretçileri yasaklanmalı, eğer refakatçi bulunması şart ise yalnızca bir kişiye izin verilmelidir.
- COVID-19 hastalarıyla 1 metreden daha yakın temas edecek olan sağlık personeli için gereken kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) şunlardır: Eldiven, önlük (Uzun kollu ve sıvı geçirilmeyen), cerrahi maske, aerosol oluşturan işlemlerde kullanılmak üzere N95/FFP2 veya N99/FFP3 maske, yüz koruyucu siperlik ve gözlük. İşlemler öncesinde sabun veya %70 alkol bazlı el antiseptiği ile kişisel el hijyeni sağlanmalıdır. KKE giyme sırası şu şekilde olmalıdır; önlük, maske, gözlük/siperlik ve eldiven (ÖMGE). KKE çıkarma sırası ise; eldiven, gözlük/siperlik, önlük, maske şeklinde olmalıdır (EGÖM). Maske çıkarılıp hasta odasından çıktıktan sonra el hijyeni ile süreç sonlandırılmalıdır.
- N95/FFP2 maskelerinin yüzey kirlenmesini azaltmak adına, maskenin üzerine cerrahi maske ya da temizlenebilen siperlik kullanılabilir. N95/FFP2 maskelerin hastalar arası geçişlerde çıkartılmadan 8 saatlik kullanım ömrü bulunmaktadır. Kişiyeye özel maskenin tekrar kullanımı için el hijyeni sağlandıktan sonra, maskeler kağıt torba veya kağıt havluya içerisinde saklanabilir. Bu saklama koşullarının kullanımını beş defadan fazla önerilmez
- Aerosol saçılımına neden olan aspirasyon, bronkoskopi, entübasyon, endoskopi, solunum yolu numunesi alma gibi sekresyonlar ile yoğun temas olan işlemler, yeterince hava alabilen odalarda yapılmalıdır.
- Tulum, bone ve ayak koruyucu özellikle hastanın vücut sıvı ve sekresyonları ile yoğun miktarda temas olacağı öngörülüyor ise kullanılmalıdır.
- COVID-19 testleri pozitif olan sağlık çalışanlarının izolasyonlarının sonlandırılması için semptomların başlangıcını takip eden ilk 7 günden sonra ve aynı zamanda

semptomların düzelmesini takip eden en erken 3. gün ve sonrasında olmak kaydıyla en az 24 saat arayla alınan 2 testin negatif olması şartı aranır, sonrasında işe geri dönebilir.

2.2.3. Risk Faktörleri

Hastalığın görülme sıklığını arttıran ve prognozunu etkileyen risk faktörlerini bilmek, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda tedavi modalitelerinin oluşturulması ve birincil korunmanın iyileştirilmesi açısından önemlidir. Ciddi COVID-19 hastalığı için majör risk faktörleri, yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara öyküsü ve altta yatan komorbidite (Hipertansiyon, diyabet vb) öyküsü olarak bildirilmiştir (118).

Yaş

Dünya çapında elde edilen kanıtlar, COVID-19 vakalarında hastalığın şiddeti ve olası komplikasyonlar için en belirgin risk faktörünün yaş olduğunu ortaya koymaktadır. Çin verilerine göre COVID-19 vakalarında ölüm oranı yaşla beraber artmaktadır. 49 yaş ve altı hastalarda vaka ölüm oranı (CFR) %0.4 veya daha az , 50-59 yaş arası hastalarda %1.3 , 60-69 yaş arası hastalarda %3.6, 70-79 yaş arası bireylerde %8, 80 yaş ve üzeri hastalarda %14.8, toplam CFR ise %2,3 olarak bildirilmiştir (118). İtalya'dan gelen CFR verileri, COVID-19 ve yaş arasındaki ilişkiyi daha güçlü şekilde göstermiştir. 49 yaş ve altındaki hastalarda CFR %0.4'ün altında, 50-59 yaş arası hastalarda %1, 60-69 yaş arası hastalarda %3.5, 70-79 yaş arası hastalarda %12.8, 80 yaş ve üzeri hastalarda %20.2, toplam CFR ise %7.2 olarak bildirilmiştir. İtalya'nın daha yüksek CFR'ye sahip olması, İtalya'nın Çin'e kıyasla daha yüksek yaşlı popülasyon yüzdesine (İtalya: %22,8 - Çin: %11.9) sahip olmasıyla açıklanabilir (119). Fransa, benzer şekilde yaş ile artan CFR'ye ek olarak artmış hastane ve YBÜ yatış yüzdeleri bildirmiştir (120). ABD'de bildirilen ilk COVID-19 vakası Washington Eyaleti'nde yer alan bir bakım evi idi. New York şehrinde bildirilen ilk ölüm vakası ise 82 yaşında bir birey idi (121). 5700 COVID-19 hastasını kapsayan bir çalışma yaş ile mortalite arasındaki ilişkinin literatüre benzer şekilde olduğunu göstermiştir; 49 yaş ve altındaki hastalarda CFR %3.3, 50-59 yaş arası hastalarda %4.8, 60-69 yaş arası hastalarda %6,4, 70-79 yaş arası hastalarda %12.6, 80 yaş ve üzeri hastalarda ise %25.9 olarak bildirilmiştir (122). Tüm bu veriler göz önüne alındığında, şiddetli COVID-19 hastalığı, komplikasyonlar, YBÜ ihtiyacı ve ölüm için yaşın önemli bir risk faktörü olduğu aşikardır (119).

Sigara

Dünden bugüne sigara tüketimi, KOAH ve astım gibi solunum yolu hastalıklarının ciddi seyri ile ilişkilendirilmiştir (123). Sigara içen bireylerin, altta yatan hastalıkları olmasa dahi enfeksiyonlara karşı verdiği immün yanıt azalmıştır (124). Sigara içen bireylerde, influenza gibi enfeksiyonların sıklığının belirgin şekilde arttığı ve bunun ciddi semptomlara yol açtığı bilinmektedir (125). Sigaranın, belirgin etkileri arasında, diğer bakteriyel enfeksiyonlara karşı artmış insidans, influenza antikorlarındaki hızlı düşüş ve konakçının antiviral metabolizmasının hasarlanması yer alır (126). MERS-CoV ile enfekte bireyler arasında sigara içenlerde mortalite oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (123). Guan ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, 1099 COVID-19 hastası arasında ciddi semptomları olanlardan %16,9'unun aktif, %5,2'sinin eski sigara içicisi olduğu bildirilmiştir. İlimli semptomları olan vakalarda ise %11,8'inin aktif, %1,3'ünün eski sigara içicisi olduğu bildirilmiştir (127). Renin anjiyotensin sistemi ve anjiyotensin 2 üretimi, COVID-19 hastalığı üzerinde sigara etkilerini anlamamız için önemlidir. ACE2 üretimi, sigara içen ve içmeyen bireylerin olduğu bir popülasyonda araştırılmıştır. Sonuçlara göre ACE2 ekspresyon düzeyleri sigara içen bireylerde içmeyen bireylere kıyasla belirgin yüksektir. ACE2'nin artmış ekspresyonu, başta SARS-CoV olmak üzere viral enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmakla ilişkilidir. Buna dayanarak, sigara içen bireylerin enfekte olma ve ciddi semptomlarla karşımıza çıkma olasılığının arttığı çıkarımı yapılabilir (126). Daha güncel meta-analiz çalışmaları, COVID-19 hastalığının ilerleyip daha ciddi klinikle karşımıza çıkma ihtimalinin sigara içen bireylerde istatistiksel olarak arttığını ortaya koymaktadır (128-130).

Hipertansiyon

Altta yatan hipertansiyon öyküsü, şiddetli COVID-19 hastalarında, ilimli klinikle seyreden COVID-19 hastalarına kıyasla daha sık görülmektedir (131, 132). İtalya'da COVID-19 pandemisi nedeniyle hayatını kaybeden hastaların yaklaşık %75'inin hipertansiyon öyküsü olduğu bildirilmiştir (133). Sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında altta yatan hipertansiyon hastalığı olan bireylerin COVID-19'a yatkınlığının arttığına dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Hipertansiyon öyküsü olan hastaların tedavisinde ACE-2 inhibitörleri ve

anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılmaktadır. Temel fonksiyonları ACE1'in ekspresyonunu azaltmaktır lakin bu inhibitörler yüksek dozlarda kullanıldığı zaman ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. ACE-2 reseptörlerindeki artış ise SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlığı arttırmaktadır (134). ACE-2 reseptörlerinin akciğer dokusundaki yüksek ekspresyonu COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlığı, ciddi akciğer dokusu hasarını ve buna ikincil solunum yetmezliği gelişme ihtimalini arttırmaktadır. Öte yandan, deneysel çalışmalarda ACE-2'nin anjiotensin 2'nin enflamatuvar etkilerini azaltan (Ang 2 → Ang 1-7 dönüşümünü tetikler) potent bir anti-enflamatuvar ajan olması nedeniyle COVID-19'un ciddi komplikasyonlarından olan akut respiratuvar distress sendromu, akciğer ve böbrek hasarına karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (135). ACE inhibitörlerinin enfeksiyona yatkınlığı arttırabilmesinin yanında renin-anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörleri yatkınlığı arttırmamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, lisinopril kullanımının ACE2 mRNA ekspresyonunu arttırırken ACE2 düzeylerinin sabit tuttuğu gösterilmiştir (136). Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında ACE inhibitörü veya ARB kullanımının zararlı mı faydalı mı olacağı net değildir. COVID-19 hastalığının yükünü azaltmak adına normal kan basıncını sağlayacak önlemlerin alınması, tedavinin temel adımlarından birisidir (137). Kalsiyum antagonistleri hipertansiyon tedavisinde ACE2 inhibitörlerinin yerine kullanılabilen iyi bir alternatiftir. COVID-19 hastalarının akciğerlerinde enflamatuvar yanıtı etkilediklerine dair kanıt bulunmamaktadır (134). Wang ve arkadaşları, COVID-19 hastaları arasında hipertansiyon tanısı olan kişilerde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılma prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (138). Li ve arkadaşları ise COVID-19 için hipertansiyonu tek başına bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (132). Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), hipertansiyonu olan bireylerde COVID-19 hastalığının şiddetinin artma riski olduğunu bildirmiştir (139). COVID-19 hastaları ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin tanımlanması için daha fazla araştırma ve çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Diabetes Mellitus

Dünya çapındaki COVID-19 hastalarında yapılan gözlemlere dayanarak diabetes mellitusun (DM), şiddetli ve ölümcül COVID-19 hastalarında yaygın bir komorbidite ve risk faktörü olduğu öne sürülmektedir (140). 7300 hastayı kapsayan bir çalışmada Tip 2 DM'si olan hastaların diğer hastalara kıyasla daha yüksek mortalite ile (yaklaşık 3 kat daha fazla) seyrettiği bildirilmiştir (141). Hem hayvan modellerinde hem de klinik çalışmalarda tip2 dm hastalarında düzenleyici T hücrelerinin proenflamatuvar TH1 ve TH17 CD4 T hücrelerine dönüştüğünün gösterilmesiyle bu hasta grubunda enfeksiyona yatkınlık oluşturan patofizyoloji açıklanmaya çalışılmıştır (141, 142). Diyabet, uygunsuz enflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğundan; viral enfeksiyonların seyrini kötüleştirebilir ve bakteriyel ko-enfeksiyonlara yol açabilir (143, 144). Tip 2 DM'si olan fareler üzerinde MERS-COV yatkınlığının araştırıldığı bir çalışmada diyabetik farelerde non-diyabetiklere kıyasla gecikmiş enflamasyon yanıtı, pulmoner enflamasyon, CD4 hücre yanıtında azalma, düşük sitokin ve kemokin üretimi bildirilmiştir. ACE2 reseptör ekspresyonunun tip 2 dm hastalarında hem akciğer hem de diğer dokularda artış gösterdiği bulunmuştur. SARS-CoV-2 ve MERS-CoV arasındaki yüksek genetik benzerliğe dayanarak benzer fizyolojinin görülmesi beklenebilir (145).

Çin ve İtalya'da yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastaları arasında altta yatan diyabeti olanların klinik seyrinin daha şiddetli, yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyaçlarının ise daha fazla olduğu bildirilmiştir (146). Ek olarak zayıf hastane yatışı öncesi zayıf kan şekeri kontrolü olan diyabetli hastalarda COVID-19, artmış mortalite ile ilişkilidir (147, 148). Sağ kalımı olmayan 168 COVID-19 hastasını kapsayan çalışmada, hastaların %25'inin ise diyabetes mellitusu olduğu bildirilmiştir (149). New York bölgesinde yapılan 5700 hospitalize hastayı kapsayan vaka serileri çalışmasında, diyabetes mellitus insidansının %34 olduğu gösterilmiştir (122).. SARS-CoV-2'nin giriş reseptörü olarak kullandığı ACE-2, tip 2 diyabeti olan hastalarda akciğer ve diğer dokularda artmıştır (150). Bu artış kronik inflamasyon, endotel hücre aktivasyonu ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. İnsülin direncindeki artış inflamatuvar yanıtı tetkikleyerek alveoler-kapiller bariyerin geçirgenliğini artırır (151).

Kardiyovasküler Hastalıklar

COVID-19 hastalarının yaklaşık %2,5 ila %16 arasında değişen kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmaktadır (149, 152, 153). Kardiyovasküler sistem komplikasyonları arasında, akut miyokard hasarı, miyokardit, miyokard enfarktı, kalp yetmezliği, ritim bozuklukları ve tromboemboli yer alır. 72.314 COVID-19 hastasını kapsayan çalışmada, kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde (yaklaşık 44.000) mortalite oranının başlangıçta sağlıklı olan hastalara kıyasla 5 kat arttığı gösterilmiştir (77). MERS-CoV ve SARS-CoV'da olduğu gibi SARS-CoV-2'de de kalp yetmezliği görülme olasılığı yüksektir (154, 155). Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 99 COVID-19 hastasının 13'ünde artmış kreatinin kinaz, 75'inde ise laktat dehidrogenaz artışı olduğu bildirilmiştir (156). Guan ve arkadaşları tarafından yapılan daha büyük bir çalışmada, COVID-19 tanısı olan hastaların %13,7'sinde kreatinin kinaz, %37,2'sinde ise laktat dehidrogenaz artışı olduğu bildirilmiştir (127). COVID-19 hastalarında, 1 µg/ml'den yüksek D-dimer düzeyine sahip hastalarda mortalite riski belirgin artmaktadır (126). Wuhan'da salgının ilk günlerinde bildiri yapılan 41 COVID-19 hastanın 5'inde Troponin I düzeylerinin > 28 pg/mL olduğu gösterilmiştir (67). COVID-19 hastalarında görülen miyokarditin klinik özellikleri, akut koroner sendrom ile benzerdir. EKG bulguları; ST elevasyonu veya depresyonu, T inversiyonunu içerir. Ultrasonda hipokinetik alanlar gözlemlenebilir (157). COVID-19 için tipik olan sistemik enflamasyon, aterosklerotik plakların rüptürü ve akut miyokard enfarktı için önde gelen risk faktörlerindedir. Artmış kan koagülasyonu da koroner komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur (158). Geçmiş çalışmalarda, influenza ve diğer viral enfeksiyonların, hastalığın ilk haftasında akut miyokard enfarktüs riskini 2,8 - 6,1 kat arttırdığı bildirilmiştir (159, 160). Kalp ritm bozuklukları COVID-19 hastalarında, hastalığın ciddiyeti bağlı olarak %7-17 oranında görülmektedir (161). Aritmilerin altta yatan sebepleri arasında hipoksi, enflamatuvar stres ve metabolik bozukluklar yer alır. Troponin düzeylerindeki eş zamanlı artışa bağlı olarak akut koroner sendromları veya akut miyokard hasarını düşünmek gerekir. Altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan bireyler enfeksiyona daha yatkındır ve ciddi semptomların görülme ihtimali artar (162).

Allerji ve Astım

Mevcut çalışmalara göre COVID-19 hastalığının şiddetinin, alerjik hastalıklar ve astım ile olan ilişkisi tartışmalıdır. Wuhan'da pediatrik ve erişkin hastalar üzerinde yapılan geniş çaplı bir araştırmaya göre COVID-19 hastalarında astım ve alerjik hastalık görülme prevalansı oldukça düşüktür (132, 140, 163). Benzer şekilde New York merkezli bir diğer çalışma COVID-19 hastalarında NIMV ihtiyacı açısından astım hastalığını predispozan bir faktör olarak tanımlamamaktadır (164). Rusya merkezli bir kohort çalışmasına göre ise YBÜ ihtiyacı olan 1307 COVID hastasından yalnızca 24'ünde (%1,8) astım hastalığı bulunmaktaydı (165). Bu verilerin aksine bazı diğer çalışmalar, astım ve allerji gibi komorbiditelerin COVID-19'un şiddetiyle pozitif korele olduğunu öne sürmektedir (71, 166, 167). Örneğin bir çalışmada, nüfusa dayalı prospektif kohort veri analizine göre, UK Biobank'ta bulunan 492.768 katılımcı arasında astım hastalığı bulunanların COVID-19 hastalığının şiddetli sonuçları yönünden yüksek riskli olduğunu göstermiştir (168). Kore'de yapılan bir diğer geniş çaplı ulusal kohort çalışmasına göre COVID-19 hastalarında astımı olanlarda şiddetli klinik seyir görülme oranı %6,9 iken astım hastalığı olmayanlarda bu oran %4,5 olarak belirlenmiştir (167). Astım hastalığının zayıf kontrolü, virüs kaynaklı olarak hastalığın alevlenmesine yol açan bir risk faktörüdür (169). Bu nedenle astım hastalığının uygun kontrolü (İnhale steroidler, uzun süreli bronkodilatatörler, monoklonal antibody tedavisi) COVID-19 hastalarında şiddetli klinik seyir riskini azaltacaktır(170). Daha şiddetli astım hastalığı olan ve hastalığı kontrol altında tutmak için yüksek dozda inhale kortikosteroid ihtiyacı olan hastalarda COVID-19 prognozunun daha kötü olabileceği öne sürülmüştür (171). Lakin bu hastalarda inhale kortikosteroidlerin kesilmesini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (172). Astım ve COVID-19 şiddeti arasındaki tutarsız bulgular, çalışmalar arasındaki büyüklük, ırk farklılıkları, hasta yaşları, astım ciddiyeti ve hastalarda astımın ne kadar kontrol altında olmasına bağlı olmasıyla açıklanabilir (173).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

COVID-19 hastalarında KOA, literatürde sık bildirilmemektedir. Emami ve arkadaşları COVID-19 hastalığı ile komorbiditeler arasındaki ilişkiyi araştırdıkları meta-analiz çalışmasında, KOA prevalansının %0,95 olduğunu bildirmişlerdir. Bu düşük birliktelik oranlarının sebeplerinden birisi, özellikle Çin gibi ülkelerde KOA tanısı koymanın diyabet

tanısı koymak kadar kolay olmaması olabilir. Lakin, İtalya ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi ülkelerden gelen güncel verilere göre, ciddi COVID-19 enfeksiyonu görülme riski KOAH hastalarında beş katın üzerinde artmıştır (174, 175). Wang ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz çalışmasında, KOAH'ı COVID-19 hastaları için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır (176). Ji ve arkadaşları, SARS-CoV-2 virüsünün ACE2 reseptörlerine nasıl bağlandığını yaptıkları çalışma ile açıklamaya çalışmıştır. SARS-CoV-2 virüsü spike proteinde S1 ve S2 adında iki farklı bölgeye sahiptir. S1, konakçının ACE2 reseptörüne bağlanmaya yardımcı olurken, S2, viral RNA'nın hücre membranına entegre olmasına yardım eder. Konakçı tarafından üretilen plasmin, virüsün S proteinine bağlanır ve virüsün ACE2 reseptörüne bağlanma kabiliyetini artırır (177). Plasminojen ve plasminin ana üretimi plasminojen aktivatör sistem aracılığıyla olur. Bu sistem aynı zamanda fibrinolizisten de sorumludur. Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) plasminin aktivasyonunu inhibe eden bir serin proteaz inhibitördür. PAI-1 düzeyleri KOAH hastalarında daha yüksektir. Bu durum plasmini inhibe ederek S proteininin ACE2 reseptörlerine bağlanmasını azaltabilir. Bu teorinin doğrulanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (178). Güncel bir çalışma, KOAH'ın SARS-CoV-2 enfeksiyonu için predispozan bir faktör olmadığını ama hastalığa yakalanan kişilerde hastane ve YBÜ'ye yatış riskini arttırdığını ortaya koymuştur (179). 476 COVID-19 hastasının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmaya göre hastalığın şiddetine göre KOAH prevalansı belirgin şekilde farklılık göstermiştir. Orta şiddette klinik bulguları olanlarda KOAH prevalansı %2,3 ile en düşük, ciddi klinik bulguları olan grupta %5,6 ve son dönem hasta grubunda %15,7 ile en yüksek düzeyde izlenmiştir (180). Guan ve arkadaşları, Çin genelinde yaptıkları COVID-19 analizinde, KOAH varlığının YBÜ yatışı, invaziv ventilasyon ve mortalite için risk faktörü olduğunu göstermiştir (181).

Kronik Böbrek Hastalığı

Böbrek hastalığı ve koronavirüslere ikincil gelişen solunum yolu hastalıkları arasındaki ilişkiyi tanımlayan veriler bulunmaktadır. Bir tarafta enfekte hastalara uygulanan yüksek dozda geniş spektrumlu antiviral tedavi interstisyel nefrite yol açabilirken diğer yanda SARS vakalarının %21 ila %50'sinin idrar örneklerinde viral RNA saptanmaktadır (182, 183). Viral enfeksiyona ikincil sepsis ve hipotansiyon nedeniyle ortaya çıkan vazokonstriksiyon glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açarak akut böbrek yetmezliğine yol açar (184). SARS-CoV salgını

esnasında 536 hastayı kapsayan bir çalışmanın sonuçlarını inceleyecek olursak; başlangıçta normal olan plazma kreatinin düzeyleri, hastaların %6,7'sinde ilerleyen dönemde artış (274 µmol/L'nin üzerindeki kreatinin değerleri böbrek yetmezliği için sınır kabul edilmiştir) göstermiştir. ARDS gelişen hastaların böbrek yetmezliği geliştirme riskinin daha yüksek olduğu, ARDS gelişen 72 hastanın %45,8'inde akut böbrek yetmezliği kliniği izlendiği bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği gelişen tüm hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ve bu vakalardaki mortalite oranı da yüksek olarak bildirilmiştir (185). 1389 hastanın değerlendirildiği dört çalışmanın meta-analiz sonuçları, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu görülme riskinin arttığını ortaya koymuştur (184). 701 pozitif COVID-19 hastasını kapsayan çalışmanın sonuçları; hastaların %3,2'sinde akut böbrek yetmezliği izlendiğini ve bahsi geçen hastaların mortalite riskinin artarak prognozunun kötü olduğunu ortaya koymuştur (186). Akut böbrek yetmezliği olasılıkla yüksek ateş, oral sıvı alım azlığına bağlı dehidratasyon nedeniyle gelişir. Mevcut durum eğer geri çevrilmez ise iskemik şok devam ederek nekroza yol açabilir. COVID-19'un progresyonu sepsise ve sitokin şok sendromuna yol açabilir. Çalışmalarda, SARS-CoV'un, renal hücrelere direkt olarak etki ettiği, renal hücrelerin akciğerlere kıyasla ACE2'yi 100 kat daha fazla eksprese etmesinin, bahsi geçen hücreleri hedef haline getirdiği bildirilmiştir (187). Virüs ve hastalık progresyonunun böbrekler üzerindeki yıkıcı etkilerini göz önüne alarak, böbrek yetmezliği olan COVID-19 hastalarının artmış mortalite riski nedeniyle en dikkatli şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Kronik böbrek yetmezliği, sıklıkla diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi COVID-19 hastalığı için risk oluşturan diğer komorbiditelerle beraberdir (184, 188). Genel olarak altta yatan böbrek hastalığı olan hastalara enfeksiyondan korunmak için azami çaba göstermeleri telkin edilmeli, sağlık çalışanları ise rutin diyaliz alan hastalar için çok daha dikkatli davranmalıdır.

2.2.4. Tanı

COVID-19 tanısı için hastalıktan sorumlu olan mikroorganizma ile ilişkili biyobelirteçler kullanılabilir. Hedeflenen biyobelirteç mikroorganizmanın genetik içeriği olabilir. Enfekte alandan örneklenen mikroorganizmaya ait genetik örneklerin incelenmesi için ise moleküler testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Vücudun immün yanıt olarak mikroorganizmanın antijenlerine karşı geliştirmiş olduğu moleküller ise tanıda kullanılan bir diğer biyobelirteç grubunu oluşturmaktadır. Bu biyobelirteçler, genel olarak mikroorganizmanın antijenlerine karşı kanda

bulunan antikorları içermektedir ve bu antikorları saptamak için seroloji testleri geliştirilmiştir. Tanıda kullanılan bir diğer yöntem ise, mikroorganizma tarafından fonksiyonları etkilenmiş organlara yakından bakmak ve biyobelirteç konsantrasyonlarındaki değişiklikleri gözlemlemektir. COVID-19 vakaları için göğüs içerisindeki anormallikler, enflamasyon belirteçleri, böbrekle ilişkili belirteçler ve karaciğer fonksiyon testleri tanı için kullanılabilir (189). SARS-CoV-2'nin geleneksel yöntemlerle saptanması, viral pnömonilerin diğer tiplerinde de kullanılmakta olan moleküler testler, serolojik testler ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) yöntemlerine dayanmaktadır (189). Moleküler testler belirli SARS-Cov-2 genomunu hedefler ve viral nükleik asit amplifikasyonu yoluyla genomu çoğaltarak, genomu tespit edilecek konantrasyon düzeylerine ulaştırmaya çalışır. Seroloji testleri SARS-CoV-2'nin varlığına yanıt olarak üretilen antijen ve antikorları tespit etmeyi hedefler. BT, viral enfeksiyon nedeniyle gelişen olası göğüs anormalliklerini ve COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlığı arttırabilecek özellikleri veya diğer tip pnömonileri tespit edebilir (189).

2.2.4.1. Moleküler Yöntemler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından SARS-CoV-2 ile enfekte vakaların tespiti için önerilen yöntem nükleik asit amplifikasyon testlerinden (NAAT) birisi olan revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)'dur (190). NAAT'ler, şüpheli hastalardan edinilen örnekler içerisindeki patojenlerin belirli nükleik asit sekanslarını hedef alarak patojenin varlığını belirlemeye çalışan moleküler testlerdir. SARS-CoV-2 NAAT'leri, klinik bulguları olan şüpheli hastaların solunum yollarından alınan örnekler üzerinde nükleokapsid (N) geni, zarf (E) geni, S geni ve RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRP) geni gibi belirli viral genleri hedef alır ve sonrasında Virüs RNA'sını gerçek zamanlı revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonunu (rRT-PCR) da içeren moleküler teknikler ile çoğaltarak SARS-CoV-2'nin proteinlerini ve yapısını tanımlar. SARS-CoV-2'nin tanımlanması için geliştirilen diğer moleküler tekniklere örnek olarak, döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP), reverse transkripsiyon LAMP (RT-LAMP), gerçek zamanlı RT-LAMP (rRT-LAMP) verilebilir.

RT-PCR (Reverse Transkriptaz-PCR)

RT-PCR, farklı aşamaları içeren bir gen çoğaltma işlemidir. Genel olarak RT-PCR, RNA'nın revers transkripsiyon ile tamamlayıcı DNA (cDNA)'sının ortaya çıkarılması işlemidir. cDNA ortaya çıkarıldıktan sonra cDNA'nın belirli parçaları çoğaltılarak nicel sonuçlar elde edilir (191, 192). SARS-CoV-2'nin belirlenmesinde süreç, üst veya Alt solunum yolundan, RNA'nın örneklemeyle başlar. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), örneklerin nazofarengeal çubuk, orofarengeal çubuk kullanılarak veya nazal aspirat elde edilerek üst solunum yolundan alınması önermektedir. Lakin, öksürük belirtisi olan hastalarda örneklerin, balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, trakeal aspiratlar gibi alt solunum yolu kaynaklı olması önerilmektedir (193).

Örneklerden elde edilen RNA daha sonra, enzimler, nükleaz içermeyen su, reverse transkriptaz, polimereaz, nükleotidler gibi tüm gerekli tamponları içeren bir karışıma eklenir. rRT-PCR'da karışım ısı döngüleyicinin içerisine koyulur, sıcaklıklar ve zaman periyotları ayarlanarak döngüler başlatılır. Her bir döngüde, fosfor söndürücü probun bölünmesi ısı döngüleyici tarafından algılanan floresan sinyali ortaya çıkarır ve süreç hakkında gerçek zamanlı bilgi verir (193). Koronavirüs/SARS genomunun üç korunmuş bölgesi bulunmaktadır. RdRP geni, N geni ve E geni. RdRP ve E genini hedeflemek, N genine kıyasla daha sensitiftir (194) ve bu nedenle SARS-CoV-2'yi belirlemek için üretilen kitlerin büyük bir kısmı RdRP ve E genini hedeflemektedir. Test kitlerinin sonucunu etkileyen önemli bir durum, örneklerin alınma zamanıdır çünkü viral yük günler içerisinde farklılık göstermektedir (195). Bu nedenle negatif bir test hastalığın yokluğunu ekarte ettirmez. Örnek alma ile ilgili bir sorun veya örneğin alındığı dönemdeki düşük viral yük nedeniyle yalancı negatiflikler olabilir (189). COVID-19 salgınının ilk dönemlerinde yapılan PCR testleri günler içerisinde sonuç vermekteydi. Enfekte bireylerin sayısı arttıkça hızlı sonuç verecek tarama kitlerine duyulan ihtiyaç önem kazandı. Bu nedenle araştırmacılar ve şirketler kısa zamanda sonuç verecek moleküler kitler geliştirdiler (189). Şirketler tarafından geliştirilen PCR testlerinin kendi aralarında farkları olmakla beraber, PCR testinin aşamalarını gerçekleştirmek için gerekli olan RNA çıkarılması işlemi hepsinde ortaktır. RNA çıkarılması işlemi oldukça karmaşıktır ve bu durum test sürecini komplike hale getirmektedir. PCR testlerinin hızlı sonuçlanmasının önündeki önemli engellerden biri olan RNA çıkarılması için kitler bulunmaktadır. Bu kitler sayıca kısıtlıdır ve tamamen etkin

oldukları söylenemez. Bu zorluk Joung ve arkadaşlarının geliştirdiği, sadece 5 dakika süren ve RNA ekstraksiyonu gerektirmeyen tek adımlı kolonsuz RNA hazırlama protokolü ile aşılmaya çalışılmıştır (196). Bu protokol belirli sayıdaki nazofarengal sürüntü örnekleri üzerinde denenmiş ve RT-PCR testinin sensitivitesi üzerinde negatif bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, Joung ve arkadaşları tarafından geliştirilen protokol, mevcut şartlarda RNA çıkarılmasını sağlayan sınırlı sayıdaki RNA çıkarma kitlerinin yerine kullanılan bir alternatif olabilir (189).

2.2.4.2. İmmünolojik Yöntemler

İmmünolojik yöntemler, antikor ve antijenler üzerinde bulunan belirli biyobelirteçlerin varlığını ve konsantrasyonunu saptamak amacıyla geliştirilmiştir. COVID-19 tanısı için geliştirilen immünolojik yöntemlerden SARS-CoV-2 antijenini belirleyenler antijen testleri, SARS-CoV-2 ile savaşan hücrelerinin ürettiği anti-SARS-CoV-2 antikorunu belirleyenler ise serolojik testler olarak adlandırılmıştır. Çok sayıda araştırmacı ve tıbbi cihaz üreten şirket, COVID-19 hastalarında antikor ve antijen saptanması için immünolojik yöntemler geliştirmiştir. (189)

Serolojik Testler

İnsan vücudu SARS-CoV-2 gibi bir patojen ile enfekte olduğunda, ortalama bir immün sistem patojen ile savaşmak için tetiklenir. Antikor üretimi immün sistem içerisinde yer alan mekanizmalardan birisidir. Üretilen antikorlar patojenlere bağlanarak onları inaktive eder ve ortadan kaldırılmalarında rol oynar. Buna dayanarak, COVID-19 hastalığı şüphesi duyulan hastaların tanısında kullanılan serolojik testler de kandaki antikor düzeylerini ölçmektedir. Serolojik testler, SARS-CoV-2'nin genomunu tespit etmeye çalışan moleküler testlerin aksine, SARS-CoV-2'ye karşı vücudun immün yanıtı tespit eder. Vücudun virüse karşı immün yanıtının zaman almasına bağlı olarak serolojik testler, COVID-19 tanısında daha geniş bir zaman aralığı sunmaktadır (189). Serolojik testlerde genelde iki tip antikor ölçülmektedir: İmmünoglobulin M (IgM) ve İmmünoglobulin G (IgG). İmmünoglobulin A (IgA) serolojik testlerde ölçülebilen bir diğer antikordur. IgA genelde solunum ve sindirim yolu gibi müköz membranlar içeren bölgelerde bulunur. Tükürük, ter, kan, genitoüriner yol ve nasofarinkste de bulunabilir (197). IgM antikoru, immün sistemin çok sayıda patojene karşı geliştirmiş olduğu

ilk yanıttır. IgM varlığı, aktif veya yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonun işaretidir. Vücudumuz COVID-19 gibi bir enfeksiyona karşı daha spesifik bir yanıt geliştirmeye çalışırken, enfeksiyona karşı IgG antikorı üretilir. IgA, antikor aracılı hücresel mekanizmaları uyararak, mikroorganizmaların daha ileri seviyede kontrol altına alınmasını ve inhibisyonunu sağlayabilir.

IgG'nin patojenlere daha spesifik olması nedeniyle serolojik testlerinin çoğunluğu, IgG antikorunun miktarını ölçmektedir. Lakin IgG antikorunun üretimi 3 haftaya kadar sürebilmektedir (193). Tüm bu bilgiler doğrultusunda serolojik testlerin, COVID-19 hastalığını geçiren veya hastalığı atlatmış kişilerin taranması için daha pratik olduğu söylenebilir. Diğer yandan, serolojik testlerin dezavantajı, SARS-CoV-2 ve diğer koronavirüslere karşı geliştirilen antikorlar arasında olabilecek çapraz reaksiyondur. Konuyla ilişkili yapılan çalışma, SARS-CoV-2'nin S proteine karşı üretilen antikorlar ile SARS-CoV antikorları arasında çapraz reaksiyon olduğunu göstermiştir (198). Bu kısıtlılığın üstesinden gelebilmek ve serolojik testlerin spesifitesini arttırmak adına çeşitli teknikler uygulanabilir. Örneğin SARS-CoV-2'nin diğer epitoplarını hedefleyen antikorlar kullanılarak çapraz reaksiyonların olasılığı azaltılabilir (199). Ek olarak, serolojik testlere başlamadan önce bazı örnek hazırlama aşamaları eklenebilir. Bunlara örnek olarak, ortama SARS-CoV ve antikorun birleşmesini önleyen ajanlar eklemesi, ortam koşullarının yarışmacı olarak SARS-COV ve SARS-CoV-2 arasından SARS-CoV-2 lehine afinite oluşturacak şekilde düzenlenmesi gösterilebilir (200). Enzim aracılı Immünosorbent Tahlili (ELISA), COVID-19 hastalarının plazmasında IgM ve IgG'yi tespit etmek amacıyla kullanılabilir (201). Zhang ve arkadaşlarının bulgularına göre COVID-19 enfeksiyonunun ilk haftasında IgM ve IgG antikorları yükselmektedir (201).

Antijen Testleri

COVID-19 tanısı için kullanılabilecek bir diğer immünolojik test grubu ise antijen testleridir. Antijen testleri, viral antijenlerin varlığını tespit ederek hastanın aktif enfeksiyonu olup olmadığı hakkında bilgi verir, lakin geçmiş enfeksiyonlara dair bilgi veremez. Antijen testleri için gerekli örnekler orofarengeal, nazofarengeal veya nazal kaviteden alınmaktadır (202). Antijen testleri, özel laboratuvar ekipmanları, yüksek eğitimli personel ve moleküler testlerde kullanılan özel ajanlara ihtiyaç duymamaktadır. Antijen testleri 15-20 dakika içerisinde sonuçlanır. Bu durum, antijen testlerini büyük popülasyonların taramasında kullanılmak için

uygun kılar. Yüksek Sensitif ve spesifik antijen testlerinin geliştirilmesinde bazı zorluklar bulunmaktadır. Bu zorluklardan en önemlisi doğru antikorların seçilmesidir (203). SARS-CoV-2'nin S proteini için geliştirilen antijen testinin başarılı sayılması için, iki farklı antikorun iki farklı S-protein bölgesine yüksek afiniteli olması, birbirleriyle etkileşmemesi ve korona virüslerin diğer S proteinleri ile çapraz reaksiyon oluşturmaması gerekmektedir. İkinci zorluk ise sinyal düzeyinin şiddetiyle alakalıdır. Moleküler metodların aksine antijen testlerinde hedef molekül çoğaltılamaz ve bu nedenle moleküler testlere kıyasla daha düşük sensitiviteye sahiptirler. Dahası, antijen testlerini uygulamak için en iyi dönem, viral yükün en yüksek düzeyde olduğu zamandır.

Antijen testleri influenza, HIV ve diğer enfeksiyöz hastalıklara yol açan virüslerin tespiti için geliştirilmiştir. Bazı ticari şirketler COVID-19 için antijen testleri geliştirmiştir. Örneğin, Quidel Şirketi (San Diego, CA, ABD), COVID-19 için 8 Mayıs 2020 tarihli FDA onayı olan, kalitatif bir tanı kiti geliştirmiştir (204). Bu kit, immünofloresan bazlı lateral akım teknolojisi kullanarak SARS-CoV-2'nin N proteinin saptamayı amaçlar ve diğer koronavirüsler ile çapraz reaksiyon oluşturmada 15 dakika içerisinde sonuç verebilmektedir. Geliştirilen bu kit, COVID-19 şüphesi olan hastaların nazal veya nazofarengeal sürüntü örnekleri üzerinde direkt olarak uygulanabilir.

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastalığının tanısı için yapılan radyolojik ve mikrobiyolojik incelemelerin dışında kullanılan biyokimyasal ve hematolojik testler, hastalığın risk düzeyinin belirlenmesi, hastalığın prognozu ve tedavinin takibinde kullanılmaktadır. Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu COVID-19 Çalışma Grubu'nun önerisine göre, biyokimyasal ve hematolojik testlerin kullanımı, prognozun öngörülmesi ve takibinde yararlı olabilir (205). Çok sayıda hasta başvurusunun olduğu pandemi koşullarında, kısa sürede güvenilir şekilde tanı koyulmasını sağlayacak biyobelirteçlere olan ihtiyaç artmaktadır. COVID-19 tanısı için altın standart olan RT-PCR testinin uzun sürede sonuçlanması, acil servis gibi hızlı karar verilmesi gereken klinikler için uygun olmayabilir. Bu sebeple, acil serviste karar verilmesini hızlandıracak test veya testlerin öngörü değerlerinin saptanması önem arz etmektedir.

2.2.5.1. Hematolojik Biyobelirteçler

COVID-19 hastalarını değerlendirmek için kullanılan hematolojik biyobelirteçler; Beyaz Hücre Sayımı (WBC), Lenfosit sayısı, Nötrofil sayısı, Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit sayısı, eozinofil sayısı ve hemoglobin olarak söylenebilir. Yang ve arkadaşları, ciddi derecede hasta olan erişkin COVID-19 hastalarının %80'inde lenfopeni olduğunu bildirmiştir (62). Chen ve arkadaşları ise ılımlı semptomları olan COVID-19 hastalarında %25 oranında lenfopeni bildirmişlerdir (156). Bu veriler, lenfopeninin hastalığın şiddetiyle korele olabileceğini ileri sürmektedir. Qin ve arkadaşları, 450 adet RT-PCR pozitif COVID-19 hastası üzerine yaptıkları kohort çalışmasında, ciddi semptomları olan vakaların düşük lenfosit, yüksek lökosit ve yüksek NLR düzeyine sahip olmaya meyilli olduklarını bildirmişlerdir. Ek olarak ciddi semptomları olan vakaların, ılımlı semptomları olan vakalara kıyasla daha düşük düzeyde monosit, eozinofil ve bazofil oranı olduğunu bildirmişlerdir (206). Benzer şekilde Henry ve arkadaşları, 3377 adet COVID-19 hastası ve 21 çalışmayı kapsayan meta-analizlerinde, ciddi ve ölümcül düzeyde hasta olan vakaların, ılımlı semptomları ve sağ kalımı olan hastalara kıyasla belirgin düzeyde artmış WBC, lenfopeni ve trombositopeniye sahip olduğunu bildirmişlerdir (207). Xu ve arkadaşları spesifik T lenfosit alt gruplarındaki azalmanın hastane içi mortalite ve ciddi hastalıkla ilişkili olduğunu bildirmiştir. T lenfosit alt gruplarında yer alan, lenfosit(<500/ μ L), CD3 T hücresi (<200/ μ L), CD4 T hücresi (<100/ μ L), CD8 T hücresi (<100/ μ L) ve B hücresindeki (<50/ μ L) azalma, COVID-19 hastalarında hastane içi mortalite için artmış risk ile ilişkilidir (208).

32 adet COVID-19 hastasını içeren bir çalışmada hastaların %66'sının düşük eozinofil düzeyine sahip olduğu ve eozinofil sayısının lenfosit sayısı ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (209). 140 adet COVID-19 hastasını içeren bir diğer çalışmada ise eozinopeni (<0.02 x 10⁹/L) %52,9 olarak bildirilmiş ve COVID-19 vakalarında eozinofil sayısının lenfosit sayısı ile pozitif korele olduğu belirtilmiştir (210). Du ve arkadaşları, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %81,2'sinde çok düşük eozinofil düzeyleri olduğunu ve bunun kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (211). Liu ve arkadaşları da hastane yatışı gereken COVID-19 hastalarında, yatışın ilk günü ve taburculuk esnasında eozinofil düzeylerini kıyasladıklarında, taburcu olan hastaların eozinofil düzeylerinde artış olduğunu bildirmiştir. Buna dayanarak eozinofil düzeyinin COVID-19 hastalarının prognozundaki iyileşmenin

belirteci olabileceği sonucuna varmışlardır (212). Lakin, sistematik literatür değerlendirmesi, eozinopeninin COVID-19'un kötü prognozu ile ilişkili olmayabileceği sonucuna varmıştır. Buna dayanarak, COVID-19 hastalarında eozinopeninin tanısal değeri olup olmadığını anlamak için geniş hasta popülasyonuna sahip kohort çalışmalarının düzenlenmesi, sensitivite ve spesifitesinin belirlenmesi gerekmektedir (8).

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. NLR, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda mortalite olasılığını öngörmek için kullanılan bir belirteçtir (213, 214). Dahası, yapılan bir meta-analiz çalışmasında NLR, sepsis hastalarında prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır (215). NLR, ciddi klinikle seyreden COVID-19 hastaları için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (216-218). COVID-19 hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalığı progrese olan hasta popülasyonunun %75,8'inin, hastanede yattıkları süre içerisindeki NLR düzeyleri normalin üzerinde (≥ 2.973) seyretmiştir. Bu sonuçla beraber, NLR'nin COVID-19 hastalığının şiddetini gösterebileceği ileri sürülmüştür (219). NLR yüksekliği, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun mekanizmalarına bağlı olarak, inflamatuvar sitokinlerin düzensiz üretimi, patolojik düşük-dansiteli nötrofillerin ve lenfosit hücrelerinin ölüm yolağında yer alan genlerin aşırı üretimine bağlı olabilir (220). Lenfopeni, inflamatuvar yolakların aşırı aktivasyonu ve kardiyak tutulumlar, COVID-19 hastalığının önemli özelliklerindedir ve yüksek tanısal değere sahiptir. Lakin altta yatan mekanizmaları hakkındaki bilgimiz sınırlıdır (221).

Platelet sayısı, kolay ulaşılan ve ucuz bir tetkik olmasının yanında, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi gören COVID-19 hastalarında, hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile ilişkili olarak bildirilmiştir (222-224). COVID-19 hastalarında platelet sayısının belirgin olarak düştüğü, özellikle sağ kalımı olmayan hastalarda, sağ kalımı olan hastalara kıyasla daha düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (225-227). Düşük platelet sayısı, COVID-19 hastalarında kötü prognoz ve artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle platelet sayısı, hastanede takip edilen hastaların kötü prognoz belirteci olarak kullanılabilir (228). Bir diğer araştırma ise COVID-19 enfeksiyonuna ikincil pnömoni gelişen hastalarda, diğer pnömoni nedenlerine kıyasla daha yüksek platelet sayısı bildirilmiştir (229). Tedavi sürecinde belirgin şekilde artmış platelet ve Platelet /Lenfosit oranına (PLR) sahip olan hastalar daha uzun yatış süreleri ile ilişkilendirilmiştir (91). Hasarlanmış akciğer dokusu ve pulmoner endotelial hücreler,

akciğerler içerisinde yer alan plateletleri aktive ederek aggregasyona ve mikrotrombüslere yol açabilir ve artmış trombosit tüketimi ile ilişkili olabilir (230).

Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)

Platelet/Lenfosit oranı (PLR), akut inflamatuvar ve protrombotik olaylara bağlı olarak gelişen platelet ve lenfosit sayılarındaki kaymaları baz alarak ortaya çıkmış bir belirteçtir. Rutinde lökosit sayısı, iyi bir enflamatuvar belirteç olarak kabul edilir (231). Hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmasının yanında pek çok skorlama sisteminde de kendisine yer bulmaktadır. Mutlak platelet sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen PLR enflamatuvar cevabın yeni bir göstergesi olarak öne sürülmektedir. PLR, immün baskılanma ve trombozun eşlik ettiği neoplastik hastalıklarda geniş kapsamlı olarak çalışılmıştır. Çok sayıda geniş gözlemsel çalışma, romatolojik enflamatuvar hastalıklarda sistemik enflamasyonun ciddiyetini değerlendirmek ve enfeksiyonları öngörebilmek adına PLR değerlerindeki kaymaların önemini ortaya koymuştur (232). PLR'nin bazı onkolojik ve kalp hastalıklarında da trombotik aktivite ve enflamasyon takibinde potansiyel kullanıma sahip olabileceği bildirilmiştir (233). Güncel bazı çalışmalarda, PLR düzeylerinin enflamasyon ve enfeksiyon ile ilişkili olabileceği, hatta bazı onkolojik ve kardiyak hastalıklarda mortalitenin bağımsız bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (234). Kan hücreleri arasındaki etkileşim, enflamasyon, immün cevaplar, hemostaz ve onkogeneze için önem arz etmektedir. Bu etkileşimler çok karmaşıktır ve dolayısıyla hastalıkların aşama aşama ilerleyişi esnasında, hücreleri tetikleyen esas sinyali ayırt etmek ve hücrelerin aldığı rolleri belirlemek genelde zordur. Tam kan sayımı, ucuz ve kolay uygulanabilir olması, aynı anda hem kırmızı hem beyaz hücreler ile beraber plateletler hakkında da bilgi verebilmesi nedeniyle rutin uygulanan bir testtir. PLR, aynı kan örneğindeki platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Plateletler proenflamatuvar ajanlar yönünden zengindir ve yüksek aktiviteye sahip kemokin ve sitokinler gibi mikropartikülleri salma yetisine sahiptirler. Bu özellikleri nedeniyle çok sayıda enflamatuvar hastalık sürecine dahil olurlar (235-237). Bolatkale ve arkadaşları (233) toplum kaynaklı pnömoni ve PLR ilişkisini inceledikleri prospektif vaka-kontrol çalışmasında, sağlıklı gruba kıyasla toplum kaynaklı pnömonisi olan hastalarda serum PLR düzeylerinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada toplum kaynaklı pnömonisi olan hastalarda kısa süreli mortaliteyi ön görmek için geliştirilen pnömoni ağırlık skoru (PAS) ve CRP'yi PLR ile

kıyaslamışlardır. Çalışma sonuçları, acil servise başvuran hastalarda bakılan PLR düzeylerinin toplum kaynaklı pnömoninin prognozu ve şiddetinin öngörüsü için CRP ve PAS ile pozitif korele, duyarlı ve spesifik bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur (233). Kartal ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada (238), toplum kaynaklı pnömoni hastalarında, serum PLR düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir. Güneysu ve arkadaşları (239), acil serviste COVID-19 ön tanısı ile takip edilen hastalarda mortaliteyi öngörmeyi amaçladıkları bir çalışma yürütmüştür. Çalışmada yer alan tüm hastaların ortalama PLR'si 150.0 iken, sağ kalımı olan hastalarda (84) ortalama PLR 176,85, mortalite ile sonlanan hastalarda (85) ortalama PLR 113.38 olarak belirlenmiştir. Bu veriler ışığında sağ kalımı olan ve olmayan grup arasındaki PLR farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve mortaliteyi öngörmek adına PLR için ROC analizi kullanılarak belirlenen cut-off değeri 148.85 ve altındaki değerler olarak bildirilmiştir (239). Sarkar ve arkadaşlarının (240) yaptıkları meta-analiz çalışmasında, PLR ve COVID-19 prognozu arasındaki ilişki 33 makale üzerinden değerlendirilmiştir. 14 makale ve toplam 2768 hasta üzerinden COVID-19 mortalitesi ve PLR ilişkisi incelendiğinde, mortalite ile sonlanan grupta başvuru anındaki PLR'nin belirgin şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 20 makale ve yaklaşık 3262 hasta üzerinden COVID-19 şiddeti ve PLR ilişkisi incelenmiştir. Şiddetli COVID-19 kliniği ve başvuru anındaki yüksek PLR düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (240). Qu ve arkadaşları, doğruluğu PCR ile kanıtlanarak hospitalize edilmiş 30 COVID-19 hastasını içeren çalışmalarında, artmış PLR düzeylerinin hastanede uzun yatış süresi ve hastalığın prognozu ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (91).

2.2.5.2. Biyokimyasal Biyobelirteçler

Ciddi veya ölümcül klinikle seyreden COVID-19 hastalarında görülen ana laboratuvar değişiklikleri, sağ kalımı olan ve olmayan hastaları kıyaslayan 3 büyük çalışmayı içeren bir meta-analizde ortaya konmuştur. COVID-19 ile enfekte olup sağ kalımı olan hastalarda, total bilirubin, kreatin kinaz (CK), ferritin, beyaz kan hücresi ve Interlökin 6 (IL-6) düzeylerinde sağ kalımı olmayan hastalara kıyasla belirgin artış bildirilmiştir (62, 126, 241). Dahası, COVID-19 ve tromboemboli arasındaki güçlü, miyokardiyal yaralanmalar ile nispeten daha zayıf olan ilişkisine bağlı olarak, D-dimer ve kardiyak belirteçler, COVID-19 hastalarının izleminde önem arz etmektedir. Ciddi ve ölümcül klinikle seyreden COVID-19 hastalarında, kaslar ve

kardiyak yaralanmaları işaret eden biyobelirteçler artış göstermektedir. Sağ kalımı olmayan hastaların ilk bakılan kan düzeylerinde belirgin artış gösteren kardiyak troponin düzeyleri olduğu ve bu duruma viral miyokardit veya çoklu organ yetmezliğine bağlı gelişen kardiyak yaralanmanın yol açtığı ileri sürülmüştür. Çoklu organ yetmezliğinde, karaciğer enzimlerindeki (Alanin amino transferaz(ALT) ve aspartat aminotransferaz(AST)) belirgin artış, böbrek fonksiyon testleri (kan üre nitrojeni, kreatinin) ve koagülasyon belirteçlerindeki ciddi değişiklikler ile ilişkilidir (207). Chen ve arkadaşları 799 COVID-19 hastasını içeren bir kohort çalışmasında, sağ kalımı olmayan hastalarda, ALT, AST, kreatinin, CK, LDH, kardiyak troponin I, N-terminal pro-beyin natriüretik peptit ve D-dimer düzeylerinin, sağ kalımı olan hastalara kıyasla kayda değer düzeyde yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (158). Du ve arkadaşları 179 adet COVID-19 pnömonisine sahip hastayı (21 sağ kalımı olmayan hasta) içeren prospektif çalışmalarında belirledikleri risk faktörleri (yaş \geq 65, altta yatan kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıklar, CD3, CD8 T hücrelerinin \leq 75 hücre/ μ L) arasında, kardiyak troponin I düzeyi \geq 0.05 ng/mL olan hastaların da bulunduğunu bildirmiştir (211). Karaciğer fonksiyon testleri de COVID-19 hastalarının mortalitesinin öngörülmesinde önemli bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Güncel bir çalışma, SARS-CoV-2'nin, ACE2-pozitif kolanjiositlere bağlanabildiğini, kolanjiosit disfonksiyonu, ilaçlar veya sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı gelişen karaciğer hasarı yoluyla karaciğer anormalliklerine neden olabileceğini ileri sürmüştür. Lei ve arkadaşları 5771 adet COVID-19 hastasını içeren retrospektif, çok merkezli, geniş bir kohort çalışması yapmışlardır. Bu çalışmaya göre AST, karaciğer hasarını gösteren diğer belirteçlere kıyasla mortalite riski ile en ilişkili karaciğer fonksiyon testi olarak bildirilmiştir (242).

2.2.5.3. Enflamatuvar Biyobelirteçler

Enflamasyon belirteçlerindeki artış, hayati organlarda gelişip, parankimal lezyonlara yol açan vasküler ve pıhtılaşma bozukluklarını göstermesi nedeniyle kritik öneme sahiptir. COVID-19 hastaları arasında sağ kalımı olmayanların, sağ kalımı olan hastalara kıyasla, IL-6 ve serum ferritin düzeyleri belirgin artış göstermiştir. Aynı şekilde ciddi kliniği olan hastaların, ılımlı kliniği olanlara kıyasla IL-6 ve ferritin düzeyleri belirgin artış göstermiştir. IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin belirgin artışı, “Sitokin Fırtınası” na yol açarak, akut akciğer hasarı, ARDS ve dahası çoklu organ hasarına yol açabilir. Önemli enflamatuvar belirteçlere;

Interlökin-6 (IL-6), Interlökin-2 (IL-2), Interlökin-7 (IL-7), tümör nekroz faktör (TNF) – α , interferon- γ , monosit kemoatraktan protein (MCP) – 1, makrofaj enflamatuvar protein (MIP) 1- α , granulosit-koloni stimulan faktör (G-CSF), CRP, prokalsitonin ve ferritin örnek verilebilir (138, 243, 244) . Bahsedilen belirteçlerin bazıları yalnızca hastalığın şiddeti ile ilişkili olmamakla beraber, mortalite ile de ilişkilidir. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda sağ kalımı olmayan hastaların, sağ kalanlara kıyasla daha yüksek IL-6, ferritin ve CRP düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (126, 241)

C- Reaktif Protein (CRP)

İnsan C-reaktif proteini (CRP), ilk olarak kalsiyum ve çökeltilmiş C-polisakkarid (PnC) içeren ortamda, Streptococcus pneumoniae'nin hücre duvarından elde edilerek tanımlanmış bir plazma proteini (245). Çökeltme CRP'nin fosfokoline(PhC), PnC varlığında bağlanması ile oluşmaktadır. CRP, ciddi enfeksiyon durumlarında, plazmadaki konsantrasyonu 24-48 saat içerisinde 1000 kata kadar artış gösterebilen bir akut faz proteini (245). İnsan CRP'si yaklaşık 120kDa moleküler ağırlığa sahip, her biri 206 aminoasitten oluşan ve birbirine non-kovalent bağlarla bağlı beş farklı alt ünitelerden oluşan pentamerik bir proteindir. İnsan CRP'si kalsiyum bağımlı olarak fosfokolin (PCh)'e bağlanır. Her bir alt ünite bir adet PCH-bağlanma noktası bulunmaktadır. Her alt ünite 2 Kalsiyum (Ca^{+2}) iyonu bağlayabilir (246). CRP, birçok mikroorganizmanın kapsül polisakkaridi ve çoğu biyolojik zarın yapısal bileşeni olan fosfokolin (PCh) ile kalsiyum aracılı bağlanabilmektedir (247). Kalsiyum aracılı bağlanma ile "CRP-Ca-PCh" kompleksi oluşur. Ligand bağlı CRP kompleksinin, kompleman sisteminin parçası olan C1q tarafından tanınması, C3 konvertaz oluşumunu sağlar ve böylece klasik kompleman yolunu aktive eder (248, 249). Klasik yolun aktivasyonu, fosfokolin içeren mikroorganizmaların, ölü ve hasarlı konak hücrelerinin fagositozuna yol açar (250). CRP'nin patojenleri tanınması, onların klasik kompleman yolu ve fagositik hücreler ile etkisiz hale getirilmesini sağlaması, doğal konak savunmasının ilk hattını oluşturur (251). CRP, insan immün sisteminin çok fonksiyonlu bir parçasıdır. Pnömonikal enfeksiyonu olan fare modellerinde, insan CRP'si transgenetik ya da pasif olarak uygulandığında, S.pneumoniae'nin ölümcül enfeksiyonlarına karşı koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (252, 253). Benzer şekilde CRP'nin ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği, hayvan modellerinde gösterilmiştir (254). CRP'nin enflamasyon alanlarında nativ olmayan formda biriktiği bildirilmiştir. CRP'nin

enflamasyon alanlarındaki fonksiyonları net olarak tanımlanmamakla beraber, CRP'nin enflamasyon alanlarında nativ formundan nativ olmayan formuna evrilerek yapısal değişikliğe uğradığı bildirilmiştir (255, 256). Günümüzde, aterosklerozun damarsal bir enflamasyon olduğu yağın şekilde kabul edilmektedir ve CRP'nin kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde oynadığı rolü gösteren kanıt sayısı artmaktadır (257). CRP'nin aterosklerotik damar intiması içerisinde birikip, normal damarlarda görülmemesi ile ilgili olarak şu yorum yapılabilir; CRP bir enflamasyon belirteci olmanın ötesinde plak oluşumu, plak gelişimi ve plağın yırtılmasını da içeren tüm basamaklarda aktif bir rol almaktadır (258, 259). Yapılan çok sayıda prospektif çalışmada, dolaşımda saptanan yüksek duyarlılıklı CRP'nin sağlıklı bireylerde gelecekte gelişebilecek hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, ve serebrovasküler hastalıklar hakkında öngörü sağlayabileceği öne sürülmüştür (260). Yüksek duyarlılıklı CRP, diyabet ve metabolik sendromda klinik prognoz hakkında fikir vermektedir. Obez hastalarda yüksek duyarlılıklı CRP artışına yağ dokusundan salgılanan interlökin-6'nın yol açtığı öne sürülmüştür. Kilo verme ile inflamatuvar yanıtta azalmaya bağlı olarak koroner kalp hastalıklarının riskinin azalacağı düşünülmektedir (261). CRP düzeylerini etkileyen bazı nedenler bulunmaktadır. Sigara tüketimi CRP'yi yükseltirken, egzersiz CRP düzeylerini azaltıcı etkiye sahiptir. CDC, CRP düzeylerinin ölçümü noktasında, açlık veya tokluk durumunda kandaki CRP düzeylerinin görülebileceğini, lakin tokluk durumundan kaynaklanan serumdaki türbidite nedeniyle açlık kanının daha uygun olduğunu bildirmiştir (262-264).

CRP, ırk ve cinsiyetler arasında farklılık göstermediği için farklı ırk ve cinsiyetler arasında farklı "cut-off" değerlerinin kullanılması gereği yoktur (265). CRP ölçümü için hem serum hem de plazma kullanılabilir ancak ikisi arasında bazı uyumsuzluklar olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Ledue ve arkadaşlarına ait olan çalışmada, EDTA (etilen diami tetra-asetik asid) ve sitratın, seruma kıyasla sırasıyla %12 ve %16 oranında daha düşük CRP düzeyleri görülmesine neden olduğunu bildirmişlerdir (266). CRP'nin referans aralığı olarak 0-5 mg/L olarak belirlenmiştir. 10 mg/L'nin üzerindeki değerler enfeksiyon, inflamasyon, otoimmün hastalıklar, yanık, sepsis vb durumlarda görülebilir (267). CRP düzeyi >10 mg/L görülen durumları alt gruplara ayıracak olursak; 10-40 mg/L, hafif inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda; 40-200 mg/L, aktif inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonlarda; >200 mg/L, şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarda ve yanıklarda görülmektedir (265). CRP, ciddi COVID-19 hastalığı olanlarda, hastalığın ilk safhalarında belirgin artmış olarak bildirilmiştir. CRP,

hastalığın ilerlemesinin ve ciddi COVID-19 hastalarının öngörülmesinde erken bir belirteç olmakla ilişkilendirilmiştir (268).

Prokalsitonin

Prokalsitonin, tiroid C hücrelerinden salınan kalsitoninin öncü formu bir glikoproteindir. Sağlıklı insanlarda prokalsitonin düzeyi $<0,1$ ng/mL'dir. Sistemik etkileri olan ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, paraziter ve fungal) prokalsitonin düzeyi 100 ng/mL'nin üzerine çıkabilir ve sıklıkla tiroid dışı dokularca sentezlenir (269). Kontrast şekilde, viral enfeksiyonu takiben salınan sitokinlerden olan interferon-gama (INF- γ), prokalsitoninin üretimini azaltmaktadır. Bakteriyel enfeksiyon varlığında, tiroid dışı prokalsitonin sentezinin, karaciğer, pankreas, böbrek, akciğer, ince bağırsak ve lökositlerin içerisinde gerçekleştiği keşfedilmiştir (270). Viral veya enfeksiyöz olmayan uyaranlara karşı gelişen sistemik enflamatuvar yanıtı bağli olarak, prokalsitonin düzeyleri ya değişmemiş ya da orta düzeyde artmıştır. Bu nedenle prokalsitonin düzeyleri beyaz hücre sayısına ve CRP'ye kıyasla bakteriyel enfeksiyonu diğer enflamatuvar süreçlerden ayırma noktasında daha belirleyicidir (271). COVID-19 hastaları arasında kliniği ciddi olanların, ciddi olmayanlara kıyasla daha yüksek PCT düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (181) (272, 273). Prokalsitonin düzeylerinde, 0,5 ng/mL'den bile daha az olan yükselişler SARS-CoV-2 pozitif hastaları, negatif hastalardan ayırmak için önemli bir belirteçtir ve artmış prokalsitonin düzeylerinin ciddi klinikle seyreden SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskini 5 kat arttırdığı bildirilmiştir (274). Prokalsitonin düzeyleri, ılımlı klinikle seyreden ve komplike olmamış COVID-19 hastalarında normal sınırlarda seyretmektedir. Prokalsitonin düzeylerindeki olası bir artış ise bakteriyel koenfeksiyonu veya hastalık seyrinin ağırlaştığını yansıtmaktadır (275). İlk görülen prokalsitonin düzeyi hastalığın şiddetine karar vermede yardımcı olmakla beraber her zaman güvenilir bir prognoz belirteci olmayabilir çünkü altta yatan kronik böbrek hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda halihazırda yüksek olabilir (276).

2.2.5.4. D-dimer

D-dimer biyobelirteci, çapraz şekilde bağli olan fibrin proteinine üç farklı enzimin (trombin, aktive faktör XIII ve plazmin) etkileri sonucu ortaya çıkan, tam kan veya plazmada ölçülebilen bir fibrin yıkım ürünüdür. Fizyolojik olarak, plazma fibrinojeninin %2-3'lük kısmı çapraz bağli

fibrin ve fibrin yıkım ürünlerine dönüşüp yıkılmaktadır ve bu nedenle sağlıklı bireylerin plazmasında çok az miktarda D-dimer saptanmaktadır. D-dimer miktarı yaşa ve cinsiyete göre değişmekle beraber normal değeri 200-500 ng/ml'dir. 1973 yılında keşfedilen bu proteine, iki adet D fragmanı içerdiği için D-dimer ismi verilmiştir (277). D-dimer düzeylerinin yüksekliği tromboz ile ilişkilendirilse de sağlıklı bireylerin dolaşımında da düşük miktarda D-dimer bulunmaktadır. D-dimer'in venöz tromboemboli (VTE) tanısındaki yeri geniş çapta araştırılmıştır ve halihazırda VTE ön tanısı olan hastalarda rutin olarak kullanılmaktadır. D-dimer'in kullanıldığı diğer noktalar; VTE hastalarında antikoagülasyonun optimal süresinin belirlenmesi, dissemine intravasküler koagülasyonun (DIC) tanısı ve izlemi, VTE için yüksek riski olan hastaların belirlenmesi olarak ifade edilebilir (278). D-dimer oluşum süreci, koagülasyon sistemi tarafından üretilen trombinin, fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürmesi ile başlar. Her fibrinojen molekülü, uçlarda D ve merkezinde E fragmanı içeren, birbirine sülfid bağları ile bağlı 3 çift polipeptid (alfa, beta, gama) zincirinden oluşmaktadır ve ortalama 340 kDa ağırlığa sahiptir. Trombin, fibrinojenin E zincirinden, fibrinopeptit A ve B'yi ayırarak çözünür fibrin monomerlerini ortaya çıkarır. Trombinin aktive ettiği F XIII ise fibrin monomerleri arasında kararlı kovalent bağ oluşumuna yardımcı olur. Plazmin ise fibrin yıkımını sonlandıran enzimdir ve özellikle fibrinini lizin içeren terminal kısmına bağlanarak fibrin yıkımını gerçekleştirir ve fibrin yıkım ürünlerini açığa çıkarır. Bu yıkım ürünlerinden birisi de yaklaşık 180 Kda moleküler ağırlığına sahip olan D-dimerdir (279, 280). Fizyolojik koşullarda fibrin oluşumu ve fibrinin plazmin aracılığıyla yıkımı tam bir denge halindedir ve hemostazın sağlanmasında kilit rol oynar. D-dimer artışına yol açan çok sayıda durum bulunmaktadır lakin tanıda yol gösterici olduğu sadece birkaç klinik tablodan bahsedilebilir. D-dimer klinik olarak en sık venöz tromboembolizm (Derin ven trombozu ve pulmoner emboli) ve yaygın damar içi koagülopatinin tanı ve takibinde kullanılır (281). Son yıllarda kanser, orak hücreli anemi, aort diseksiyonu ve talasemi gibi tromboz gelişimi komplikasyonuna sahip hastalıklarda da D-dimer ölçümünün takipte yararlı olacağı öne sürülmektedir (282, 283). D-dimer ölçümü, derin ven trombozu ve pulmoner embolinin tanı algoritmaları içerisinde yer almaktadır (284). 500 µg/L üzerindeki D-dimer düzeylerinin, pulmoner emboli tanısını güçlendirdiğini ve D-dimer düzeyinin pulmoner embolinin şiddeti ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (285, 286). Bir diğer çalışmada ise D-dimer düzeyleri 4000 µg/L'nin üzerinde olan hastaların pulmoner arterlerinin %50'den fazlasını kapsayan bir emboli

tablosunun geliştiği bildirim yapılmıştır (287). Cushman ve arkadaşları yaklaşık 22000 bireyi kapsayan çalışmalarında VTE gelişim riski ile D-dimer düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (288). D-dimer yüksekliği ile ilişki pek çok durum olmakla beraber, tam tersi şekilde yanlış negatiflikler de izlenebilmektedir. Yanlış negatif sonuçlar, 7-10 günden uzun süren VTE semptomları varlığında, fibrin yıkımının azaldığı durumlarda ya da anti-trombotik tedaviye bağlı olarak görülebilir (284). Dissemine intravasküler koagülopati (DIC), artmış trombin üretimi ve fibrinolizis nedeniyle tüketime bağlı gelişen bir koagülopatidir. DIC tablosu pek çok hastalığın komplikasyonu olarak görülmekle beraber, bu tablonun görüldüğü hastalar tromboz, kanama veya iki durumun bir arada olduğu kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir. D-dimer düzeyleri DIC tansını koyulmasında yardımcı olmaktadır. Sensitivitesine dayanarak, normal bir D-dimer düzeyi DIC tanısını ekarte ettirmektedir; lakin artmış D-dimer düzeyleri ise tek başına DIC tanısı koymakta yetersiz kalmaktadır (277, 289). Kanser hastaları ise artmış tromboz ve VTE riskine sahiptirler ki bu durum kanser hastalarında görülen mortalitenin en sık ikinci sebebidir (290). Dahası, venöz tromboemboli kanser hastalarında hospitalizasyonu ve sağlık bakım bedellerini 3 kat arttırmaktadır. Tromboprolaksi, kanser hastalarında görülebilen VTE olasılığını azaltma potansiyeline sahiptir ama en yüksek riskli hasta grubu için saklanmalıdır. Kanser hastalarında kemoterapi, eritropoet stimüle edici ajan kullanımı öncesinde VTE riskini değerlendirmek adına bir değerlendirme yapılır. Bu değerlendirme kanser bölgesini, trombosit sayısını, lökosit sayısını ve hemoglobin düzeyini içerir. D-dimer düzeyini bu skorlama sistemine eklemek VTE riskinin öngörülmesinde destek sağlayabilir (291, 292). Anormal koagülasyon belirteçleri zayıf prognozla ilişkilidir. Özellikle belirgin artış gösteren D-dimer düzeyleri, COVID-19'un sağ kalımı olmayan hastalarında sık görülmektedir (293). D-dimer, COVID-19 hastalarında sıklıkla artış göstermektedir (%36-43). D-dimer düzeylerindeki artış, ciddi komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili olabilir (294). Bazı geniş çaplı çalışmalarda, protrombin zamanının hastalığı şiddeti ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir. 296 adet COVID-19 hastasını (17 sağ kalımı olmayan hasta) içeren retrospektif bir çalışmada, sağ kalımı olmayan hastaların sağ kalımı olan hastalara kıyasla daha yüksek D-dimer ve trombin zamanına ve daha düşük aPTT'ye sahip olduğu bildirilmiştir (295). Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, COVID-19 hastalarının %58'inin uzamış protrombin zamanına sahip olduğunu bildirmiştir (138). Tang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sağ kalımı olmayan 207 COVID-19 hastasının daha yüksek D-dimer

değerlerine sahip olduğunu ve sağ kalımı olan hastalara kıyasla, ilk başvuru anında daha yüksek protrombin zamanına sahip olduklarını bildirmiştir (296). Koagülasyon kaskadının aktivasyonu, COVID-19 olduğu doğrulanmış hastaların son evrelerinde sıklıkla görülen Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIK) varlığında zirve yapar. DIK tablosu, monosit ve endotelial hücrelerinin aktivasyonu ile gelişen sitokin salınımının bir sonucudur. Serbest trombin dolaşımını plateletleri aktive ederek fibrinolizise yol açabilir. COVID-19 pnömonisinin son dönemlerinde olan ve mortal seyreden tüm hastaların D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinde orta veya yüksek düzeyde artış görülmektedir. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve sekonder hiperfibrinolizisin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (8). Bu kanıtlar, kliniği ölümle sonuçlanan COVID-19 hastalarının hızla kötüleşen seyrini ve mekanik ventilatörlerin sınırlı etkinliğini açıklayabilir. Terpos ve arkadaşları, hastanede tedavi gören COVID-19 hastaları arasında hiperkoagülasyonun yaygın olduğunu göstermişlerdir. PT, aPTT, FYÜ ve D-dimer düzeylerindeki anormalliklere eşlik eden ciddi trombositopeninin, hayatı tehdit eden DIK ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (297). Geniş çaplı çalışmalarda, D-dimer ve protrombin zamanının ciddi hastalık ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (126).

2.2.6. Görüntüleme Yöntemleri

COVID-19 pandemisinin devam ettiği süreç içerisinde, farklı ana bilim dalları, tanı ve tedavinin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Radyoloji tarafından güncellenen literatür içeriği en çok COVID-19'un toraks BT bulgularına odaklanmıştır (298). Lakin hastaların BT ünitelerine taşınması ve beraberinde gelen enfeksiyon kontrolü ile ilgili sorunlar, BT odalarının dekontaminasyonudaki yetersizlikler, dünyanın her kesiminde BT bulunmaması; portable göğüs radyografisini (CXR), akciğer patolojilerinin tanımlanması ve takipte en sık kullanılan alternatif yöntem haline getirmiştir. Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), COVID-19 hastalarını taradıktan sonra gerekli olan BT dekontaminasyonunun radyolojik hizmetleri aksatabileceğini belirtmektedir (299)c. Dahası COVID-19 için yüksek şüpheye sahip olan hastalar için portable göğüs radyografisinin uygulanması, BT'ye olan ihtiyacı ortadan kaldırabilir (299).

2.2.6.1. Direkt Grafi

Akciğer grafisi, COVID-19'a ikincil gelişen akciğer hastalıklarının belirlenmesinde BT'ye kıyasla daha düşük duyarlılığa sahiptir. Akciğer grafisinin duyarlılığı % 30-60 arasında bildirilmektedir (300) COVID-19 hastalarında en sık bildirilen akciğer grafisi ve BT bulguları; akciğer konsolidasyonu ve buzlu cam opasitelerini içermektedir. BT'de görülebilen buzlu cam dansiteleri sıklıkla akciğer grafisinde de saptamanın güç olduğu bulgular verir (300). Standart bir akciğer grafisinde sıklıkla, buzlu cam bölgelerine eşlik eden retiküler opasiteler daha kolay farkedilir. Toplum kaynaklı pnömonilerde görülen tek taraflı ve tek lobu tutma eğiliminin aksine COVID-19 pnömonisi ve diğer viral pnömoiler tipik olarak akciğer dokusunda birden fazla opasite oluştururlar. Akciğer grafisinde görülen çok odaklı dansite artışı ve konsolidasyonlar COVID-19 pnömonisi için belirgin bir bulgu olabilir. Bu bulgu sıklıkla bilateral, düzensiz, periferik ağırlıklı ve akciğerin alt loblarını tutma eğilimindedir (300, 301). COVID-19 pnömonisine ait kısmen spesifik olan özelliklerden birisi periferik akciğer tutulumudur. Chung ve arkadaşları COVID-19 pnömonisi olan vakalarının %33'ünün Toraks BT'sinde periferik akciğer tutulumu olduğunu, Ng ve arkadaşları ile %86 oranında periferik akciğer tutulumu olduğunu bildirmişlerdir (302, 303). BT bulgusu olarak bahsi geçen periferik akciğer opasiteleri akciğer grafisinde; çok odaklı, düzensiz ve iç içe geçmiş şekilde tanımlanabilir. Diffüz akciğer opasiteleri görülen COVID-19 hastaları; ARDS gibi yaygın enfeksiyöz ve enflamatuvar süreçlerde görülen benzer akciğer grafi bulgularına sahiptir. Akciğer hastalığı eğer parankimin büyük bölümünü kapsıyor ise; bu hastalarda hali hazırda hipoksi gelişimi ve entübasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Akciğer opasiteleri semptomların başlangıcından sonraki 1-3 hafta içerisinde hızla artabilir ve 6-12 gün içerisinde bu artış zirve yapar (304). COVID-19 ile enfekte olan hastaların BT ve akciğer grafisi bulgularında nadiren bildirilen bulgu plevral efüzyonlardır. Plevral efüzyonlar sıklıkla hastalık seyrinin geç evrelerinde tanımlanmaktadır (305). Akciğer grafisiyle saptanabilen, akciğer kavitasyonu ve pnömotoraks da COVID-19'un nadir semptomları arasında yer almaktadır. COVID-19 zemininde gerçekleştirilen entübasyon sonrası göğüs duvarının yaygın subkutanöz amfizemi ve pnömomediastinum gelişimi de vaka bildirimlerinde kendisine yer bulmuştur (306).

2.2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi

Toraks bölgesinin BT taraması, farklı açılardan çekilen detaylandırılmış spesifik X-Ray görüntülerinin birleştirilmesi sonucu ortaya çıkan ve akciğerler ile göğüs bölgesindeki anormallikler hakkında bilgi veren görüntüleme yöntemidir (307). Toraks BT, pnömoni ve diğer solunumsal hastalıkların tanısında kullanılan, hızlı, ağrısız, uygulaması kolay ve non-invazif bir yöntemdir. SARS-CoV-2'nin diğer tanı metodlarında da olduğu gibi, akciğerlerin hastalık sürecine dahil olması için, enfeksiyonun başlangıç tarihinin üzerinden belli bir süre geçmesi gerekmektedir. İlişkili bir çalışmanın sonuçlarına göre, semptomların görüldüğü ilk iki gün içerisinde hastaların %56'sının Toraks BT bulguları normal olarak değerlendirilmiştir. COVID-19'un Toraks BT'de görülen akciğer bulguları, semptomlar ortaya çıktıktan sonraki yaklaşık 10. günde maksimum düzeye çıkmaktadır (304). Buzlu cam opasitesi, vasküler ve bronşiyal sınırlarda müphemleşme olmadan akciğer dokusundaki belirgin dansite artışı olarak tanımlanır; ve olasılıkla interstisyel kalınlaşma veya hava boşluklarının kısmi dolumuna bağlı gelişmektedir (308). COVID-19 hastalarında, periferik yerleşimli, tek taraflı veya çift taraflı buzlu cam opasiteleri ile sıklıkla karşılaşmaktadır (309). COVID-19 hastalarına yapılan otopsilerde, bilateral akciğerlerde ödem ve hyalin membran formasyonu olduğu; bunun buzlu cam opasitesilerinin altta yatan nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (310). Buzlu cam opasitesininin altta yatan nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (310). Buzlu cam opasitesine sıklıkla retiküler ve/veya interlobüler septal kalınlaşma, konsolidasyonlar gibi radyolojik belirtiler eşlik etmektedir (311). Buzlu cam opasitesi ile beraber küçük alanlarda konsolidasyonlar olması akciğer dokusunda organize olan pnömoniyi akla getirmektedir (312). Konsolidasyon, patolojik sıvılar, hücreler ve dokuların, alveoler havanın yerini alması anlamına gelir ve pulmoner parankimal dansite artışı ile altta yatan damar ve hava yollarının sınırlarını belirsizleşmesi olarak karşımıza çıkar (308). COVID-19 hastalarında konsolidasyon varlığı, alveollerdeki hücresel fibromiksoid eksudanın karşılığı olabilir. Ek olarak konsolidasyon varlığı, hastalık progresyonun belirteci olarak da kabul görmektedir. Güncel bir çalışma, akciğer tutulumunun, hastalık başlangıcından sonraki 2 hafta içerisinde kademeli olarak konsolidasyonla karşımıza çıkabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde Song ve arkadaşları, konsolidasyon miktarının hastalığın ilerleyen dönemlerinde arttığını, konsolidasyon varlığının, hastaların tedavi yönetimi için alarm veren bir bulgu olduğunu ileri sürmüşlerdir (311). Retiküler patern, interlobüler septa ve intralobüler çizgi gibi interstisyel yapıların kalınlaşması olarak tanımlanmıştır (313). BT görüntülerinde, çok sayıda küçük opasiteler topluluğu olarak

izlenirler. Bu formasyon, interstisyel lenfosit infiltrasyonu sonrası gelişen interlobüler septal kalınlaşma ile ilişkili olabilir (310). Çalışmalara göre, COVID-19 pnömonisinin, buzlu cam dansitesi ve konsolidasyonlardan sonra en sık görülen BT bulgusu interlobüler septal kalınlaşma ile seyreden retiküler paterndir (311, 314). COVID-19 hastalarında süreç uzadıkça, BT bulgusu olarak retiküler patern görülme prevalansı artmaktadır (314). Güncel çalışmalarda, COVID-19 hastalarında kaldırım taşı manzarası görülme prevalansı %5-36 olarak bildirilmiştir (304, 315). Kaldırım taşı manzarası, interlobüler septal kalınlaşma ve altta yatan buzlu cam dansitesinin üzerine süperimpoze olan intralobüler çizgileri içerir. Akciğer hasarına bağlı alveoler ödem ve interstisyel enflamasyon nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (316). Dahası, yaygın buzlu cam dansitesi ve konsolidasyona eşlik eden kaldırım taşı manzarası, COVID-19'un ilerleyici aşamaya geldiğinin işareti olabilir (317). COVID-19 pnömonisinin bir diğer belirtisi olan hava bronkogramı, akciğer parankim dokusu, yani alveoller içindeki havanın rezorbe olması ve/veya hemoraji, eksuda gibi su dansitesindeki oluşumlar ile yer değiştirmesi sonucu, normalde izlenemeyen bronşların görünür hale gelmesidir (311, 318). COVID-19 otopsi gözlemlerinde, akciğer bronşlarına bağlı jelatinöz mukus izlenmiştir. Bu nedenle, BT bulgularında bronşların hava yerine mukusla dolu olduğu anlamı çıkarılmıştır. Dahası, bu işaret sıklıkla belirgin bronşolar dilatasyonla beraber görülmektedir; bu nedenle bronşiolektazi olarak adlandırmak daha doğru olacaktır (319). COVID-19 hastalarında sık görülen kuru öksürüğe, mukusun yüksek viskozitesi ve dilate olmuş bronşiollerin hasarına bağlı olarak balgam motilitesindeki azalmanın yol açtığı tahmin edilmektedir (320). Hava yollarındaki değişiklikler sıklıkla bronşiektazi ve bronşial duvar kalınlaşmasını içermektedir. Bronşiekteazi bazı COVID-19 hastalarında bildirilmiş iken, bronşial duvar kalınlaşması COVID-19 hastaları arasında yaklaşık %10-20 arasında bildirilmiştir (316, 321). Bronşiyal duvarın enflamasyonu ve bronşiyal obstrüksiyon sonrası gelişen bronşiyal duvar hasarı ile fibrozis altta yatan patogeneze olabilir. Li ve arkadaşları 83 COVID-19 hastası üzerine yaptıkları çalışmada, ciddi/kritik hastalarda bronşiyal duvar kalınlaşmasının sıradan hastalara kıyasla belirgin arttığını bildirmişlerdir (315). Plevral kalınlaşma ve plevral efüzyon, COVID-19 hastalarında bildiri yapılmış olan plevral değişikliklerdir (314). 81 COVID-19 hastası üzerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre; hastaların %32'sinde plevral kalınlaşma izlenmiş iken, hastaların %5'inde plevral efüzyon gözlenmiştir (304, 314). Dahası, COVID-19 hastasına yapılan otopsi sonucunda, plevral kalınlaşmanın yaygın yapışıklıklarla seyrettiği bildirilmiştir (319). MERS-

CoV enfeksiyonundaki tecrübeler ve güncel bulgulara dayanarak, COVID-19 hastalarında plevral efüzyon varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülebilir (304). Fibrozis veya fibröz çizgiler, COVID-19 hastalarında BT bulgusu olarak karşımıza çıkan bir diğer bulgudur. Pan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, COVID-19 hastalarının %17'sinde fibröz çizgilenmeler olduğunu bildirmişlerdir (309). Fibrotik lezyonlar, pulmoner kronik enflamasyonların iyileşme döneminde veya hücresel yapıların skar dokusuyla yer değiştirdiği proliferatif hastalıklara bağlı görülebilir. Güncel olarak fibrozis varlığı ve hastalık prognozu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, COVID-19 hastalarında fibrozis varlığının, hastalığı stabilize ettiğini ve iyi prognozla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (309). Lakin, diğer araştırmacılar aksi görüş bildirerek, fibrozis varlığının COVID-19 hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu ve pulmoner interstisyel akciğer hastalığı ile sonuçlanabileceğini öne sürmüşlerdir (317, 322). Halo işareti, etrafı buzlu cam dansitesi ile çevrili olan nodül veya kitleler olarak tanımlanmaktadır (308). Geçmişte, halo işaretinin anjioinvaziv mantar enfeksiyonları veya hipervasküler metastazlarda görülen perilezyonel hemoraji ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (323). Lakin, halo işaretinin altta yatan ana patofizyoloji belirsizliğini korumaktadır. Li ve arkadaşları tarafından yapılan sınırlı çalışmada, 27 yaşındaki kadın COVID-19 hastasında halo bulgusu bildirilmiştir (324). Küçük ölçekli (325-327) ve büyük ölçekli çalışmaların (302) sonuçlarına göre PCR bazlı metodlar sınırlı sensitiviteye sahiptir ve Toraks BT hemen hemen tüm COVID-19 hastalarında anormallikleri gösterebilmektedir. Bu sonuçlar asemptomatik bireyler ile beraber semptomları olup PCR sonucu negatif gelen hastaları da kapsamaktadır. Bu yüzdendir ki BT taramaları RT-PCR ile kıyaslandığında daha yüksek sensitiviteye sahiptir (327-329).. BT taramanın tanıdaki yüksek sensitivite değerini göstermek adına, BT ile RT-PCR'ı kıyaslayan bazı çalışmalar bulunmaktadır. Fang ve arkadaşlarının çalışması, tanı koymada Toraks BT ile RT-PCR'ın sensitivitesini 51 COVID-19 hastası üzerinde kıyaslamıştır(329). Toraks BT, semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 gün içerisinde %98 sensitiviteye sahip olmakla beraber RT-PCR sensitivitesi %71 olarak belirlenmiştir. Çalışma aynı zamanda Toraks BT'nin COVID-19 gibi solunum hastalıklarının erken tanısında kullanılmasını önermekle beraber, RT-PCR testinin referans testi olarak kullanılabileceğini savunmuştur (329). Ai ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada, seri RT-PCR örnekleri ve toraks BT, tanı koymadaki sensitivite açısından kıyaslanmıştır(328). Sonuçlar, %59 hastada pozitif RT-PCR ve %88 hastada pozitif BT

bulguları olduğunu göstermiştir. Negatif PCR sonucu olan hastaların %75'inin BT bulguları COVID-19 açısından anlamlı bulunmuştur. Seri alınan RT-PCR sonuçlarına göre başlangıçtaki negatifliğin pozitif olması için geçmesi gereken süre ise 5.1 ± 1.5 gündür (302, 327). Özellikle asemptomatik hastalar ve RT-PCR sonuçlarındaki yalancı negatiflikleri göz önüne alarak, COVID-19 hastalarında erken tanı ve izolasyonun sağlanması, salgının kontrol altına alınması adına önem arz etmektedir. Bilateral buzlu cam dansitesi ve konsolidasyonların COVID-19 hastalarında sık görülmesinin dışında, BT bulgularının hastalığın farklı aşamalarında çeşitlilik gösterebileceği unutulmamalıdır (320).

2.2.6.3. Ultrason

COVID-19, belirgin ve tipik ultrasonografik bulgulara sebebiyet vermektedir. COVID-19 vakalarında çok sayıda B çizgisi, hem ayrı hem de birleşik formlarda (ışık huzmesi deseni), parlak beyaz akciğer görünümüyle karşımıza çıkabilir. Plevral çizginin düzensizliği, subplevral pulmoner konsolidasyonlar ve zayıf kan akımı özellikle posterior ve inferior alanlarda düzensiz kümeler olarak görülebilir (330). Poggiali ve arkadaşları, ultrason bulguları ile eş zamanlı olarak yapılan BT taramaları arasında güçlü korelasyon bulmuştur. Yaptıkları çalışmada, 12 COVID-19 hastasına hem BT hem de akciğer ultrasonu uygulanmıştır. Tüm hastalarda yaygın B çizgileri izlenmiştir. 3 hastada posterior subplevral konsolidasyon; dört hastada periferik veya bilateral dağınık konsolidasyon bulguları ile organize olmakta olan pnömoni izlenmiştir. BT taramaları tüm hastalardaki akciğer tutulumunu, buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyon değişiklikleri ile doğrulamıştır (331). Volpicelli ve arkadaşları, COVID-19 ile ayırıcı tanıya girebilecek ultrasonografik bulgular olduğunu ileri sürmüştür (332). Düz plevral çizgilerin tekdüze ve yerçekimi bağımlı B çizgileri ile beraber izlenmesi kardiyojenik pulmoner ödemle ilişkilidir. Plevral çizgilerin yaygın anormalliği sıklıkla kronik diffüz interstisyel akciğer fibrozisinde izlenir. İzole geniş lobar konsolidasyonların, efüzyonlu veya efüzyonsuz olarak dinamik hava bronkogramlarıyla izlenmesi ise bakteriyel pnömonilere ve atelektatik konsolidasyonlu geniş plevral efüzyonlara işaret eder (333).

Soldati ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında kullanılmak üzere standardize edilmiş bir akciğer ultrasonografi işlemi ileri sürmüştür (334). 30 hastadan elde edilen 60000 ultrason görüntüsü, uzman heyeti tarafından incelenmiş ve biyomedikal mühendisler ile veriler paylaşılmıştır. Biyomühendis ekibi ise COVID-19 hastalarında kullanılmak üzere akciğer

ultrasonunun kullanıldığı bir derecelendirme sistemi geliştirmişlerdir. Bu sisteme göre, düzenli plevral çizgilenmelerle beraber A çizgilerinin varlığı makul düzeyde havalanmayı düşündürür ve sıfır (0) puan alır. Düzensiz plevral çizgilerle beraber B çizgilerinin varlığı, havalanmada azalma olduğunu düşündürür ve bir (1) puan alır. Plevral çizgideki bozulma ve küçükten büyüğe görülebilen konsolide alanların varlığı ciddi havalanma kaybını düşündürür ve iki (2) puan alır. Taranan bölgede geniş ve yoğun konsolidasyonlar görülmesi ise havalanmada tama yakın bir kayıp olduğunu düşündürür ve üç (3) puan alır. Skorlar akciğerin tarandığı her bölge için ayrı ayrı uygulanabilir. İngiltere’de, Yoğun Bakım Cemiyeti (ICS) ve Acil Tıp Cemiyetinin (SAM) ortaklığıyla, şüpheli veya kanıtlanmış COVID-19 hastalarında ultrason kullanımını için kılavuz oluşturulmuştur (335).

2.2.7. Aşılar

Mevcut durumda virüsle savaşmak için öncelikli yaklaşım aşılardan kullanımıdır. Aşılamada, ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonunu engellemek için etkin bir yaklaşım olarak varlığını sürdürmektedir. Dünya çapında enfeksiyon açısından yüksek risk ve yüksek öncelikli bölgelerde aşılanmanın hız kazanması, virüs varyantlarının çoğalmasını engelleyebilir. Aşıların eşit olmayan dağılımı ise yeni varyantların ortaya çıkmasına neden olabilir. Gelecekte, ortaya çıkan varyantlar piyasadaki aşılarla dirençli veya aşıyla indüklenen immün yanıtı tamamen kaçabilen nitelikte olabilir. Virüsün hızını yavaşlatmak ve COVID-19 pandemisini bitirmek için olası çözüm, enfeksiyon sayısını azaltmak ve insandan insana bulaş zincirlerini kırmaktır. Aşılarla eşit düzeyde ulaşım sağlanması, virüsün yayılımını ve replikasyonunu azaltarak yeni varyantların ortaya çıkma riskini azaltabilir (336). SARS-CoV-2 virüsüne karşı geliştirilen aşılar için spike proteini önemli bir hedef antijendir (337). COVID-19 hastalığına karşı 280’in üzerinde aşı adayı tanımlanmıştır ve günümüzde 100’ün üzerinde aşı adayı klinik olarak uygulanmakta ve/veya geliştirilmektedir. Protein bazlı aşılar tüm aşıların %31’ini oluşturarak en geniş kategoriyi oluşturmaktadır. Diğer aşılar ise, viral vektörler (%21), nükleik asitler (%26), inaktive virüsler (%16), canlı ve etkinliği azaltılmış virüsler (%2) ile virüs benzeri parçacıkları (%5) baz alınarak geliştirilmişlerdir (338).

Protein Bazlı Aşılar

Protein bazlı aşıların üretiminde rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi kullanılır ve viral yüzey proteini (Tam uzunlukta S proteini ve/veya reseptör bağlayıcı alan) üretimini arttırarak farklı konakçı hücrelerinde (Escherichia coli, maya hücreleri, memeli hücreleri) immün sistemin antijenitesinin ortaya çıkarılması hedeflenir (339). Bu teknoloji kullanılarak üretilen hepatit B, influenza, insan papilloma virüsü, meningokok B aşıları piyasada bulunmaktadır. Çok sayıda protein bazlı COVID-19 aşısı, ileri klinik geliştirme aşamasındadır. Novavax ve diğer adıyla NVX-CoV2373 (Nanopartikül bazlı rekombinant pre-S proteini) faz 3 aşamasında olan protein bazlı bir aşıdır ve SARS-CoV-2'ye karşı %96 etkinliğe sahiptir (340). Bazı çalışmalarda, diğer aşılar ile kıyaslanan Novavax aşısının, SARS-CoV-2 virüsüne karşı daha yüksek titrelerde nötralizan antikor yanıtı oluşturduğu bildirilmiştir (341, 342). Rekombinant protein bazlı aşılar diğer aşılarla kıyasla belli avantajlar sunmaktadır. Güvenli ve güçlü bir immün yanıtı kolayca tetiklemenin yanında mRNA aşıları için gereken sıkı depolama ve dağıtım tedbirlerine daha az ihtiyaç duyulmaktadır (343). Protein bazlı aşılar ile ilgili en büyük kısıtlılık, spike proteinin ekspresyonudur ve bu zorluk üretim verimini düşürmektedir. Ek olarak tam uzunlukta olan spike proteininin tetikleyebileceği olumsuz immün reaksiyona dair endişeler bulunmaktadır (344, 345). Reseptör bağlayıcı alan, görece küçük ve kolay çoğaltılabilen bir protein olmakla beraber nötralizan epitoplara yönünden fakirdir. Bu eksiklik, RDB bazlı aşıların tam uzunlukta olan aşılarla kıyasla neden daha zayıf etkiye sahip olduğunu da tasvir etmektedir (346).

Nükleik Asit Bazlı Aşılar

Nükleik asit bazlı aşılar, konak hücreyi kullanarak, genetik bilgiyi protein antijenine çevirmeyi amaçlar. Bu tipteki aşılar, kodlanan antijeni yönlendirebilerek harika bir esneklik sağlar. Nükleik asit bazlı aşılar mRNA ve DNA bazlı aşılar olmak üzere iki sınıfta incelenebilir.

mRNA Aşıları

mRNA aşıları, lipid nanopartikülleri (LNP) ile sarmalanmış RNA molekülü içermektedir. Kas içerisine yapılan enjeksiyonu takiben LNP-mRNA bir taslak olarak işlev görür. Görevi, konak hücrelerine nüfuz ederek tam uzunlukta bir spike protein antijeni ortaya çıkarmaktır. mRNA aşıları, güvenliği, maliyet etkinliği, hücresel ve humoral immün cevabı uyarması gibi avantajlarıyla öne çıkmaktadır (347). Pfizer/BioNTech (BNT162b2) ve Moderna (mRNA-

1273) aşıları, çok sayıda ülkede onay almış olan mRNA aşılarıdır. COVID-19 hastalığını önleme noktasında bu iki aşı sırasıyla %95(BioNTech) ve %94.1(Moderna) etkinliğe sahiptir (348, 349). Bazı çalışmalara göre Moderna aşısı, ciddi COVID-19 hastalığını önlemede %100 etkinliğe sahiptir (350). BioNTech ve Moderna aşıları, hemen hemen tüm bireylerde CD4 T hücre yanıtını güçlü şekilde uyarmıştır (351).

DNA Aşıları

DNA aşısında, benzer şekilde virüsün hedefteki proteinini yapmak üzere genetik kod kişiye verilir. Bu kişinin hücreleri, istenen proteini üretecek RNA'yı yapmak için bu talimatları kullanır. Böylece bağışıklık sistemi uyarılır. Geleneksel yaklaşımlarla kıyaslandığında DNA aşılarının bazı avantajları bulunmaktadır. Bu avantajlara, geniş çaplı immün cevabın tetiklenmesi, termal stabilizasyon, çok sayıda antijen kodunun tek aşıda verilebilmesi, maliyet etkinliği ve bakteriler üzerinde etkin ve geniş çapta üretim örnek gösterilebilir (352). Inovio Farma tarafından geliştirilen INO-4800, Hindistan'da üretilen ZyCov-D, Osaka Üniversitesi'nde üretilen AG0301 aşısı, DNA aşılarına örnek gösterilebilir.

Viral Vektör Bazlı Aşılar

Viral vektör bazlı aşılar, konakçıyı kullanarak antijen üretmek amacıyla genetik olarak modifiye edilmiş virüs(vektör) içerir. Adenovirüs, kızamık virüsü, lentivirüs ve veziküler stomatititis virüsü (VSV) aşı geliştirmeleri için sıklıkla kullanılan vektörlerdir. Viral vektör aşıları, replikan olmayan ve replikan viral vektör aşıları olarak ikiye ayrılır. Adenoviral bazlı vektör aşıları replikan olmayan viral aşı üretiminde sıklıkla kullanılmaktadır. Tipik olarak virüs yapısal genlerinden olan E1 ve E3 delesyonuna sahip oldukları için replikasyon özellikleri yoktur ve bu nedenle yeni virüs partikülleri oluşturamazlar (353). Replikan olmayan vektörler, spike/RBD proteini gibi antijenlerin kodlarını üretmek üzere geliştirilmişlerdir. Bu aşıların en büyük dezavantajlarından birisi konakçıların hali hazırda vektör virüslere karşı immünitesinin olmasıdır. Olası bir immünite durumunda aşının etkinliği azalmaktadır (354). Altta yatan konakçı immünitesini engellemek adına, şempanzelerde görülen adenovirüs (ChAdOx1), Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca şirketleri tarafından kullanılarak COVID-19'a karşı aşı geliştirme çalışmalarında kullanılmıştır (355). Aşılama sonrasında güçlü B hücre aktivasyonu ile IgG1 ve IgG3 alt tip antikorlarının üretiminde artış gözlenmiştir. Dahası, aşı sonrası T hücre

yanıtının güçlü şekilde tetiklendiği ve Interferon-gamma, TNF-alfa, IL-2 sekresyonunda artış olduğu gözlenmiştir (356). AstraZeneca aşısı, Brezilya’da onalanmış ve çok sayıda ülkede acil kullanım için onay almıştır. COVID-19 virüsüne karşı etkinlik oranı ise %76 olarak bildirilmiştir (357). Bir diğer replikan olmayan viral vektör aşısı ise ABD’de de kullanımı olan Johnson & Johnson şirketi tarafından üretilen ve çalışmalarda COVID-19’a karşı etkililiği %72 olarak bildirilmiş olan JNJ-78436735 aşısıdır (358). Rusya’da Gamelaya Araştırma Enstitüsü tarafından üretilen Sputnik V aşısı, altta yatan olası immüniteden kaçınmak adına Ad26 ve Ad5 isimli iki farklı adenovirüs vektörü kullanmaktadır. 2 doz yapılan aşının etkinlik oranı %91,6 olarak bildirilmiştir (359). Replikan viral vektör aşıları çok düşük dozlarda bile konakçı hücrelerde yayılabilir ve konakçı immün yanıtını tetikleyebilir. COVID-19 için klinik araştırmaları devam eden çok sayıda vektör bazlı aşı adayları lentivirüs, veziküler stomatitis virüs (VSV), Newcastle hastalık virüsü (NDV) gibi vektörleri kullanmaktadır (346, 360).

İnaktif Aşılar

İnaktive aşılar, SARS-CoV-2 virüsünün, kimyasal nötralizasyonu (sıklıkla beta-propiolakton kullanılarak) sonucu elde edilen inaktive virüslerin, Vero hücre kültürlerinde çoğaltılması ile elde edilmektedir (361). İnaktive aşılar geleneksel olarak çocuk felci, kuduz ve hepatit A’ya karşı etkinlikleriyle bilinmektedir. Bunun yanında diğer aşılar ile kıyaslandığında antikor titresini bazında umut vadeden sonuçlar görülmüştür (362). Sinovac şirketi tarafından üretilen CoronaVac aşısı, Çin ve ülkemizin de içinde olduğu çok sayıda ülkede acil kullanım için onaylanmıştır. Brezilya’daki araştırmacılar tarafından aşının etkinliği %50,65 olarak bildirilmiştir (346). Hindistan’da Bharat Biotech tarafından geliştirilen COVAXIN inaktif aşısı Hindistan’da acil kullanım onayına sahiptir ve çalışma sonuçlarına göre ılımlı-orta-ciddi COVID-19 hastalığına karşı %78 oranında etkilidir (363). İnaktif virüsler, immün yanıtı sadece SARS-CoV-2’nin S proteinine karşı değil ama bütün bir inaktif virüse karşı tetikleyerek, immün sisteme virüsü tanıtır. Lakin inaktif virüs aşısını üretmek zaman almakta ve üst düzey biyogüvenlik tedbirlerine ihtiyaç duyulmaktadır (346).

Canlı Aşılar

Canlı aşılar, virüsün, sınırlı replikasyon kapasitesine sahip ama halen antiviral immün yanıtı doğal enfeksiyona benzer şekilde tetikleyebilen zayıflatılmış bir versiyonunun meydana

getirilmesi sonucunda üretilir. Bu aşular sıklıkla antikor ve hücre aracılı immün yanıtları tetikler (343, 364). Canlı aşuların önemli bir avantajı, intranasal uygulanarak nazal mukoza hücrelerindeki immün yanıtı tetiklemeleri ve SARS-CoV-2 virüsünün ana giriş ve replikasyon noktası olan üst solunum yolunu korumalarıdır. Mevcut olarak COVI-VAC ve MV-014-212 adında iki canlı aşı adayı bulunmaktadır (41).

2.2.8. Tedavi

Güncel olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkin bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. COVID-19 hastalığının seyrini ve altta yatan patofizyolojileri baz alan farmakolojik tedaviler önerilmiştir. Hastalık seyrinin erken aşamalarında SARS-CoV-2 virüsünün replikasyonunu hedef alabilen antiviral tedaviler (Örn, Remdesivir, Favipiravir) üst düzey etki gösterebilir iken hastalığın ileri aşamalarında, immün-enflamatuvar yanıt geliştiğinde immünsüpresif/anti-enflamatuvar tedaviler (Örn, Deksametazon, Barisitinib) klinik etki görebilmek adına daha faydalı olabilir (41).

Remdesivir

Remdesivir, COVID-19 tedavisi için geliştirilmiş, FDA onaylı geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. Remdesivir, intravenöz bir nükleozit analogudur ve SARS-CoV-2'nin RNA bağımlı RNA polimerazını inhibe ederek etki gösterir (366). Birçok in vitro çalışma, remdesivirin nanomolar konsantrasyonlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkin olduğunu göstermiştir (367, 368). Yapılan primat çalışmalarında remdesivir tedavisi, viral yük ve akciğer hasarını azaltma gibi klinik faydalar göstermiştir (369). Günümüzde çoklu klinik deneyler, COVID-19 hastalarının tedavisinde remdesivirin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek adına gerçekleştirilmektedir. Çok sayıda klinisyen remdesivirin faydalarına kuşkuyla yaklaşmaktadır. Güncel bir meta-analiz çalışmasında, remdesivir alarak hastanede tedavi edilen COVID-19 hastaların mortalitesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (370). 19 Kasım 2020 tarihi itibarıyla DSÖ tarafından COVID-19 hastaları için remdesivir kullanımı önerilmemektedir. Mevcut olarak Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) COVID-19 tedavi algoritmalarında, remdesivirin rutin kullanımı için yeterli veri bulunmamaktadır (371)

Deksametazon

Deksametazon, potent anti-enflamatuvar özellikleri olan bir glukokortikoiddir ve çoklu enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kabul görmektedir. Deksametazon, interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), VEGF, TNF, prostaglandinler ve interferon-gamma gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Bahsi geçen sitokinlerdeki artış, COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkilidir. Deksametazon, yaptığı inhibisyonların yanında interlökin-10 (IL-10) ve lipokortin-1 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna yol açar (372). Glukokortikoidler, immünsüpresif ve antienflamatuvar etkilerine bağlı olarak, SARS, MERS, ciddi influenza ve akut respiratuvar distress sendromunda (ARDS) olduğu gibi COVID-19 ilişkili semptomların tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır (373, 374). Hastanede tedavi gören COVID-19 hastaları için etkin tedavileri araştıran çok merkezli RECOVERY çalışmasında, oksijen ve/veya mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda, deksametazonun 28 gün içerisindeki mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (375). 7 randomize çalışmayı kapsayan prospektif meta-analiz çalışmasında, plasebo veya rutin tedavi alan hastalara kıyasla kortikosteroid alan hastaların 28 günlük mortalite oranlarının azaldığı bildirilmiştir (376). Mevcut veriler baz alındığında, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tedavi algoritması, oksijen ve/veya mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda günlük 6 mg deksametazon kullanımını 10 gün veya taburculuk dönemine kadar önermektedir (371).

Favipiravir

Favipiravir, RNA virüslerine karşı etkili olan geniş spektrumlu bir oral antiviraldir (377, 378). Favipiravir, viral RNA polimerazın seçici ve potent bir inhibitörüdür (379). Başta Ebola ve İnfluenza A olmak üzere, Batı Nil virüsü, Sarıhumma virüsü, Lassa virüsü gibi enfeksiyon etkenlerine karşı etkinliği, çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş olan bir antiviral ajandır. Oral yolla kullanıldığı zaman %95 oranında biyoyararlanıma sahiptir. Uygulanan ilk doz sonrası kandaki konsantrasyonu 2. saatte maksimum düzeye ulaşmaktadır. Plazmadaki yarı ömrü 2 ila 5.5 saat arasında değişmektedir. Eliminasyon sürecinde aldehit oksidaz ve ksantin oksidaz enzimleri görev alır. İnaktif metabolitlerinden olan hidroksile formu ise böbrek yoluyla atılmaktadır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının favipiravirin kan konsantrasyonları üzerinde etkisi olabileceğine dair bazı kanıtlar olsa da doz ayarlama açısından herhangi bir öneri

bulunmamaktadır (380). Wang ve arkadaşları, favipiravirin Vero hücre kültürü içerisinde yer alan SARS-CoV-2 virüsünü inhibe ettiğini bildirmişlerdir (368). SARS CoV-2 için gerekli olan favipiravir EC50 değeri ise 61,88 µmol/L olarak bildirilmiştir. İnfluenza tedavisi için Japonya’da onaylan doz tablosu, ilk gün 1600 mg yükleme, daha sonraki günlerde ise tedavinin sonlandığı 5. güne kadar 1200 mg/gün idame şeklindedir (379). Yapılan bir çalışmada, Kritik COVID-19 hastalarında nazogastrik ile verilen 1600 mg yükleme ve sonraki günlerde yapılan 1200 mg/gün idame uygulamasının sağlıklı bireylere kıyasla kanda daha düşük düzeyde favipiravir gözlenmesiyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Belirsizliklere rağmen, birçok çalışmada favipiravir dozu ilk gün 12 saatte bir 1600 mg yüklemeyi takiben diğer günlerde 12 saatte bir 600 mg idame veya ilk gün 12 saatte bir 1800 mg yüklemenin ardından 12 saatte bir 800 mg idame olarak önerilmektedir. Favipiravir, COVID-19 tedavisi için Türkiye, Çin, Hindistan, Japonya ve Rusya’da onay almıştır (381). Güncel bir çalışma ise, ılımlı ve orta klinikle seyreden COVID-19 hastalarında favipiravir tedavisinin viral klerens zamanını (4-11 gün) kısalttığını ve BT bulgularında iyileşme oranını arttırdığını göstermiştir (382). Dahası, dokuz klinik çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, favipiravir kullanan grupta, kontrol grubuna kıyasla viral klerens oranında artış, oksijen, YBÜ ihtiyacında ve mortalitede ise azalma olduğu bildirilmiştir (383). Yamamura ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada favipiravir tedavisine ek olarak steroid ve heparinden oluşan kombine bir tedavinin COVID-19 enfeksiyonundaki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara ilk gün 3600 mg Favipiravir verilirken, 14. güne kadar 1600 mg/gün verilmiştir. Ek olarak metilprednizolon ve düşük moleküler ağırlıklı heparin uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarında, mekanik ventilasyon uygulanan COVID-19 hastalarındaki enflamatuvar yanıtların favipiravir ile kısmen kontrol altına alınabildiği ancak solunum fonksiyonları da dahil olmak üzere tam bir düzelme sağlamadığı bildirilmiştir. Favipiravir uygulanan hastalarda enflamasyon ve sitokin fırtınasının sürdüğü, bu komplikasyonların ise steroid ile kontrol edilebildiği ifade edilmiştir.

Tromboprofilaktik Ajanlar

Venöz tromboembolizm (VTE) ve pulmoner emboli, ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili; önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır ve bildirilen insidans oranları %25-27 arasında değişmektedir (384). Anormal hiperkoagülabilité belirteç düzeyleri ve standart DVT değerlendirme skalaları kullanılarak belirlenen zayıf sonuçlar, kötü prognoz ile ilişkilidir (385).

Tedavi ve profilaksi için tercih edilen ajan düşük moleküler ağırlıklı heparindir (DMAH). Aktif kanama, trombosit sayısının $25 \times 10^9/L$ 'den düşük ve fibrinogen düzeyinin 0.5 g/L 'den düşük olduğu zamanlarda kullanımından kaçınılmalıdır. Kreatinin klerensinin 30 mL/dk 'dan düşük olduğu hastalarda anfraksiyone heparin veya doz azaltımı yapılmış DMAH uygulanabilir. Eğer heparin ile indükleniş trombositopeni öyküsü var ise fondaparinux tercih edilecek ajandır (386, 387). Bazı çalışmalarda, D-dimer düzeyi normalin en az 6 kat üzerinde olan ciddi SARS-CoV-2 hastalarına uygulanan DMAH veya heparin trombofilaksisinin azalmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (227, 386).

Bronkodilatörler

Wheezing, COVID-19'un yaygın semptomları arasında bildirilmemektedir. Bronkodilatörlerin standart tedavide yeri olmamakla beraber; yalnızca endike olduğu zamanlarda kullanımı önerilmektedir (388). Nebülizatörler, aerosolizasyon artışı ile SARS-CoV-2 yayılımını arttırmaktadır ve kullanımından kaçınılmalıdır (389). KOAH alevlenmesi veya astım atağı ile bronkospazm izlenen şüpheli veya kesin COVID-19 hastalarında, bronkodilatör tedavisi nebülizatör yerine hava haznesi olan ölçülü doz inhalerleri kullanılarak verilmelidir (390). Eğer nebülizatörlü tedavi kullanılacaksa, hastaların havalandırılabilen izole bir odada olması; sağlık çalışanlarının ise uygun KKE'yi kullanması gerekmektedir. Güncel kılavuzlara göre, YBÜ hastalarında aerosolizasyona neden olan prosedürlerin negatif basınçlı odalarda uygulanması ve sağlık çalışanlarının N95-FFP2 maskeleri takması önerilmektedir (391).

Opaganib

Opaganib, COVID-19 hastalarının tedavisi için yeni geliştirilmiş olan ve oral yolla kullanılabilen sfingozin kinaz-2 seçici inhibitörüdür. Opaganib, in vitro insan akciğer dokusu modellerinde, SARS-CoV-2'nin viral replikasyonunu tamamen inhibe ederek güçlü antiviral etki göstermiştir (371).

Tocilizumab

Tocilizumab, romatolojik hastalıklar, büyük hücreli arterit, Castleman Hastalığının, sitokin salınım sendromu tedavilerinde kullanılan, FDA onaylı, anti-IL-6 reseptör monoklonal antikordur (392, 393). Tocilizumab'ın COVID-19 tedavisindeki yerini araştıran çalışmalar 28 günlük mortalite ile ilgili karışık sonuçlar vermiştir. 6 çalışma herhangi bir fayda olmadığını

bildirmişken, REMAP-CAP çalışması, solunum ve kardiyovasküler desteğe ihtiyaç duyan ciddi COVID-19 hastalarının sağ kalımında iyileşme olduğunu bildirmiştir (394, 395). Güncel verilere bağlı olarak, COVID-19'a ikincil solunumu dekompanse olan hastalarda FDA, tocilizumab kullanımını (8 mg/kg IV tek doz) deksametazon (Günlük 6 mg, 10 gün boyunca) kombinasyonu ile önermektedir (371).

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda da kullanımı onaylanmış olan antimalaryal ilaçlardır (396). Mekanizmalar henüz tam anlaşılmamakla beraber, iki ilacın da hücre içi pH'yı arttırarak endozomlar, lizozomlar gibi organeller üzerinde inhibitör etkileri ile viral replikasyonu engellediğine inanılmaktadır (397). İn vitro çalışmalar, klorokin ve hidroksiklorokin SARS-CoV-2 replikasyonu üzerinde inhibitör etkilere sahip olduğunu göstermiştir (398). Lakin, hamster ve primat çalışmalarında SARS-CoV-2'ye karşı in vitroda sağlanan etki tekrarlamamıştır (399). Dahası, klorokin ve hidroksiklorokin COVID-19 tedavisindeki güvenlik ve etkinliği üzerine yapılan çoklu klinik çalışmalarda, viral klerens, hastalık progresyonu ve 28 günlük mortalite üzerinde belirgin fark yaratmadıkları bildirilmiştir (400, 401). Klinik deneylere dayanan fayda eksikliği ve potansiyel toksisite nedeniyle FDA, hastanede tedavi gören COVID-19 hastalarında klorokin ve hidroksiklorokin kullanımını önermemektedir (371).

Baricitinib

Baricitinib, romatoid artrit tedavisinde FDA tarafından onaylanmış, oral kullanılabilen Janus Kinaz (JAK) inhibitörüdür. Baricitinib, JAK1 ve JAK2 seçici inhibitörüdür ve IL-6 ve interferon-gamma gibi COVID-19 enflamasyonunda da rolü olan JAK1/2 bağımlı sitokinleri inhibe ederek etki gösterir (402). COVID-19 hastalarının viral yükünü, enflamatuvar belirteçlerini ve IL-6 düzeyini hızla azaltması, baricitinibin anti-enflamatuvar ve antiviral etkileri olarak bildirilmiştir (403). Bir çalışmaya göre, hastanede oksijen ve/veya mekanik ventilatörle tedavi gören COVID-19 hastalarında, baricitinib ve remdesivir kombinasyonu, remdesivirin tek başına kullanılmasına kıyasla iyileşme süresini kısaltmakta, mortalite oranı üzerinde ise fark yaratmamaktadır (404). Baricitinib ve deksametazon, COVID-19 nedeniyle

hastanede tedavi gören bireylerde enflamasyonu azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiş iki tedavi seçeneğidir.

SARS-CoV-2 Monoklonal Antikorları

SARS-CoV-2'nin spike proteinini hedef alan monoklonal antikorların çoğu henüz geliştirme aşamasındadır (405). Regeneron Pharmaceuticals tarafından geliştirilen REGEN-COV (Casirivimab ile Imdevimab), Eli Lilly tarafından geliştirilen Bamlanivimab ve Etesevimab, GlaxoSmithKline tarafından geliştirilen Sotrovimab, ayaktan tedavi edilen, hafif-orta klinikle seyreden COVID-19 hastaları için FDA tarafından acil kullanım onayı verilmiş monoklonal antikorlardır. Casirivimab ve Imdevimab adında iki farklı monoklonal antikor içeren REGEN-COV kompleksi, SARS-CoV-2'nin spike proteinin reseptör bağlayıcı alanındaki epitoplara bağlanmaktadır. Randomize, çift körlü, Faz 2 klinik çalışma sonuçlarına göre, REGEN-COV alan bireylerde, plasebo alan bireylere kıyasla 28 günlük süre içerisinde virüs miktarında belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (371). Bamlanivimab, SARS-CoV-2'nin S proteinin reseptör bağlayıcı alanını hedef alan bir diğer nötralizan monoklonal antikordur. Etesevimab ise S proteinini reseptör bağlayıcı alanındaki farklı bir epitopa bağlanan monoklonal antikordur. COVID-19 hastaları üzerinde yapılan BLAZE-1 çalışmasının faz 2/3 aşamalarının ilk sonuçları, Bamlanivimab ve Etesevimab kombinasyonunun, plaseboya kıyasla SARS-CoV-2'nin viral yükünü 11. günde belirgin azalttığını göstermiştir (406). Sotrovimab, tek doz uygulanan, SARS-CoV-2'nin spike proteini hedef alarak virüsün bağlanması ve insan hücrelerine girişini engelleyen monoklonal antikordur. 3. fazında olan COMET-ICE çalışmasının ilk sonuçlarına göre sotrovimab tedavisi alan hafif-ılımlı COVID-19 hastalarında, plaseboya kıyasla hastane yatışı ihtiyacı veya mortalitede %85 azalma görülmüştür (371).

Konvalesan Plazma Tedavisi

Konvalesan plazma tedavisi (CPT), yüksek antikor titresi içeren plazmayı kullanarak, enfeksiyöz hastalıkları tedavi etmeyi amaçlayan pasif immünizasyon yöntemidir. CPT, Arjantin hemorajik ateşi tedavisinde standart olarak kullanılan bir yöntemdir (407). Ek olarak, çoklu randomize olmayan çalışmalarda SARS, MERS, H1N1 influenza ve Ebola'ya karşı etkinlik sağlanmıştır (408). SARS-CoV-2 tedavisindeki etkin tedavi stratejisinin eksikliğine bağlı olarak CTP, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için temel yollardan birisi olabilir. Hastanede

tedavi gören COVID-19 hastaları üzerinde yapılan çoklu randomize çalışmalarda, konvalesan plazma tedavisinin, mortalite oranını değiştirmediği bildirilmiştir (408, 409). FDA, yüksek titreli konvalesan plazma tedavisini, hastanede tedavi gören erken aşama COVID-19 hastalarında kullanmak üzere sınırlandırmıştır (371).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bilimsel araştırmamız için, araştırma öncesinde T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu'na bildirim yapıldı ve 06.07.2020 tarihinde komisyon onayı alındı. Bakanlık onayı sonrasında bu araştırma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Proje numarası KA20/454 nolu olan etik kurul onay belgesi Ek 1'de sunulmuştur.

3.1. Araştırmanın yeri, zamanı, türü

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 11 Mart 2020 ile 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran ve gelişinde T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Olası/Kesin Vaka Algoritması'na (93) göre COVID-19 şüpheli olarak değerlendirilmiş olan erişkin hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait veriler, gerekli istatistiksel analizler gerçekleştirilmek üzere oluşturulan veri tabanına (Excel ve SPSS) kaydedildi. Kayıt işlemi hasta dosyaları ve Nucleus hastane içi bilgi yönetim sisteminde yer alan veriler ile gerçekleştirildi ve yapılan kontroller ile doğrulandı. Veri tabanında yer alan değişkenler ve açıklamaları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastalara ait kayıt edilen ve istatistiksel analizlere dahil edilen değişkenler ve açıklamaları

Veri Türü	Açıklama
Yaş	Yıl
Cinsiyet	Kadın/ Erkek
Başvuru şikâyeti	Yok/ Yüksek ateş/ Öksürük/ Yorgunluk/ Nefes darlığı/ Göğüs ağrısı/ Miyalji/ İshal/ Boğaz ağrısı/ Baş ağrısı/ Tat ve koku kaybı/ Cilt döküntüsü/ Karın ağrısı/ Bulantı-kusma
Covid-19 temas öyküsü	Var/ Yok
Sigara öyküsü	Aktif içen/ eski içici/ hiç içmemiş
Komorbid hastalık durumu	Yok/ Hipertansiyon/ Diabetes mellitus/ Koroner arter hastalığı/ Konjestif kalp yetmezliği/ KOAH/ Kronik böbrek yetmezliği/ Kanser/ Organ nakli/ Diğer
Vücut Sıcaklığı (ateş)	°C

Solunum sayısı	Soluk/dk
(Oda havasında) oksijen saturasyonu	%
Nabız	Atım/dk
Kan basıncı	mmHg
Sistolik kan basıncı	mmHg
Sigara öyküsü	Aktif içen/ eski içici/ hiç içmemiş
Komorbid hastalık durumu	Yok/ Hipertansiyon/ Diabetes mellitus/ Koroner arter hastalığı/ Konjestif kalp yetmezliği/ KOAH/ Kronik böbrek yetmezliği/ Kanser/ Organ nakli/ Diğer
Hemoglobin	g/dL
Platelet	bin/mcl
Platelet/lenfosit oranı	mcl
Lökosit	bin/mcl
Nötrofil	bin/mcl
Lenfosit	bin/mcl
Glukoz	mg/dL
Sodyum	mmol/L
Potasyum	mmol/L
Kreatin	mg/dL
BUN	mg/dL
GFR	ml/dk/1.73m ²
AST	U/L
ALT	U/L
Total bilirubin	mg/dL
Direkt bilirubin	mg/dL
LDH	U/L
CK	U/L
Kütle-CK-MB	ug/L
Hs-Trop-I	ng/L
CRP	mg/L
D-Dimer	mg/L
Laktat	mmol/L
pH	
RT- PCR test sonucu	Pozitif/ Negatif
Acil Bilgisayarlı Tomografi sonucu	İnfiltrasyon var/ İnfiltrasyon yok

Hasta sonuç	Exitus/ Servis yatışı/ YBÜ yatışı/ Taburcu
ALT; Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; CRP: C-Reaktif Protein; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; LDH: Laktat dehidrogenaz; RT-PCR: Ters Transkripsiyon- Polimeraz Zincir Reaksiyonu; YBÜ: yoğun bakım ünitesi Temas öyküsü: şüpheli veya kesin Covid-19 tanılı bireylerle yakın (<2metre) temas olarak belirlendi.	

Dahil Edilme Kriterleri;

- 18 yaş ve üzerindeki hastalar
- Acil servise başvuru anında COVID-19 ön tanısı ile değerlendirmeye alınanlar,
- Acil servis başvurusunda RT-PCR testi uygulananlar

Araştırmadan Dışlama Kriterleri;

- Dahil edilme kriterlerinden bir veya daha fazlasını sağlamayan,
- Doğrulanmış gebeliği olan,
- Covid-19 şüphesi dışında değerlendirilen (ör. travma hastaları, hali hazırda covid-19 kesin tanısı bulunan, başka kurumlardan farklı gerekçelerle kurumumuza nakil edilmiş olan) ancak insidental olarak Covid-19 tanısı almış olan,
- Hastane içi bilgi yönetim sisteminde verileri eksik olan/verilerine ulaşılamayan hastalar araştırmamızdan dışlanmıştır.

3.2. Araştırma evren ve örnekleme

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 11 Mart 2020 ile 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran 8.386 hastadan, COVID-19 ön tanısıyla değerlendirmeye alınan 1868 hastanın verileri, hastane bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak incelendi. Bilgilerine ulaşılamayan/verileri eksik bulunan hastalar hazırlanan veri formuna kaydedilerek çalışma dışı bırakıldı. 1035 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra kalan 833 hasta, araştırmamızın örneklem grubunu oluşturdu.

3.3. Araştırmanın yapılacağı yer ve özellikleri

Çalışma, 3. Basamak bir üniversite hastanesi olan Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisi'nde yürütüldü. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisi'nde; 112 ambulans kabulü yapan 2 yatak kapasiteli 1 adet kırmızı alan odası ve yine 2 yatak kapasiteli 1 adet travma odası bulunmaktadır. Her iki odada da yatak başına birer adet monitör, oksijen sistemi, mekanik ventilatör için bağlantı jakı, ilaç ve tedavi arabaları bulunmaktadır. Ayaktan başvuran tüm hastaların değerlendirildiği 1 adet ilk muayene odası ve 3 adet 2'şer yatak kapasiteli muayene ve tedavi odaları olup, 8 yatak kapasiteli bir adet ortak müşahede alanı bulunmaktadır ve tüm odalar ve alanlarda her türlü takip ve tedavinin yapılabileceği imkanlar mevcuttur. Kırmızı alana hasta kabulü 112 ambulansı aracılığı ile yapılabildiği gibi, ayaktan başvuran hastaların triyaj değerlendirmesi ve ilgili hekim muayenesi sonrasında gerek görülmesi halinde tanı ve tedavi süreci kırmızı alana devredilebilmektedir.

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Türkiye'de COVID-19 vakaları görülmeye başlandığı andan itibaren COVID-19 tanı ve tedavisini yürüten bir merkez olmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 14500235-403.99/ sayılı ve "Pandemi Hastaneleri" konulu yazısı uyarınca 'Pandemi Hastanesi' olarak kabul edilmiştir (336). Hastane bünyesinde COVID-19 şüpheli hastaların başvurusu için 'COVID-19 Polikliniği'nin açılmasının yanı sıra, özellikle solunum sistemine dair bulguları olan hastaların muayene ve takip-tedavileri Acil Tıp Kliniği tarafından yürütülmüştür. Bu nedenle acil servis alanında COVID-19 bulaş önlemleri kapsamında çeşitli düzenlemelere gidilmiş, COVID-19 şüphesiyle acil servise kabulü yapılan hastaların tanı-tedavi-izlem süreçleri, oluşturulan izole hasta takip odalarında gerçekleştirilmiştir. Pandemi Hastanesi olarak kabul edilmesiyle birlikte Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Olası/Kesin Vaka Algoritması baz alınarak acil serviste 65 değerlendirilen ve şüpheli/kesin olgu olarak belirlenen hastalar için eğer yatış endikasyonu mevcut ise takip ve tedavilerinin devamının sağlanacağı bir adet minimum 6-maksimum 14 yatak kapasitesine ulaşan COVID-19 Servisi ve bir adet COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) kurulmuştur. COVID-19 Servisi bünyesinde takibi yapılmakta olan her hasta şüpheli/kesin vaka olup olmadığına bakılmaksızın izole tekli odalarda hospitalize edilirken, COVID-19 YBÜ'nde takip edilmekte olan vakalar ise 6 yatak kapasiteli arena alanında ve birer yatak kapasiteli 3 adet izole YBÜ odalarında izlenmiştir. COVID-19 hastaları

için hizmet veren tüm alanlarda gerekli takip-tedavi ekipmanlarının yeterliliği, personel donanımı, bulaş riski ve korunma eğitimi gibi konularla ilgili başta T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Kılavuzu olmak üzere ilgili departmanların yönergeleri ve hastanemizin kendi oluşturduğu protokoller ışığında pandemi ile mücadeleye devam edilmektedir.

3.4. Hastaların şüpheli/olası Covid-19 olarak değerlendirilmesi

Acil Servis Başvurusunda hastaların olası/şüpheli Covid-19 olarak belirlenmesinde T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi Olası Vaka Tanımları dikkate alınmıştır (93).

Bu rehberde dört durum varlığında hastaların olası vaka olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu değerlendirmeye göre olası/şüpheli Covid-19 olarak değerlendirilen hastalar;

1- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az birinin var olduğu ve klinik tablonun başka bir neden veya hastalık ile açıklanamadığı ve semptomların başlanmasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü bulunan hastalar;

2- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az birinin varlığı ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış Covid-19 vakası ile yakın temas eden hastalar;

3- Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) bulunan ve hastanede yatış gerektiren (SARI)* ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamadığı hastalar;

4- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamadığı hastalardır.

3.5. Covid-19 Tanı durumunun değerlendirilmesi

Hastalar son tanılarına göre kesin Covid-19 tanısı, yüksek olası Covid-19 tanısı, belirsiz tanı ve Covid-19 dışında herhangi bir tanı alanlar olarak gruplandırılmıştır. Covid-19 tanı statüsünü

belirlemede T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Kesin Tanı Algoritması'nda yönlendirmeler kullanılmıştır (93). Bu algoritma sistemine göre ilk veya tekrarlanan PCR test sonucu pozitif olarak değerlendirilen hastalar kesin Covid-19 olarak değerlendirilmiştir. İlk ve tekrarlanan PCR test sonuçları negatif olarak değerlendirilen hastalar ise non-COVID grubunu oluşturmuştur.

3.6. Teknik

Toraks BT görüntülemesi yapılan hastalarda cihaz aracılıklı olası bulaş riskini en aza indirmek amacıyla uygun önlemler alınmış ve COVID-19 şüphesiyle değerlendirmeye alınan hastaların BT görüntülemeleri, Radyoloji departmanında yer alan 32 dedektörlü Siemens SOMATOM go.All markalı BT cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar sırt üstü yatar pozisyonda, kolları kaldırılmış olarak görüntülemeye tabii tutulmuşlardır. Tüm akciğer hacmini içeren görüntülerin elde edilebilmesi amaçlı uygulayabilir hastalara nefeslerini tutmaları talimatıyla çekim yapılmıştır. Yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için, tüm kesitler 3 mm'lik bir dilim kalınlığında taranmıştır. Ateş, triyaj sırasında ilk değerlendirmede başvuran her hastada, hastanın alın bölgesine temassız ateş ölçer cihazı 5-15 cm mesafede iken yapılan vücut sıcaklığı ölçümü veya dış kulak yolundan timpanik termometre ile yapılan vücut sıcaklığı ölçüm değerleri baz alınarak tanımlandı. Bu bağlamda temassız ateş ölçer cihazı ile kaydedilen vücut sıcaklığı $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ise düşük, $36-37,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ ise normal, $>37,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ ise yüksek olarak; doğrulama için yapılan timpanik ateş ölçümü $<36,5$ ise düşük, $36,5-37,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ise normal, $>37,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ise yüksek olarak kaydedildi. Kaydedilen dakika nabız ölçümleri 60-100 atım/dk ise normal, <60 atım/dk ise bradikardi, >100 atım/dk ise taşikardi olarak kabul edildi. Dakika solunum sayıları açısından yapılan değerlendirmede 12-20 soluk/dk normal, <12 soluk/dk bradipne, >20 soluk/dk ise takipne olarak kaydedildi. Kan basıncı ölçümleri sistolik ve diyastolik kan basınçları olarak ayrı ayrı kaydedildi. Sistolik kan basınçlarının ≤ 90 mmHg olması durumu hipotansiyon olarak tanımlanırken, hipertansiyon için cut-off değer 140/90 mmHg olarak belirlendi. Pulse oksimetre ile non-invaziv olarak ölçümü yapılan periferik oksijen saturasyonunun <94 olması düşük olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış ya da şüpheli kişilerle 1 metreden yakın 15 dakikadan uzun süre temas ya da şüpheli/olası/doğrulanmış COVID-19 hastalarının eşyaları ile temas var ise, maruziyet geçmişi olduğu yönünde kayıt alındı. Hastaların semptomlarının

başlangıcından acil servise başvuru anlarına kadar geçen süreler, hastanede yatış süreleri ve mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulan süreler gün formatında kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda incelenen laboratuvar parametreleri; hemoglobin, trombosit sayısı, trombosit/lenfosit oranı, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayımları, CRP, d-dimer, LDH, CK, CK-MB, hs-troponin-I, sodyum, potasyum, AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin, glukoz, kreatinin, BUN, GFR ve venöz kan gazı analizinde bakılan laktat, pH, HCO₃ ve PCO₂ olarak belirlendi. RT-PCR testi için DIAGNOVITAL® DIAGNO5plex NS SARS- CoV-2 RT-PCR kit (RTA a1 Life Sciences)'leri kullanılmıştır. Test için kullanılmak üzere sürüntü alma işlemi, nazal ve oral yoldan giriş yapmak suretiyle nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü alındıktan sonra aynı swab (sürüntü çubuğu) ile nazal yoldan girilerek derin örnekleme yapılarak gerçekleştirilmiştir. Örnek alındıktan sonra taşıma besiyerine ekilerek teste kadar sabit sıcaklıklı bir dondurucuda -25°C ile -15°C arasında saklanmıştır. Test işlemi, test kitine ait yönergede belirtilen protokole uygun olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Sonuçların yorumlanmasında reaksiyon tamamlandığında floresan okuma alınan kanallardan elde edilen amplifikasyon eğrileri incelenmiş, sigmoid olmayan eğriler negatif olarak değerlendirilmiştir. Eğri sigmoidal ve Ct ≤38 ise sonuç pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. PLR, CRP, D-DİMER değerlerinin Tanısal performansı ROC Eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. En iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak hesaplandı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak p<0,05 kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta popülasyonu ile ilgili genel özellikler

Tablo 2. Hastaların özellikleri

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
Yaş (yıl)	50,50±21,72 47 (18-97)	
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	426	51,1
Erkek	407	48,9
Sigara		
Aktif içici	196	23,5
Ex içici	85	10,2
İçmemiş	552	66,3

Çalışmaya, acil servise Covid şüphesi ile başvuran ve PCR testi yapılan 833 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 50,50±21,72 yıl olup minimum hasta yaşı 18 maksimum 97 idi. Hastaların %51,1'inin kadın, %48,9'u erkek hasta olduğu, %23,5'inin aktif sigara içicisi, %10,2' sinin bırakmış ve %66,3'ünün hiç sigara kullanmamış olduğu saptandı.

Tablo 3. Hastaların şikayet dağılımları

Şikayetlerin Varlığı	n (833)	%
Ateş	312	37,5
Öksürük	243	29,2
Yorgunluk	229	27,5
Nefes darlığı	202	24,2
Göğüs ağrısı	62	7,4
Miyalji	167	20
İshal	99	11,9
Boğaz ağrısı	129	15,5
Baş ağrısı	60	7,2
Tat koku kaybı	21	2,5
Karın ağrısı	43	5,2
Bulantı kusma	104	12,5

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde; Hastalarda ateş şikayeti olma oranı %37,5, öksürük şikayeti oranı %29,2, yorgunluk/halsizlik şikayeti oranı %27,5, nefes darlığı şikayeti oranı %24,2, göğüs ağrısı şikayeti oranı %7,4, miyalji şikayeti oranı %20, ishal şikayeti oranı %11,9, boğaz ağrısı şikayeti oranı %15,5, baş ağrısı şikayeti oranı %7,2, tat/koku kaybı şikayeti oranı %2,5, karın ağrısı şikayeti oranı %5,2, bulantı kusma şikayeti oranı %12,5 idi.

Tablo 4. Hastaların vital bulguları

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
GKS	14,66±1,70	15 (3-15)
Ateş	37,01±0,83	36.9 (33-39,5)
Solunum sayısı	16,88±3,96	16 (10-35)
Saturasyon	94,83±7,27	97 (40-100)
Nabız	86,92±17,68	84 (45-190)
Sistolik kan basıncı	126,85±20,17	126 (55-245)
Diastolik kan basıncı	73,61±12,30	74 (26-140)

Tablo 5. Hastaların komorbidite özellikleri

	n (833)	%
Komorbidite Varlığı	443	53,2
Hipertansiyon (HT)	257	30,9
Diabetes Mellitus (DM)	128	15,4
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	122	14,6
Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)	42	5,0
KOAH	74	8,9
Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	49	5,9
Malignite	66	7,9
Transplantasyon	17	2,0
Atriyal Fibrilasyon (AF)	148	17,8
Hiperlipidemi (HL)	11	1,3
COVID Temas Öyküsü	199	23,9

Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde; HT oranı %30,9, AF oranı %17,8, DM oranı %15,4, KAH oranı %14,6, KKY oranı %5,0, KOAH oranı %8,9, KBY %7,9, malignite oranı ise %7,9 olarak kaydedildi. Hastaların %23,9'unun COVID temas öyküsü bulunmaktaydı.

Tablo 6. Hastaların laboratuvar değerlerinin dağılımları

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
Hemoglobin	13,80±2,21	14 (5,4-19,2)
Platelet	220,63±77,57	216 (11-719)
Platelet/Lenfosit oranı (PLR)	159,01±125,03	124,8 (4,3-2081,8)
Lokosit	9,33±5,25	8,18 (0,33-54,8)
Nötrofil	6,74±5,59	5,37 (0,01-81,51)
Lenfosit	1,84±1,13	1,69 (0,11-13,44)
CRP	40,80±64,70	9,4 (0,2-336)
D-DİMER	1,75±4,27	0,48 (0,19-35,2)
LDH	292,77±395,3	207 (62-7946)
CK	163,13±350,35	84 (0-5855)
CK-MB	3,08±12,23	0,9 (0-224,9)
Hs-TROP-I	350,17±4697,76	2 (0-118376)
Sodyum	137,27±4,74	138 (109-177)
Potasyum	4,29±0,61	4,2 (0,4-7,3)
AST	27,21±40,77	18 (6-636)
ALT	26,32±39,05	17 (0-589)
Total Bil.	0,80±0,84	0,6 (0-18,2)
Direk Bil.	0,35±0,56	0,3 (0-13)
Glukoz	118,72±61,76	100 (22-800)
CRE	1,34±1,44	0,9 (0,5-11,7)
BUN	20,59±18,16	14 (1-124)
GFR	80,39±32,13	88 (3-143)
Laktat	1,86±1,45	1,6 (0,3-13,8)
pH	7,39±0,77	7,4 (6,8-7,6)
HCO3	24,38±4,31	25,7 (4,6-55,7)
PCO2	40,59±7,95	40,1 (20,1-106)

Tablo 7. Hastaların PCR ve BT test sonuçlarının dağılımları

	n	%
PCR 1 (n=833)		
Pozitif	167	20,0
Negatif	666	80,0
PCR 2 (n=322)		
Pozitif	49	15,2
Negatif	273	84,8
PCR 3 (n=116)		
Pozitif	14	12,1
Negatif	102	87,9
PCR		
Covid	192	23
Non Covid	641	77
BT 1 (n=698)		
İnfiltrasyon Var	347	49,7
İnfiltrasyon Yok	351	50,3
BT 2 (n=32)		
İnfiltrasyon Var	23	71,9
İnfiltrasyon Yok	9	28,1

Hasta popülasyonumuzda birinci PCR testi yapılan hastaların %20'sinde, ikinci PCR yapılan hastaların %15,2'sinde ve üçüncü PCR yapılan hastaların ise %12,1'inde pozitiflik saptandı. Yapılan tüm PCR testleri sonucunda herhangi birinde pozitiflik bulunan hastaların oranı % 23 olarak belirlendi. İlk BT görüntülemesi yapılan 698 hastanın %49,7'sinde infiltrasyon bulgusu saptanırken, ikinci kez BT yapılan 32 hastanın %71,9'unda infiltrasyon bulgusu saptandı.

Tablo 8. Hastaların taburculuk-son durum, Oksijen (O₂) desteği, non invaziv mekanik ventilatör desteği (NIMV), yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) desteği ve invaziv mekanik ventilatör desteği dağılımları

	n	%
Hastanın ilk 24 saati		
Ölüm	8	1,0
YBÜ yatışı	109	13
Servis yatışı	194	23,3
Taburcu	522	62,7
Hastanın son durumu		
İyileşti	745	89,9
Ölüm	88	10,6
O₂ desteği (n=817)		
Almış	212	25,9
Almamış	605	74,1
NIMV desteği (n=817)		
Almış	48	5,9
Almamış	770	94,1
HFNO desteği (n=817)		
Almış	28	3,4
Almamış	789	96,6
İnvaziv MV desteği (n=817)		
Almış	71	8,7
Almamış	746	91,3

Çalışmamızda yer alan hastaların %62,7'si acil servise başvurularından sonraki ilk 24 saat içerisinde taburcu edildi. Acil servis içerisinde ise %1 oranında mortalite görüldü. %23,3 oranında servis ve %13 oranında YBÜ yatış ihtiyacı oldu. 30 günlük mortalite açısından değerlendirildiğinde ise hastaların %10,6'sının kliniği ölümlle sonuçlandı. Hastalarda O2 desteği alma oranı %25,9, Non invaziv mekanik ventilatör desteği alma oranı %5,9, HFNO desteği alma oranı %3,4, invaziv mekanik ventilatör desteği alma oranı %8,7 olarak bulundu.

Tablo 9. Birinci PCR sonucu ile ikinci ve üçüncü PCR sonuçlarının dağılımları

	PCR 2 (+)	PCR 2 (-)	PCR 3 (+)	PCR 3 (-)
	n (%)	n%	Sayı	%
PCR 1				
PCR 1 (+)	28 (36,8)	48 (63,2)	4 (14,3)	24 (85,7)
PCR 1 (-)	21 (8,6)	222 (91,4)	10 (11,4)	78 (88,6)

Toplamda 2 defa PCR alınmış olan toplam 319 Hastanın sonuçları incelendiğinde, PCR 1 de pozitif olan hastaların %63,2'sinin PCR 2 de negatif olduğu, %36,8'inin pozitifliğinin ise devam ettiği görüldü. PCR 1 de negatif olan 243 hastanın %8,6'sının PCR 2 de pozitif olduğu, %91,4'ünün ise negatifliğinin devam ettiği saptandı. Toplamda 3 defa PCR alınmış olan 116 hastanın sonuçları incelendiğinde ise PCR 1 sonucu pozitif olan hastaların %85,7'sinin PCR 3'deki sonuçlarının negatifleştiği, %14,3'ünün ise pozitifliğinin devam ettiği görüldü. PCR 1 sonucu negatif olan 88 hastanın %11,4'ünün PCR3 sonuçlarının pozitifleştiği, %88,6'sının ise negatifliğinin devam ettiği saptandı.

Tablo 10. Birinci PCR sonucu ikinci ve üçüncü PCR sonuçları ile BT bulgularının dağılımları

	BT’de infiltrasyon var (BT pozitif)	BT’de infiltrasyon yok (BT negatif)
	n (%)	n(%)
PCR 1		
PCR 1 (+)	96 (65,8)	50 (34,2)
PCR 1 (-)	251 (45,7)	298 (54,3)
PCR 2		
PCR 2 (+)	30 (73,2)	11 (26,8)
PCR 2 (-)	181 (73)	67 (27)
PCR 3		
PCR 3 (+)	11 (84,6)	2 (15,4)
PCR 3 (-)	77 (81,9)	17 (18,1)

PCR 1 uygulanmış ve BT görüntülemesi yapılmış olan toplam 695 hastada PCR1 sonucu pozitif olan 146 hastanın %65,8’inin BT’sinde infiltrasyon varlığı izlendi. PCR1 sonucu negatif olan 549 hastanın %45,7’sinin BT’sinde infiltrasyon varlığı izlendi. PCR 2 uygulanmış ve BT görüntülemesi yapılmış toplam 289 hastada PCR2 sonucu pozitif olan 41 hastanın %73,2’sinin BT’sinde infiltrasyon izlendi. PCR2 sonucu negatif olan 248 hastanın %73’ünün BT’sinde infiltrasyon varlığı izlendi. PCR 3 uygulanmış ve BT görüntülemesi yapılmış toplam 107 hastada PCR3 sonucu pozitif olan 13 hastanın %84,6’sında infiltrasyon varlığı izlendi. PCR3 sonucu negatif olan 94 hastanın %81,9’unun BT’sinde infiltrasyon varlığı izlendi.

4.2. COVID ve non-COVID gruplarda yer alan hastaların özellikleri

Tablo 11. COVID ve non-COVID gruplardaki hastaların yaş, cinsiyet ve sigara içme durumlarının karşılaştırılması

	COVID (n=192)		Non-COVID (n=641)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)		
Yaş	47,87±18,80	46 (19-93)	51,28±22,47	48 (18-97)	U=57473,5	0,165
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	84	43,8	342	53,4	$\chi^2 = 5,454$	0,020
Erkek	108	56,2	299	46,6		
Sigara						
Aktif içici	32	16,7	164	25,6	$\chi^2 = 7,551$	0,023
Ex içici	25	13	60	9,4		
İçmemiş	135	70	417	65,1		

U: Mann Whitney U testi

χ^2 : Ki-kare Test

COVID ve non-COVID gruplar kendi içerisinde incelendiğinde, gruplar içerisinde yer alan kadın ve erkek bireylerin yaşları arasında anlamlı fark izlenmedi (COVID, p=0,198, non-COVID, p=0,091). Aynı şekilde COVID ve non-COVID gruptaki bireyler kıyaslandığında yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,165). İki grup arasında cinsiyet dağılımları incelendiğinde ise anlamlı bir fark olduğu görüldü. COVID grubundaki erkek oranı, non-COVID grubundaki erkek oranına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek idi (p=0,020). COVID ve non-COVID grubundaki hastalar sigara tüketimi açısından kıyaslandığında ise aktif sigara içicisi olma oranı anlamlı olarak COVID grubunda daha fazla idi (p=0,023).

Tablo 12. COVID ve non-COVID gruplardaki hastaların şikayet dağılımlarının karşılaştırması

Şikayet Varlığı	COVID (n=192)		Non-COVID (n=641)		Test istatistiği	p*
	n	%	n	%		
Ateş	99	51,6	213	33,2	$\chi^2 =21,198$	<0,001
Öksürük	83	43,2	160	25	$\chi^2 =23,864$	<0,001
Yorgunluk/Halsizlik	69	35,9	160	25	$\chi^2 =8,930$	0,003
Nefes darlığı	29	15,1	173	27	$\chi^2 =11,361$	0,001
Göğüs ağrısı	12	6,2	50	7,8	$\chi^2 =0,515$	0,473
Miyalji	57	29,7	110	17,2	$\chi^2 =14,464$	<0,001
İshal	18	9,4	81	12,6	$\chi^2 =1,501$	0,221
Boğaz ağrısı	41	21,4	88	13,7	$\chi^2 =6,564$	0,010
Baş ağrısı	15	7,8	45	7,0	$\chi^2 =0,139$	0,710
Tat /koku kaybı	11	5,7	10	1,6	$\chi^2 =10,450$	0,001
Cilt döküntüsü	0	0	2	0,3	$\chi^2 =0,601$	1,000
Karın ağrısı	8	4,2	35	5,5	$\chi^2 =0,505$	0,477
Bulantı/kusma	13	6,8	91	14,2	$\chi^2 =11,361$	0,001

* Ki-kare/Fisher'S Exact test

COVID ve non-COVID hastaların başvuru şikayetleri kıyaslandığı zaman; ateş, öksürük, yorgunluk/halsizlik, miyalji, boğaz ağrısı, tat/koku kaybı şikayetleri COVID grubunda, non-COVID gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla izlendi. Nefes darlığı ve bulantı/kusma şikayetleri ise anlamlı olarak COVID grubunda daha düşük oranda izlendi. COVID ve non-COVID grubundaki hastaların göğüs ağrısı, ishal , baş ağrısı, cilt döküntüsü, karın ağrısı şikayetleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. COVID ve non-COVID gruplardaki hastaların vital değerlerinin karşılaştırması

		COVID (n=192)	Non-COVID (n=641)	Test istatistiği	p
	n	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
GKS skoru	192/641	14,88±0,89 15 (6-15)	14,59±1,87 15 (3-15)	U=59459,0	0,064
Ateş	192/641	37,22±0,80 37 (34,5-39,5)	36,95±0,83 36,9 (33-39,5)	U=47602,0	<0,001
Solunum sayısı	192/631	16,96±3,04 16 (12-26)	16,86±3,49 16 (10-35)	U=57984,0	0,361
Saturasyon	192/632	95,15±6,82 97 (56-100)	94,74±7,41 97 (40-100)	U=60381,0	0,919
Nabız	192/632	87,78±15,59 85 (56-132)	86,67±18,27 84 (45-190)	U=56518,0	0,150
SKB	192/631	125,94±16,32 126 (80-186)	127,13±21,20 126 (55-245)	U=60357,5	0,940
DKB	192/631	72,60±10,63 70 (40-116)	73,91±12,76 74 (26-140)	U=56017,5	0,112

U:Mann Whitney U testi

COVID ve non-COVID hastalar vital değerleri yönünden kıyaslandığında anlamlı fark görülen tek parametre ateş olarak belirlendi. COVID grubundaki ateş değerlerinin ortalaması (37.22±0.80) anlamlı olarak daha yüksekti. İki grup arasında GKS skorları, Solunum sayısı, Solunum sayısı, Saturasyon, Nabız, SKB, ve DKB değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 14. COVID ve non-COVID gruplardaki hastaların komorbidite dağılımlarının karşılaştırması

	COVID (n=192)		Non-COVID (n=641)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Komobidite Varlığı	86	44,8	357	55,7	$\chi^2 =7,053$	0,008
Hipertansiyon (HT)	44	22,9	213	33,2	$\chi^2 =7,365$	0,007
Diabetes Mellitus (DM)	23	12	105	16,4	$\chi^2 =2,201$	0,138
Koronar Arter Hastalığı (KAH)	18	9,4	104	16,2	$\chi^2 =5,545$	0,019
Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)	5	2,6	37	5,8	$\chi^2 =3,097$	0,078
KOAH	10	5,2	64	10	$\chi^2 =4,164$	0,041
Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	9	4,7	40	6,2	$\chi^2 =0,643$	0,422
Malignite	9	4,7	57	8,9	$\chi^2 =3,581$	0,058
Transplantasyon	9	4,7	8	1,2	$\chi^2 =8,743$	0,007
Atrial Fibrilasyon (AF)	20	10,4	128	20	$\chi^2 =9,227$	0,002
Hiperlipidemi (HL)	2	1,0	9	1,4	$\chi^2 =0,149$	1,000

χ^2 : Ki-kare/Fisher'S Exact test

COVID grubu hastalarında komorbidite oranı daha düşük idi. COVID ve non-COVID gruplar komorbiditeler açısından kıyaslandığında, COVID grubunda HT, KAH, KOAH, AF öyküsüne sahip olma oranı anlamlı olarak daha düşük iken transplantasyon oranının daha fazla olduğu görüldü. DM , KKY, KBY, malign hastalık ve HL olma oranları arasında fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 15. COVID ve non-COVID gruplardaki hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

	COVID (n=192)		Non-COVID (n=641)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ortanca	Ort ± SS	Ortanc		
Hemoglobin	14,34±1,66	14,5	13,64±2,32	13,8	U=50578,5	<0,001
Platelet	196,16±58,86	197	227,96±80,96	223	U=45139,5	<0,001
Platelet/Lenfosit oranı (PLR)	161,49±97,62	134,8	158,27±132,20	120,1	U=56221,5	0,069
Lökosit	6,26±2,43	5,63	10,25±5,52	9	U=24468,5	<0,001
Nötrofil	4,09±2,26	3,49	7,53±6,03	6,1	U=28456,0	<0,001
Lenfosit	1,50±0,72	1,35	1,95±1,21	1,79	U=46547,0	<0,001
CRP	30,56±52,98	8,65	43,87±67,56	9,8	U=61094,5	0,905
D-Dimer	0,79±1,75	0,43	2,04±4,74	0,53	U=51206,0	0,001
LDH	239,28±122,24	204	308,79±444,83	209	U=58480,0	0,296
CK	166,97±356,98	88	161,98±348,62	83	U=59526,0	0,492
CK-MB	2,69±8,520	0,6	3,20±13,14	1	U=51467,5	0,001
Hs-Trop-I	212,02±2585,2	4	391,55±5166	2	U=59269,0	0,403
Sodyum	137,05±3,08	137	137,33±5,13	138	U=56648,5	0,093
Potasyum	4,21±0,57	4,2	4,31±0,63	4,2	U=58071,5	0,235
AST	26,49±20,70	20	27,42±45,08	18	U=50268,0	<0,001
ALT	26,97±25,46	21	26,13±42,30	17	U=51838,0	0,001
Total Bil.	0,61±0,33	0,5	0,86±0,94	0,7	U=46654,5	<0,001
Direk Bil.	0,27±0,17	0,2	0,38±0,63	0,3	U=50057,0	<0,001
Glukoz	109,81±42,89	98	121,40±66,18	102	U=53023,0	0,004
Kreatinin	1,21±1,12	0,94	1,38±1,52	0,89	U=58122,5	0,243
BUN	16,63±11,04	14	21,78±19,66	15	U=53709,5	0,007
GFR	82,33±28,41	89	79,81±33,16	87	U=60856,5	0,842
Laktat	1,83±1,43	1,4	1,91±1,45	1,6	U=56878,0	0,435
pH	7,39±0,06	7,4	7,38±0,08	7,4	U=58972,0	0,966

U:Mann Whitney U testi

COVID ve non-COVID gruplarının laboratuvar değerleri kıyaslandığında; Platelet, lökosit, nötrofil, lenfosit, d-dimer, CK-MB, total bilirubin, direkt bilirubin, glukoz, BUN değerlerinin ortalaması COVID grubunda anlamlı olarak daha düşük iken; Hemoglobin, AST, ALT değerlerinin ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti. COVID ve non-COVID grupları arasında PLR, CRP, LDH, CK, Hs-TROP-I, Sodyum, Potasyum, CRE, GFR, laktat ve pH değerlerinin ortalaması anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 16. COVID ve non-COVID gruplardaki hastaların BT bulgularının dağılımları ve karşılaştırılması

	BT'de infiltrasyon var (Pozitif)	BT'de infiltrasyon yok (Negatif)	p
	n (%)	n%	
COVID	114 (66,3)	58 (33,7)	<0,001
Non-COVID	233 (44,3)	293 (55,7)	

COVID ve Non-COVID grupların BT'de infiltrasyona sahip olup olmaması arasında fark saptandı ($p<0,001$). COVID grubunda BT negatif oranı %33,7 iken Non-COVID grubunda BT pozitif oranı %44,3 olarak bulundu.

Tablo 17. COVID ve non-COVID gruplardaki hastaların ilk 24 saatteki yatış-ölüm ve taburculuk durumu, O2 desteği, non invaziv mekanik ventilatör desteği, HFNO desteği ve invaziv mekanik ventilatör desteği dağılımları

	COVID		Non-COVID		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Hastanın ilk 24 saati						
Acil serviste ölüm	1	0,5	7	1,1	$\chi^2 =20,878$	<0,001
YBÜ yatışı	16	8,3	93	14,5		
Servis yatışı	67	34,9	127	19,8		
Taburcu	108	56,2	414	64,6		
Hastanın son durumu						
İyileşti	174	90,6	571	89,1	$\chi^2 =0,373$	0,541
Ölüm	18	9,4	70	10,9		
O2 desteği (n=817)	48	25,4	164	26,1	$\chi^2 =0,039$	0,844
NIMV desteği (n=817)	11	5,8	37	5,9	$\chi^2 =0,001$	0,975
HFNO desteği (n=817)	10	5,3	18	2,9	$\chi^2 =2,581$	0,108
İnvaziv MV Desteği	15	7,9	56	8,9	$\chi^2 =0,176$	0,675

COVID ve non COVID gruplardaki hastaların acil serviste ilk 24 saatte gerçekleşen ölüm/ybü yatışı/servis yatışı/taburculuk oranları arasında fark saptandı ($p<0,001$). COVID grubunda servis yatış oranı daha fazla, taburculuk ve YBÜ yatış oranı daha düşük idi. COVID ve non-COVID grupların sağ kalım ve ölüm oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). COVID ve non-COVID gruplar arasında O2, Non invaziv mekanik ventilatör, HFNO ve invaziv mekanik ventilatör desteği ihtiyacı açısından fark bulunmadı ($p>0,05$)

4.3. PCR pozitif hastalarda iyileşen ve sağ kalımı olmayan grupların özellikleri

Tablo 18. PCR pozitif grupta sağ kalımı olmayan ve iyileşen hastaların yaş, cinsiyet ve sigara içme durumlarının karşılaştırılması

	İyileşti (n=174)		Ölüm (n=18)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)		
Yaş	44,80±16,42	44,5 (19-89)	77,56±13,96	81,5 (41-93)	U=274,0	<0,001
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	78	44,8	6	33,3	$\chi^2 =0,876$	0,349
Erkek	96	55,2	12	66,7		
Sigara						
Aktif içici	31	17,8	1	5,6	$\chi^2 =4,320$	0,103
Eski içici	20	11,5	5	27,8		
İçmemiş	123	70,7	12	66,7		

U:Mann Whitney U testi

χ^2 : Ki-kare/Fisher's Exact Test

PCR pozitif olan hastalarda sağ kalımı olmayan ve iyileşen hastaların yaşları arasında fark saptandı ($p<0,001$). Sağ kalımı olmayan hastaların yaş ortalaması iyileşenlere göre daha büyük idi. İki grup arasında cinsiyet dağılımları ve sigara tüketimleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 19. PCR pozitif grupta sağ kalımı olmayan ve iyileşen hastaların semptomlarının karşılaştırılması

Semptomlar	İyileşti (n=174)		Ölüm (n=18)		Test istatistiği	p*
	n	%	n	%		
Ateş	91	52,3	8	44,4	$\chi^2 = 0,403$	0,526
Öksürük	75	43,1	8	44,4	$\chi^2 = 0,012$	0,913
Yorgunluk/Halsizlik	61	35,1	8	44,4	$\chi^2 = 0,624$	0,429
Nefes darlığı	21	12,1	8	44,4	$\chi^2 = 13,334$	<0,001
Göğüs ağrısı	12	6,9	0	0	$\chi^2 = 1,324$	0,608
Miyalji	54	31	3	16,7	$\chi^2 = 1,613$	0,204
İshal	17	9,8	1	5,6	$\chi^2 = 0,341$	1,000
Boğaz ağrısı	40	23	1	5,6	$\chi^2 = 2,295$	0,128
Baş ağrısı	15	8,6	0	0	$\chi^2 = 1,683$	0,369
Tat /koku kaybı	11	6,3	0	0	$\chi^2 = 1,207$	0,604
Cilt döküntüsü	-	-	-	-	-	-
Karın ağrısı	5	2,9	3	16,7	$\chi^2 = 7,772$	0,029
Bulantı/kusma	12	6,9	1	5,6	$\chi^2 = 0,046$	1,000

χ^2 : Ki-kare/Fisher'S Exact test

PCR pozitif hastalar kendi içerisinde iyileşen (n:174/192) ve sağ kalımı olmayan (n:18/192) olarak iki grupta incelendiğinde; sağ kalımı olmayan hasta grubunda nefes darlığı (p<0,001) ve karın ağrısı (p=0,029) şikayetinin anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi. İki grup arasında diğer semptomlar açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 20. PCR pozitif grupta sağ kalımı olmayan ve iyileşen hastaların komorbidite dağılımlarının karşılaştırması

	İyileşti (n=174)		Ölüm (n=18)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Komobidite	69	39,7	17	94,4	$\chi^2 =19,802$	<0,001
HT	32	18,4	12	66,7	$\chi^2 =21,521$	<0,001
DM	18	10,3	5	27,8	$\chi^2 =4,702$	0,047
KAH	11	6,3	7	38,9	$\chi^2 =20,364$	<0,001
KKY	0	0	5	27,8	$\chi^2 =49,626$	<0,001
KOAH	7	4,0	3	16,7	$\chi^2 =5,282$	0,055
KBY	5	2,9	4	22,2	$\chi^2 =13,669$	0,005
Malignite	9	5,2	0	0	$\chi^2 =0,977$	1,000
Transplantasyon	9	5,2	0	0	$\chi^2 =0,977$	1,000
AF	12	6,9	8	44,4	$\chi^2 =24,645$	<0,001
HL	2	1,1	0	0	$\chi^2 =0,209$	1,000

χ^2 : Ki-kare/Fisher'S Exact test

PCR pozitif hastalar kendi içerisinde iyileşen (n:174/192) ve sağ kalımı olmayan (n:18/192) olarak iki grupta incelendiğinde; eşlik eden komorbidite açısından sağ kalımı olmayan grupta herhangi bir komorbiditeye sahip olma oranı anlamlı şekilde daha fazla idi (p<0,001). Sağ kalımı olmayan grupta anlamlı şekilde daha fazla olan komorbiditeler ise hipertansiyon (p<0,001), diabetes mellitus (p=0,047), koroner arter hastalığı (p<0,001), konjestif kalp yetmezliği (p<0,001), kronik böbrek yetmezliği (p=0,005) ve atriyal fibrilasyon (p<0,001) olarak belirlendi.

Tablo 21. PCR pozitif grupta sağ kalımı olmayan ve iyileşen hastaların vital değerlerinin karşılaştırması

		İyileşti (n=174)	Ölüm (n=18)	Test	
	n	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	İstatistiği	p
GKS skoru	174/18	14,99±0,07 15 (14-15)	13,78±2,75 15 (6-15)	U=1225,5	<0,001
Ateş		37,20±0,79 37 (34.5-39.4)	37,49±0,90 37,6 (35,9-39,5)	U=1237,0	0,142
Solunum sayısı	174/18	165,64±2,82 16 (12-26)	20,11±3,30 21 (14-26)	U=679,0	<0,001
Saturasyon	174/18	96,43±4,14 97 (58-100)	82,83±13,11 85,5 (56-99)	U=431,0	<0,001
Nabız	174/18	85,91±14,09 84 (56-120)	105,56±18,50 105,5 (66-132)	U=640,0	<0,001

PCR pozitif hastalar kendi içerisinde iyileşen (n:174/192) ve sağ kalımı olmayan (n:18/192) olarak iki grupta incelendiğinde, ateş değerlerinin ortalaması dışındaki tüm vital bulgular iki grup arasında anlamlı fark gösterdi. Sağ kalımı olmayan hastalar anlamlı olarak daha fazla nabız ve solunum sayısı ortalamalarına sahip iken, GKS ve saturasyon değerlerinin ortalaması daha düşük değerlere sahipti. Ateş değerlerinin ortalaması ise iki grup arasında anlamlı fark göstermedi.

Tablo 22. PCR pozitif grupta sağ kalımı olmayan ve iyileşen hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

	İyileşen (n=174)		Ölüm (n=18)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ortanca	Ort ± SS	Ortanca		
Hemoglobin	14,25±1,62	14,6	13,61±1,98	13,6	U=1126,5	0,050
Platelet	195,75±52,34	197	200,11±105,02	183,5	U=1375,0	0,396
Platelet/Lenfosit oranı (PLR)	158,34±89,98	134,39	192,02±153,55	157,65	U=1421,5	0,520
Lökosit	5,93±1,87	5,34	9,43±4,35	8,19	U=714,5	<0,001
Nötrofil	3,76±1,59	3,35	7,35±4,39	5,95	U=654,5	<0,001
Lenfosit	1,52±0,74	1,35	1,30±0,55	1,33	U=1358,0	0,354
CRP	20,56±32,48	7,5	128,13±98,39	112,9	U=291,0	<0,001
D-Dimer	0,55±0,55	0,4	3,27±5,09	1,41	U=511,5	<0,001
LDH	225,30±98,50	198	374,36±218,70	338	U=751,0	<0,001
CK	165,71±364,83	88	179,11±277,68	85,5	U=1556,5	0,966
CK-MB	2,45±7,95	0,6	4,97±12,90	1,45	U=981,0	0,009
Hs-Trop-I	16,61±118,88	2	2100,94±8412	30	U=329,5	<0,001
Sodyum	136,98±2,81	137	137,72±5,09	137,5	U=1517,5	0,828
Potasyum	4,16±0,51	4,1	4,69±0,86	4,5	U=890,5	0,003
AST	25,02±17,62	20	40,72±37,65	25	U=1209,5	0,112
ALT	27,02±25,84	21	26,50±21,97	17	U=1470,5	0,670
Total Bil.	0,58±0,29	0,5	0,91±0,55	0,7	U=920,5	0,004
Direk Bil.	0,25±0,14	0,2	0,43±0,31	0,3	U=899,5	0,002
Glukoz	105,61±37,47	96,5	150,44±66,70	125	U=717,5	<0,001
Kreatinin	1,08±0,79	0,91	2,54±2,37	1,51	U=349,0	<0,001
BUN	14,34±6,56	13	38,72±19,00	38	U=200,0	<0,001
GFR	86,90±24,79	91	38,11±23,02	40	U=248,0	<0,001
Laktat	1,59±0,83	1,3	4,40±3,16	3,4	U=513,0	<0,001
pH	7,40±0,04	7,4	7,30±0,11	7,3	U=681,0	0,001

PCR pozitif hastalar kendi içerisinde iyileşen (n:174/192) ve sağ kalımı olmayan (n:18/192) olarak iki grupta incelendiğinde; iki grup arasında laboratuvar değerleri arasında farklılıklar olduğu görüldü. Lökosit, nötrofil, CRP, D-dimer, LDH, CK-MB, Hs-Trop-I, potasyum, total bilirubin, direkt bilirubin, glukoz, kreatinin, BUN ve laktat değerlerinin ortalaması kliniği ölüm ile sonlanan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Hemoglobun ve GFR düzeylerinin ortalaması ise ölüm ile sonlanan grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer laboratuvar değerleri açısından ise iki grup arasında fark bulunmadı.

Tablo 23. PCR pozitif grupta sağ kalımı olmayan ve iyileşen hastaların ilk 24 saatteki yatış-ölüm-taburculuk durumu, O2 desteği, non invaziv mekanik ventilatör desteği, HFNO desteği ve invaziv mekanik ventilatör desteği dağılımları

	İyileşen (n=174)		Ölüm (n=18)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Hastanın ilk 24 saati						
Acil serviste ölüm	0	0	1	5,6	$\chi^2 = 87,244$	<0,001
YBÜ yatışı	5	2,9	11	61,1		
Servis yatışı	61	35,1	6	33,3		
Taburcu	108	62,1	0	0		
O2 desteği	33	19,1	15	93,8	$\chi^2 = 43,104$	<0,001
NIMV desteği	4	2,3	7	43,8	$\chi^2 = 45,879$	<0,001
HFNO desteği	2	1,2	8	50	$\chi^2 = 69,726$	<0,001
İnvaziv MV desteği	1	0,6	14	87,5	$\chi^2 = 151,442$	<0,001

PCR pozitif hastalar kendi içerisinde iyileşen (n:174/192) ve sağ kalımı olmayan (n:18/192) olarak iki grupta incelendiğinde; sağ kalımı olmayan grupta YBÜ yatışı anlamlı olarak daha fazlaydı. Ek solunum modaliteleri açısından değerlendirildiğinde ise sağ kalımı olmayan grupta O2, NIMV, HFNO ve invaziv MV desteğine olan ihtiyaç anlamlı olarak daha fazlaydı.

4.4. PCR pozitif hastalarda BT’de infiltrasyonu olan ve olmayan hastaların özellikleri

Tablo 24. PCR pozitif grupta BT de infiltrasyon olmayan hastalarla infiltrasyon olan hastaların yaş, cinsiyet ve sigara içme durumlarının karşılaştırılması (PCR pozitif olup, BT verisi olan hastalar dahil edilmiştir)

	İnfiltrasyon YOK (n=58)		İnfiltrasyon VAR (n=114)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)			
Yaş	40,69±15,51 39,5 (19-86)		53,83±18,88 52 (19-93)		U=1945,5	<0,001
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	22	37,9	51	44,7	$\chi^2 = 0,729$	0,393
Erkek	36	62,1	63	55,3		
Sigara						
Aktif içici	16	27,6	12	10,5	$\chi^2 = 10,222$	0,006
Eski içici	10	17,2	14	12,3		
İçmemiş	32	55,2	88	77,2		

U:Mann Whitney U testi

χ^2 : Ki-kare Test

PCR pozitif hastalar BT de infiltrasyon olup olmamasına göre ikiye ayrıldığında, BT de infiltrasyon olan hastaların yaşları daha büyük idi. İki grup arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$). BT de infiltrasyon olmayan hastalarla infiltrasyon olan hastaların sigara alışkanlıkları arasında fark saptandı ($p < 0,01$). BT de infiltrasyon olan hastalarda aktif içici olma oranı daha düşük iken içmemiş olma oranı daha fazla idi.

Tablo 25. PCR pozitif grupta BT de infiltrasyon olmayan hastalarla infiltrasyon olan hastaların vital değerlerinin karşılaştırması

		İnfiltrasyon YOK (n=58)	İnfiltrasyon VAR (n=114)	Test istatistiği	P
	n	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
GKS skoru	58/114	15,00±0,00 15 (15-15)	14,80±1,16 15 (6-15)	U=3161,0	0,107
Ateş	58/114	37,29±0,73 37,1 (36-39.4)	37,24±0,85 37,1 (34,5-39,5)	U=3256,5	0,872
Solunum sayısı	58/114	16,07±2,53 16 (12-22)	17,59±3,20 18 (12-26)	U=2373,0	0,002
Saturasyon	58/114	96,95±3,49 97 (76-100)	93,88±8,19 96 (56-100)	U=2258,5	0,001
Nabız	58/114	86,16±14,56 83 (66-132)	88,21±16,46 86 (56-128)	U=3122,5	0,552

PCR pozitif hastalar BT de infiltrasyon olup olmasına göre ikiye ayrıldığında, iki grup arasında vital değerler açısından farklılıklar izlendi. BT'de infiltrasyon olan grupta solunum sayısı ortalaması (17,59±3,20) daha yüksek iken, saturasyon değerlerinin ortalaması (93,88±8,19) anlamlı olarak daha düşük idi. İki grup arasında diğer vital değerler açısından anlamlı fark bulunmadı

Tablo 26. PCR pozitif grupta BT de infiltrasyon olmayan hastalarla infiltrasyon olan hastaların semptomlarının karşılaştırılması

Semptomlar	İnfiltrasyon YOK (n=58)		İnfiltrasyon VAR (n=114)		Test istatistiği	p*
	n	%	n	%		
Ateş	33	56,9	56	49,1	$\chi^2 = 0,930$	0,335
Öksürük	27	46,6	44	38,6	$\chi^2 = 1,004$	0,316
Yorgunluk/Halsizlik	19	32,8	40	35,1	$\chi^2 = 0,039$	0,761
Nefes darlığı	3	5,2	23	20,2	$\chi^2 = 6,744$	0,009
Göğüs ağrısı	4	6,9	8	7,0	$\chi^2 = 0,001$	0,977
Miyalji	25	43,1	25	21,9	$\chi^2 = 8,358$	0,004
İshal	6	10,3	9	7,9	$\chi^2 = 0,290$	0,590
Boğaz ağrısı	17	29,3	21	18,4	$\chi^2 = 2,648$	0,104
Baş ağrısı	6	10,3	5	4,4	$\chi^2 = 2,280$	0,186
Tat /koku kaybı	3	5,2	7	6,1	$\chi^2 = 0,066$	0,798
Cilt döküntüsü	-	-	-	-	-	-
Karın ağrısı	1	1,7	6	5,3	$\chi^2 = 1,233$	0,426
Bulantı/kusma	1	1,7	9	7,9	$\chi^2 = 2,673$	0,167

Tablo 27. PCR pozitif grupta BT de infiltrasyon olmayan hastalarla infiltrasyon olan hastaların komorbidite dağılımlarının karşılaştırması

	İnfiltrasyon Yok (n=58)		İnfiltrasyon Var (n=114)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Komorbidite Varlığı	23	39,7	59	51,8	$\chi^2 = 2,256$	0,133
HT	9	15,5	34	29,8	$\chi^2 = 4,197$	0,041
DM	9	15,5	14	12,3	$\chi^2 = 0,348$	0,555
KAH	5	8,6	12	10,5	$\chi^2 = 0,157$	0,692
KKY	1	1,7	3	2,6	$\chi^2 = 0,139$	1,000
KOAH	3	5,2	6	5,3	$\chi^2 = 0,001$	1,000
KBY	1	1,7	8	7,0	$\chi^2 = 2,172$	0,276
Malignite	2	3,4	7	6,1	$\chi^2 = 0,562$	0,720
Transplantasyon	4	4,4	5	4,4	$\chi^2 = 0,489$	0,488
AF	5	8,6	15	13,2	$\chi^2 = 0,770$	0,380
HL	1	1,7	1	0,9	$\chi^2 = 0,240$	1,000

Tablo 28. PCR pozitif grupta BT de infiltrasyon olmayan hastalarla infiltrasyon olan hastaların Laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

	BT NEGATİF (n=58)		BT POZİTİF (n=114)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ortanca	Ort ± SS	Ortanca		
Hemoglobin	14,76±1,50	15	14,16±1,73	14,2	U=2583,5	0,019
Platelet	198,72±52,83	204	188,06±57,39	182	U=2867,0	0,155
Platelet/Lenfosit oranı (PLR)	150,66±78,60	129,08	158,12±90,54	135,52	U=3195,5	0,720
Lökosit	6,21±1,84	6,07	6,37±2,78	5,33	U=3159,0	0,634
Nötrofil	3,82±1,55	3,61	4,32±2,62	3,42	U=3124,5	0,557
Lenfosit	1,62±0,81	1,39	1,45±0,68	1,31	U=2928,0	0,221
CRP	8,35±10,03	4,65	44,45±63,17	15,5	U=1581,5	<0,001
D-Dimer	0,53±0,57	0,36	0,99±2,21	0,48	U=2538,5	0,016
LDH	202,36±93,13	185,5	265,25±133,84	229	U=2042,0	<0,001
CK	103,41±91,15	87,5	213,48±453,15	91,5	U=2980,0	0,291
CK-MB	1,71±2,90	0,6	3,38±10,79	0,6	U=3304,0	0,995
Hs-Trop-I	16,45±83,34	2	347,90±3353,72	3	U=2370,0	0,001
Sodyum	137,86±2,32	138	136,5±3,41	137	U=2387,5	0,003
Potasyum	4,22±0,49	4,2	4,23±0,64	4,2	U=3199,5	0,729
AST	20,14±7,53	18	30,30±25,22	22	U=2320,5	0,001
ALT	23,79±14,33	19	28,00±29,78	21	U=3150,5	0,614
Total Bil.	0,54±0,30	0,5	0,63±0,34	0,55	U=2745,5	0,067
Direk Bil.	0,22±0,12	0,2	0,28±0,18	0,2	U=2619,5	0,021
Glukoz	104,02±35,10	96,5	115,95±48,41	99,5	U=2776,5	0,089
Kreatinin	1,16±1,17	0,92	1,31±1,17	0,97	U=3056,5	0,419
BUN	15,22±11,13	13	18,18±11,50	15	U=2716,5	0,056
GFR	88,66±25,33	91,5	75,25±28,65	82	U=2387,0	0,003
Laktat	1,61±0,90	1,3	2,04±1,71	1,6	U=2748,0	0,190
pH	7,39±0,03	7,4	7,38±0,07	7,4	U=2756,0	0,194

PCR pozitif hastalar BT de infiltrasyon olup olmamasına göre ikiye ayrıldığında, iki grup arasında laboratuvar değerleri açısından farklılıklar izlendi. BT’de infiltrasyon olan grupta, Hemogloblin, GFR ve sodyum düzeyleri anlamlı olarak daha düşük düzeylerde iken, CRP, D-dimer, LDH, Hs-Trop-I, AST, direkt bilirubin değerleri daha yüksek seviyelerde izlendi. PLR iki grup arasında da anlamlı fark göstermedi.

Tablo 29. PCR pozitif grupta BT de infiltrasyonu olan ve olmayan hastaların ilk 24 saatteki yatış-ölüm-taburculuk durumu, O2 desteği, non invaziv mekanik ventilatör (NIMV) desteği, HFNO desteği ve invaziv mekanik ventilatör desteği dağılımları

	İnfiltrasyon YOK (n=58)		İnfiltrasyon VAR (n=114)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Hastanın ilk 24 saati						
YBÜ yatışı	2	3,4	14	12,3	$\chi^2 =46,039$	<0,001
Servis yatışı	5	8,6	62	54,4		
Taburcu	51	87,9	38	33,3		
Hastanın son durumu						
İyileşti	56	96,6	99	86,8	$\chi^2 =4,069$	0,044
Ölüm	2	3,4	15	13,2		
O2 desteği	6	10,5	41	36,6	$\chi^2 =12,799$	<0,001
NIMV desteği	2	3,5	9	8,0	$\chi^2 =1,272$	0,337
HFNO desteği	2	3,5	8	7,1	$\chi^2 =0,896$	0,498
İnvaziv MV desteği	2	3,5	13	11,6	$\chi^2 =3,063$	0,080

PCR pozitif hastalar BT de infiltrasyon olup olmamasına göre ikiye ayrıldığında, BT pozitif grupta yoğun bakım ve servis yatış oranları anlamlı olarak daha fazla iken, taburculuk oranı BT negatif grupta anlamlı olarak daha fazlaydı. BT pozitif gruptaki mortalite oranı da anlamlı olarak daha yüksek iken, ek tedavi modaliteleri açısından tek fark O2 desteğine duyulan ihtiyaç açısından görüldü.

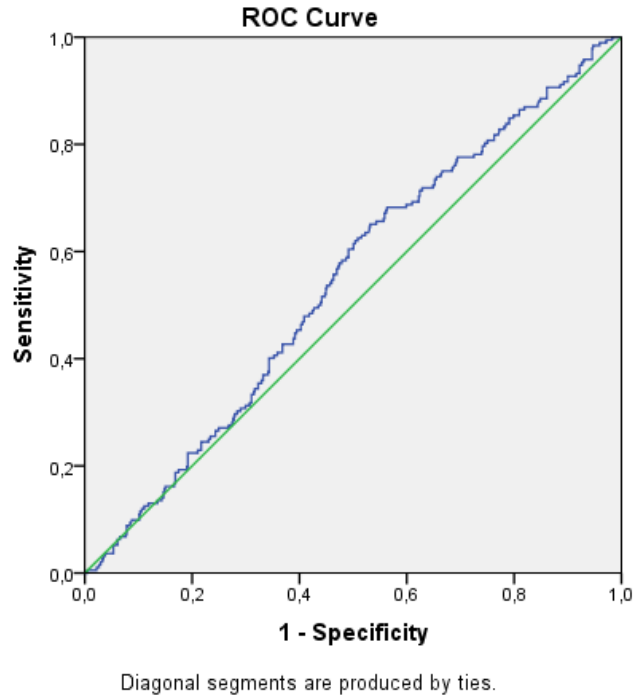
4.5. Platelet/Lenfosit oranı (PLR) için ROC analizi sonuçları

Tablo 30. Covid pozitifliğini ayırt etmede Platelet/Lenfosit oranı değerlerinin ROC Analizi sonuçları

			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	p	Threshold
PCR pozitifliği						
PLR	0,543	0,023	0,498	0,588	0,069	-

PCR pozitifliğini ayırmada PLR için hesaplanan AUC anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). COVID olan hastalarda BT de infiltrasyon varlığını ayırmada PLR için hesaplanan AUC anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). COVID olan hastalarda EX'İ ayırmada PLR için hesaplanan AUC anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Şekil 1. PCR pozitifliği için PLR değerlerinin ROC eğrisi

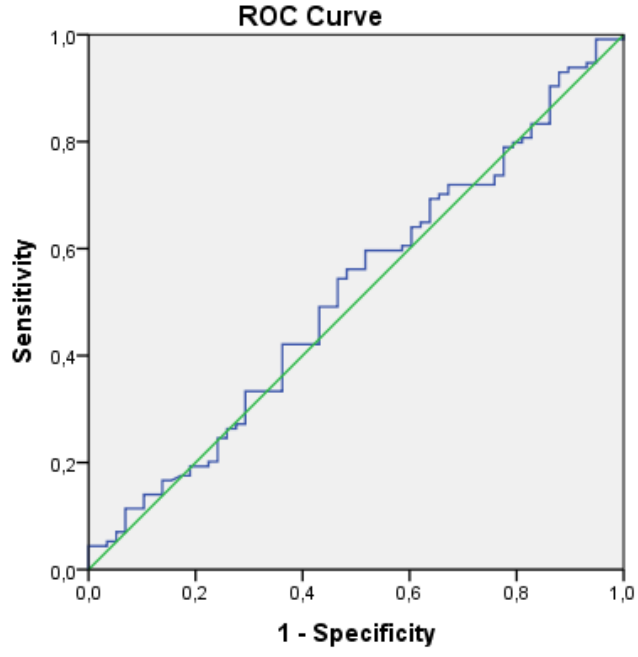


Tablo 31. PCR pozitif hastalarda BT’de infiltrasyon, mortalite ve solunum tedavilerini ayırt etmede Platelet/Lenfosit oranı değerlerinin ROC Analizi sonuçları

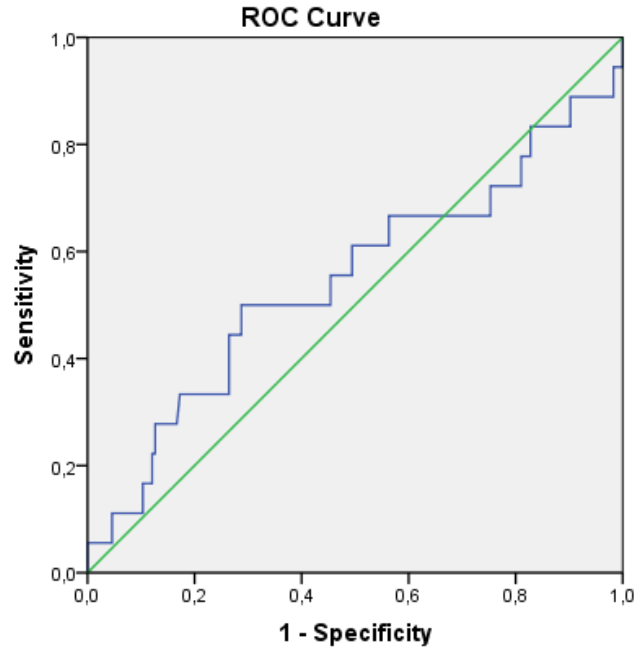
	AUC	SE	95 % CI		p
			Alt Sınır	Üst sınır	
BT de infiltrasyon					
PLR	0,517	0,047	0,425	0,608	0,720
Ölüm					
PLR	0,546	0,082	0,386	0,706	0,520
O2 desteği					
PLR	0,550	0,049	0,454	0,646	0,304
NIMV desteği					
PLR	0,536	0,104	0,332	0,740	0,689
HFNO desteği					
PLR	0,625	0,105	0,420	0,830	0,184
İnvaziv MV desteği					
PLR	0,507	0,090	0,332	0,683	0,926

PCR pozitif grupta bakılan PLR değerlerinin BT’de infiltrasyon ve mortaliteyi öngörme etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi. Her iki parametre için eğri altında kalan alan anlamlı bulunmadı. PLR’nin ek solunum tedavilerine olan ihtiyacı ayırt etme noktasındaki etkinliği de değerlendirildi ve hiçbir tedavi seçeneği için eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmadı (tüm tedavi seçenekleri için $p>0,05$).

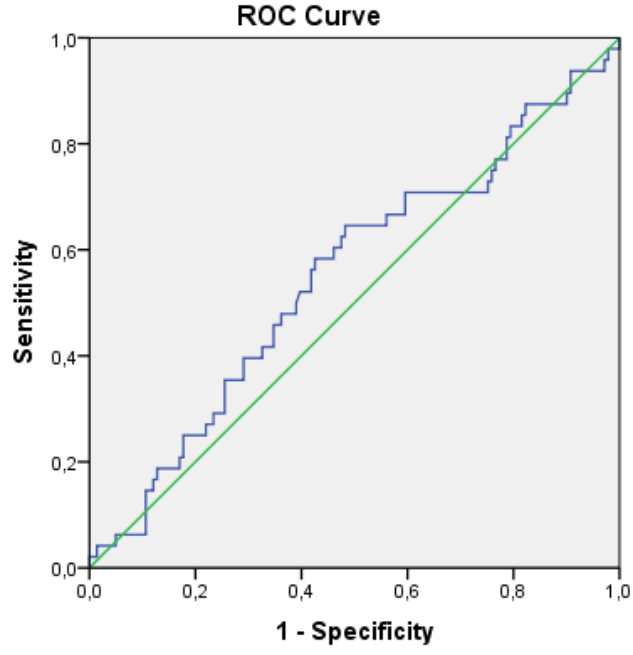
Şekil 2. BT pozitifliği için PLR değerlerinin ROC eğrisi



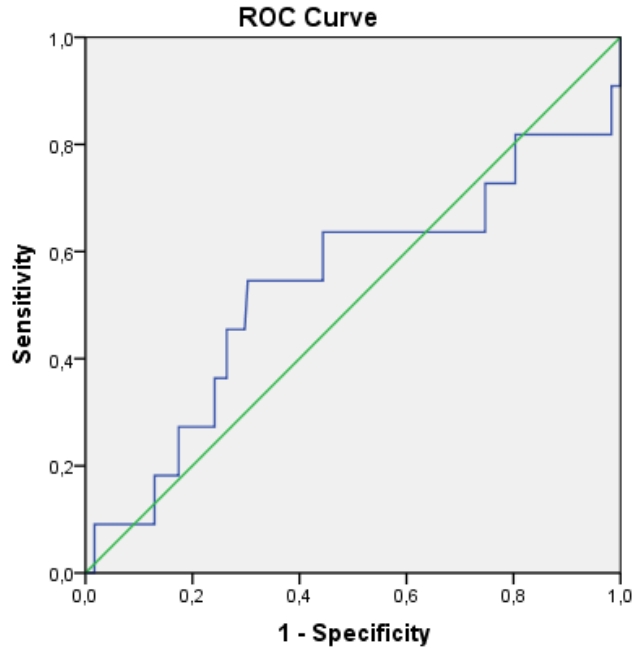
Şekil 3. Mortalite için PLR değerlerinin ROC eğrisi



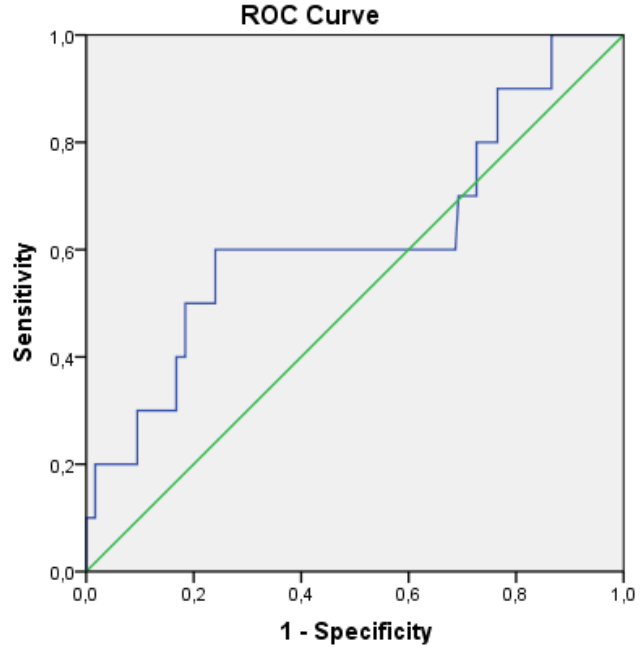
Şekil 4. O2 Desteği için PLR değerlerinin ROC eğrisi



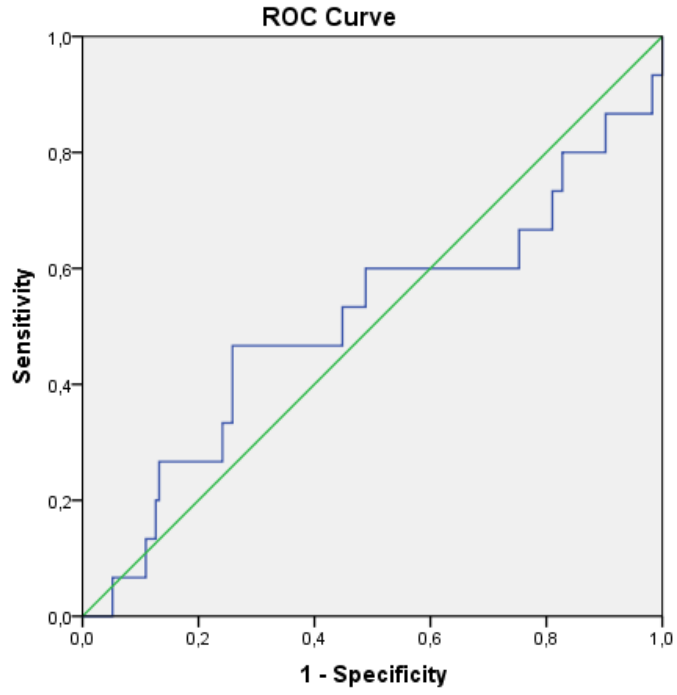
Şekil 5. NIMV desteği için PLR değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 6. HFNO desteği için PLR değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 7. Invaziv MV desteği için PLR değerlerinin ROC eğrisi



4.6. C Reaktif Protein (CRP) için ROC analizi sonuçları

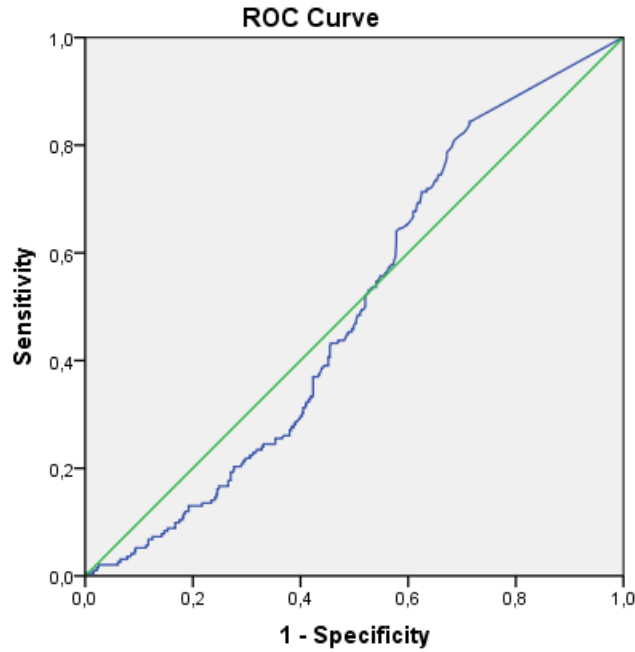
Tablo 32. Covid pozitifliğini ayırt etmede CRP oranı değerlerinin ROC Analizi sonuçları

			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	p	Threshold
PCR pozitifliği						
CRP	0,497	0,022	0,455	0,539	0,906	-

AUC: Area Under Curve CI: Confidence Interval

CRP'nin PCR pozitifliğini ayırt etmedeki hassasiyetini değerlendirmek için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmadı ($p=0,906$).

Şekil 8. PCR pozitifliği için CRP değerlerinin ROC eğrisi

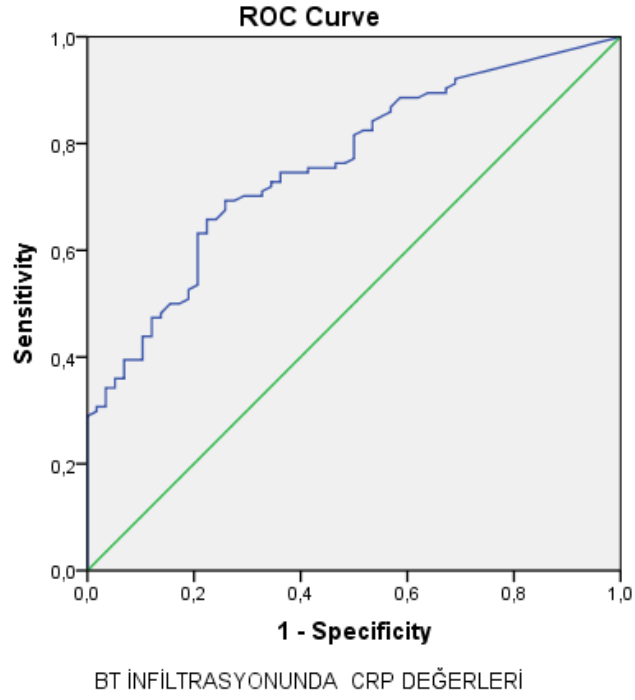


Tablo 33. PCR pozitif hastalarda BT’de infiltrasyon, mortalite ve solunum tedavilerini ayırt etmede CRP değerlerinin ROC Analizi sonuçları

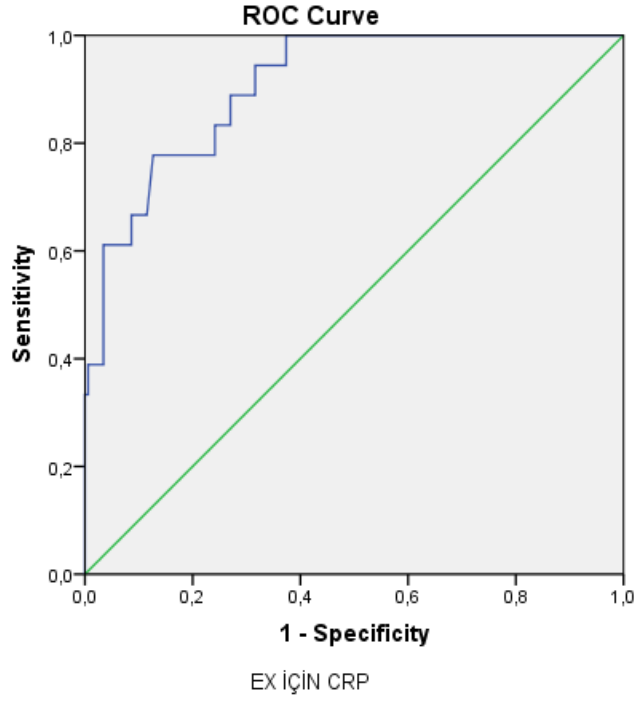
	AUC	SE	95 % CI		p	Threshold
			Alt Sınır	Üst sınır		
BT de infiltrasyon						
CRP	0,761	0,037	0,689	0,833	<0,001	>8,15
Ölüm						
CRP	0,907	0,031	0,847	0,967	<0,001	>12,6
O2 Desteği						
CRP	0,827	0,037	0,755	0,900	<0,001	>5,65
NIMV Desteği						
CRP	0,892	0,047	0,799	0,985	<0,001	>45,65
HFNO desteği						
CRP	0,908	0,034	0,842	0,974	<0,001	>45,65
İnvaziv MV						
CRP	0,917	0,030	0,859	0,975	<0,001	>15,00

PCR pozitif grupta bakılan CRP değerlerinin BT’de infiltrasyon varlığını ayırt etme noktasındaki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi ve eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulundu ($p<0,001$). CRP değeri 8,15 mg/L'nin üzerinde olan bireylerde infiltrasyon görülme oranının arttığı belirlendi. PCR pozitif grupta bakılan CRP değerlerinin hastalarda mortaliteyi ayırt etme noktasındaki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi ve eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulundu ($p<0,001$). CRP değeri 12,6'nın üzerinde olan hastalarda mortalite oranının arttığı belirlendi. PCR pozitif grupta bakılan CRP değerlerinin ek solunum tedavilerine olan ihtiyacı ayırt etme noktasındaki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi ve tüm tedavi seçenekleri için eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulundu (tüm tedavi seçenekleri için $p<0,001$). CRP değeri 5,65 mg/L'nin üzerinde olan bireylerde O2 desteği ihtiyacı artarken, 15 mg/L'nin üzerindeki değerlerde invaziv MV ihtiyacının arttığı, 45,65 mg/L'nin üzerindeki değerlerde ise NIMV ve HFNO ihtiyacının arttığı belirlendi.

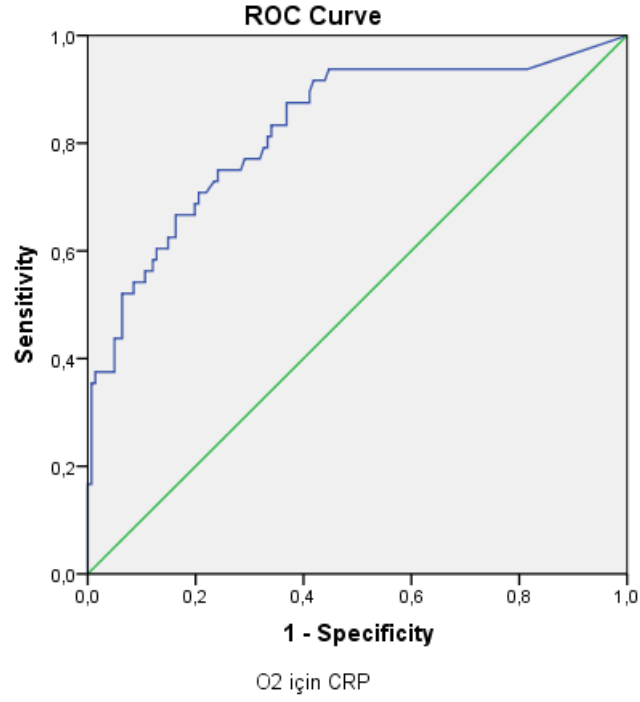
Şekil 9. BT pozitifliği için CRP değerlerinin ROC eğrisi



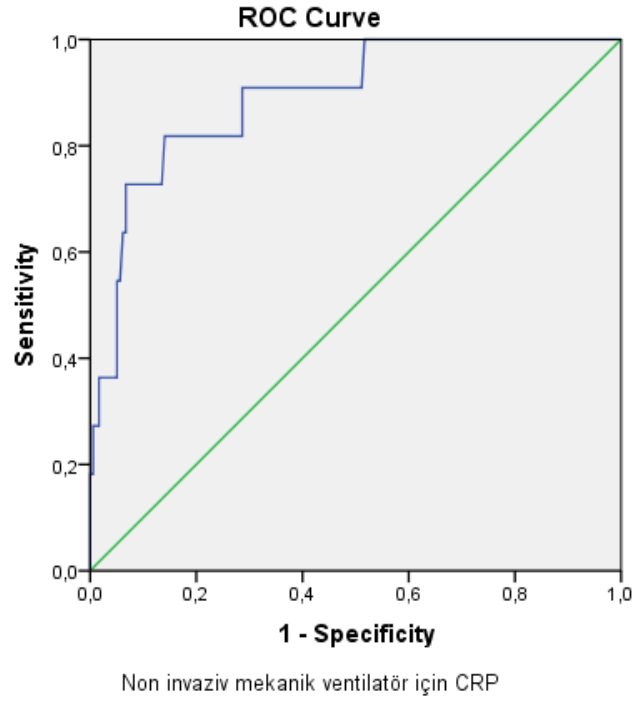
Şekil 10. Mortalite için CRP değerlerinin ROC eğrisi



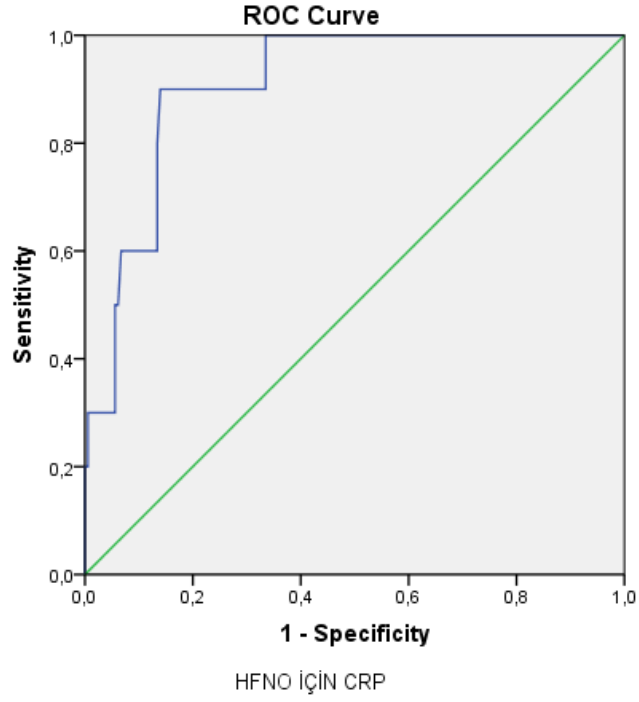
Şekil 11. O2 ihtiyacı için CRP değerlerinin ROC eğrisi



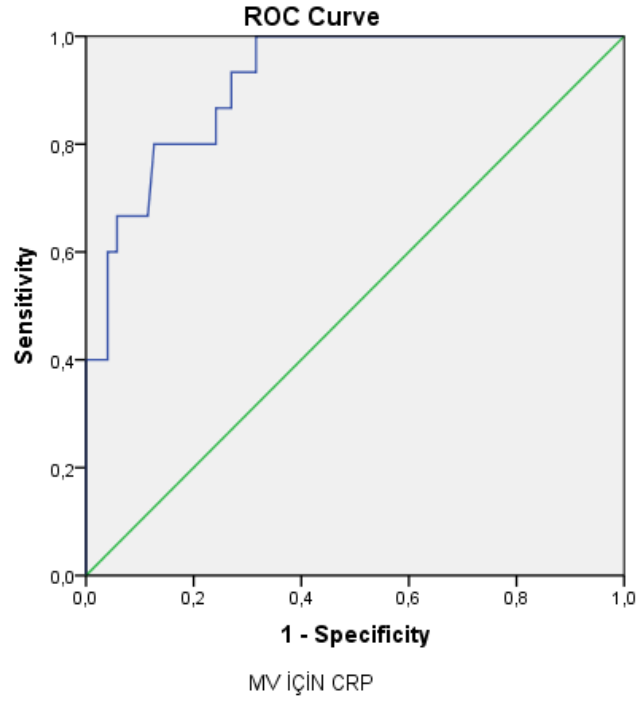
Şekil 12. NIMV desteği ihtiyacı için CRP değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 13. HFNO ihtiyacı için CRP değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 14. İnvaziv MV desteği için CRP değerlerinin ROC eğrisi



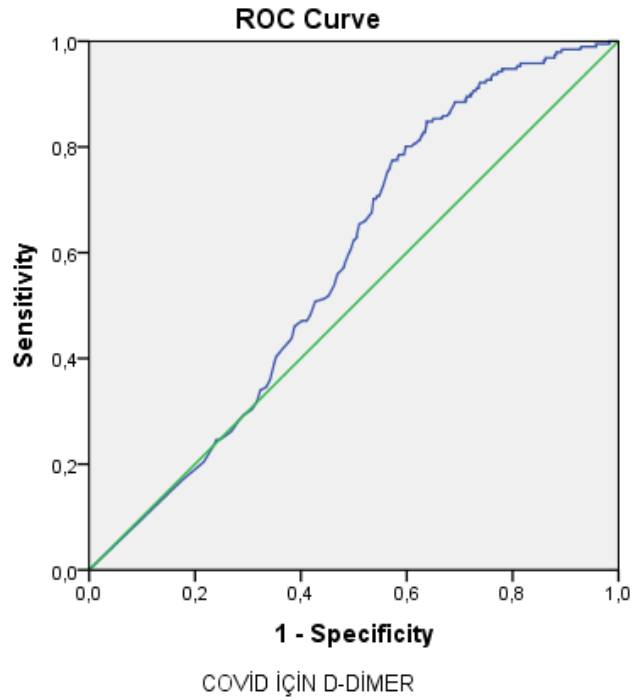
4.7. D-dimer için ROC analizi sonuçları

Tablo 34. Covid pozitifliğini ayırt etmede D-dimer değerlerinin ROC Analizi sonuçları

			95 % CI			
	AUC	SE	Alt Sınır	Üst sınır	p	Threshold
PCR pozitifliği						
D-dimer	0,579	0,021	0,538	0,621	0,001	<0,94

D-dimer'in PCR pozitifliğini ayırt etmedeki hassasiyetini değerlendirmek için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulundu ($p=0,001$). D-dimer değeri 0,94 mg/L'den düşük olan hastaların PCR pozitifliği oranının daha yüksek olduğu belirlendi.

Şekil 15. PCR pozitifliği için D-DİMER değerlerinin ROC eğrisi

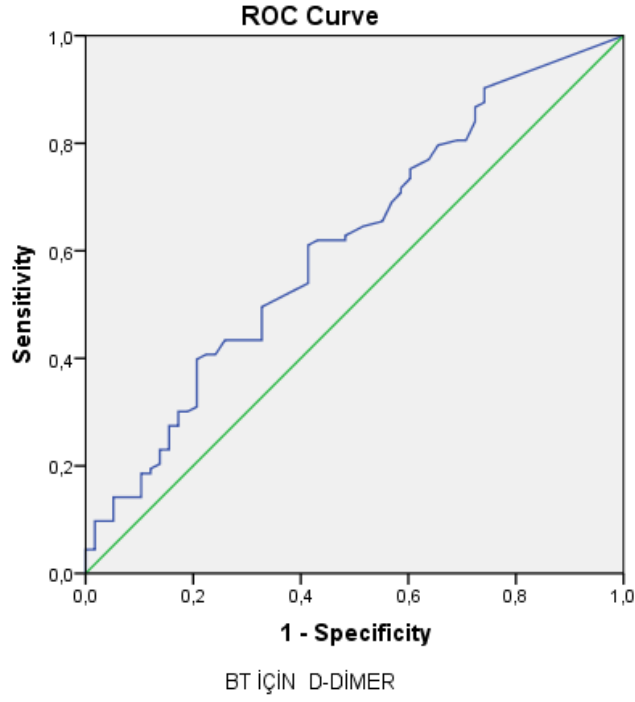


Tablo 35. PCR pozitif hastalarda BT’de infiltrasyon, mortalite ve solunum tedavilerini ayırt etmede D-dimer değerlerinin ROC Analizi sonuçları

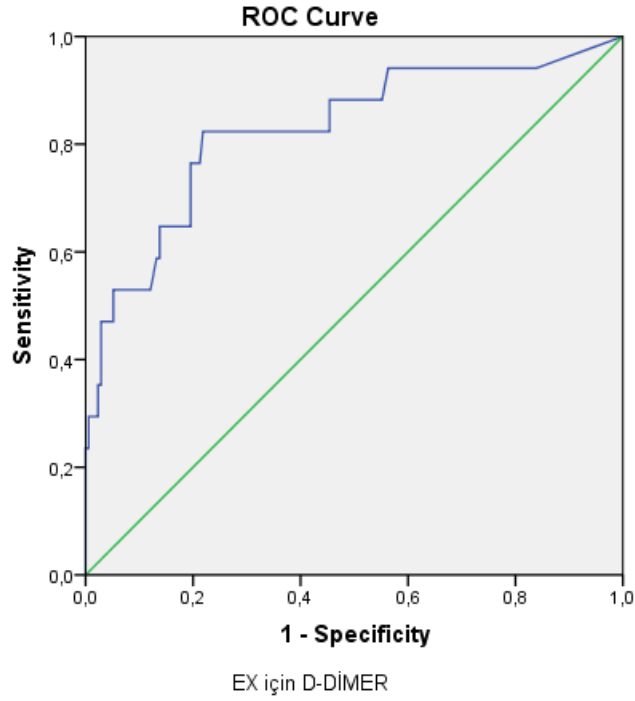
	AUC	SE	95 % CI		p	Threshold
			Alt Sınır	Üst sınır		
BT de infiltrasyon						
D-dimer	0,613	0,045	0,524	0,702	0,016	>0,41
Ölüm						
D-dimer	0,827	0,061	0,708	0,946	<0,001	>0,61
O2 Desteği						
D-dimer	0,709	0,046	0,619	0,799	<0,001	>0,56
NIMV Desteği						
D-dimer	0,822	0,075	0,675	0,969	<0,001	>0,68
HFNO desteği						
D-dimer	0,761	0,084	0,597	0,926	0,005	>0,67
İnvaziv MV desteği						
D-dimer	0,805	0,071	0,665	0,949	<0,001	>0,67

PCR pozitif grupta bakılan D-dimer değerlerinin BT’de infiltrasyon varlığını ayırt etme noktasındaki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi ve eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulundu ($p=0,016$). D-dimer değeri 0,41 mg/L'nin üzerinde olan bireylerde infiltrasyon görülme oranının arttığı belirlendi. PCR pozitif grupta bakılan D-dimer değerlerinin hastalarda mortaliteyi ayırt etme noktasındaki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi ve eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulundu ($p<0,001$). D-dimer değeri 0,61 mg/L’nin üzerinde olan hastalarda mortalite oranının arttığı belirlendi. PCR pozitif grupta bakılan D-dimer değerlerinin ek solunum tedavilerine olan ihtiyacı ayırt etme noktasındaki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi ve tüm tedavi seçenekleri için eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulundu (tüm tedavi seçenekleri için $p<0,001$). D-dimer değeri 0,56 mg/L'nin üzerinde olan bireylerde O2 desteği ihtiyacı artarken, 0,67 mg/L'nin üzerindeki değerlerde invaziv MV ve HFNO ihtiyacının arttığı, 0,68 mg/L'nin üzerindeki değerlerde ise NIMV ihtiyacının arttığı belirlendi.

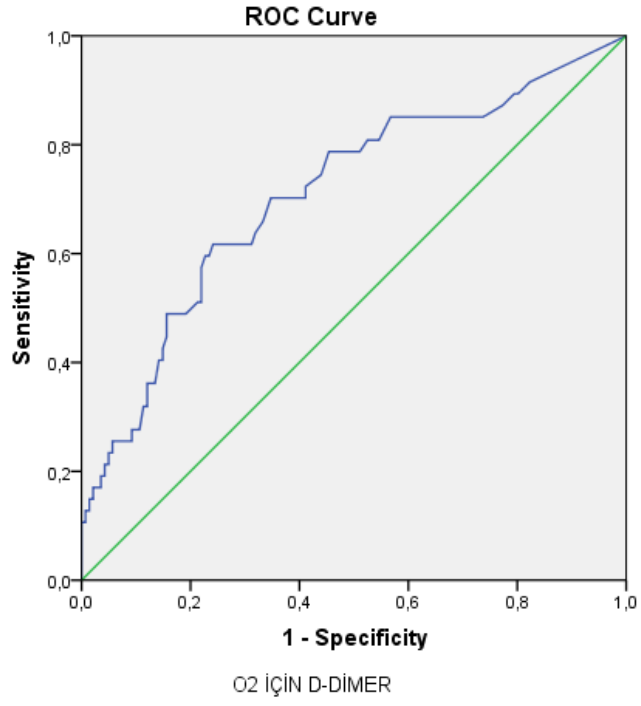
Şekil 16. BT pozitifliği için D-dimer değerlerinin ROC eğrisi



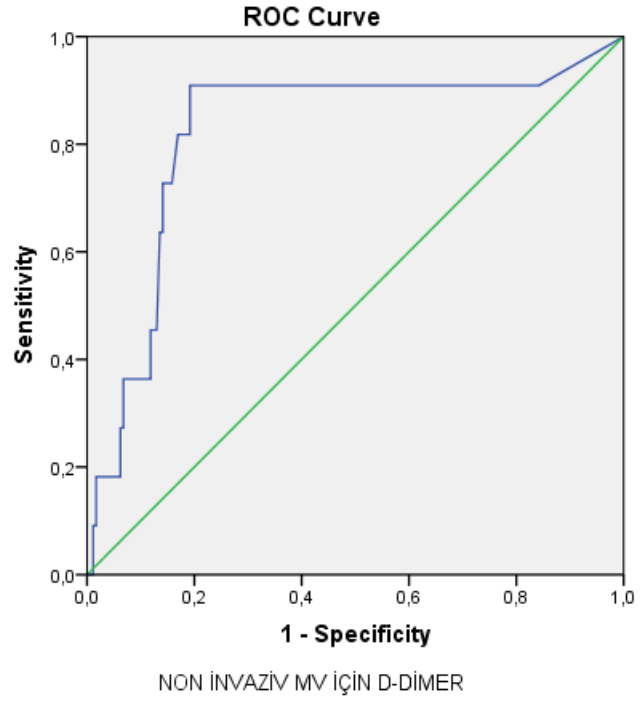
Şekil 17. Mortalite için D-dimer değerlerinin ROC eğrisi



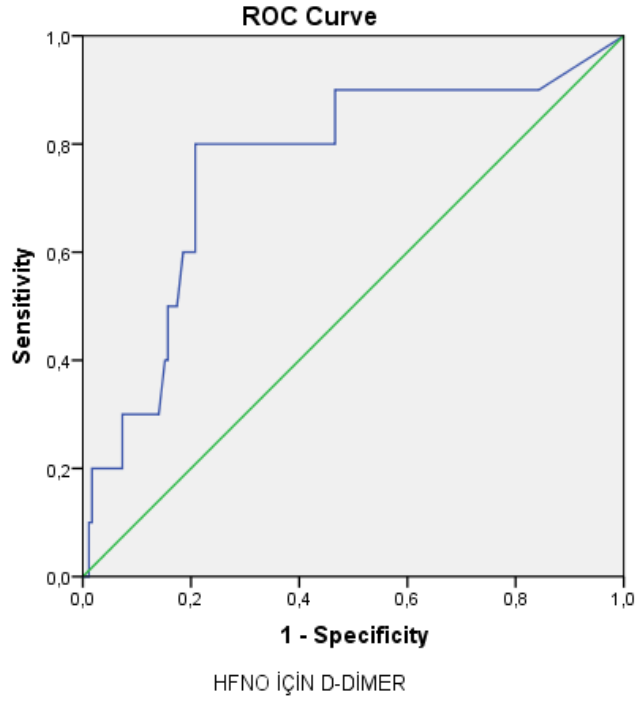
Şekil 18. O2 desteği için D-dimer değerlerinin ROC eğrisi



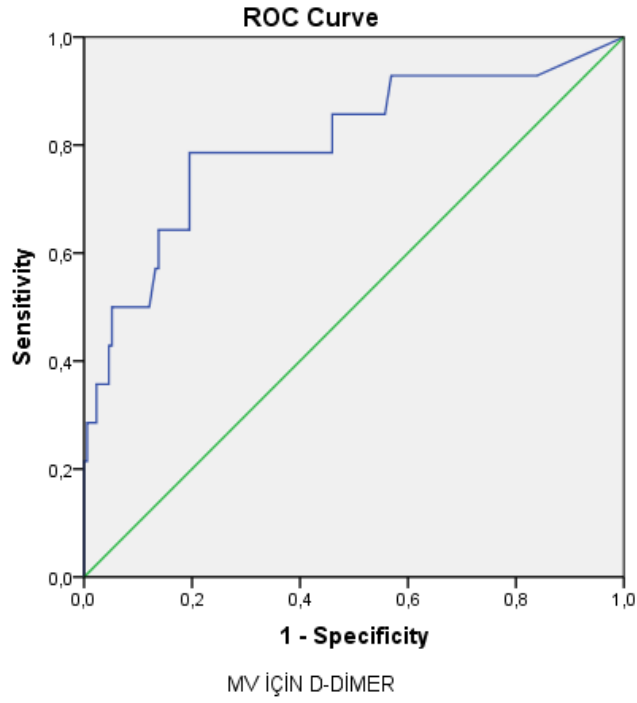
Şekil 19. NIMV desteği için D-dimer değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 20. HFNO desteği için D-dimer değerlerinin ROC eğrisi



Şekil 21. İnvaziv MV desteği için D-dimer değerlerinin ROC eğrisi



5. TARTIŞMA

Literatürü incelediğimizde, ileri yaş ve erkek cinsiyetin COVID-19 ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. COVID-19 ile ilişkili olmasının yanında erkek cinsiyetin şiddetli klinik ve artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu savunan yayınlar bulunmaktadır. Li ve arkadaşlarının 548 COVID-19 hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, ileri yaş (>65) ve erkek cinsiyetin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (132). Çalışmada yer alan hastaların 279'u erkek (%50,9) iken, erkek hastaların 126'sı (%45,2) ciddi olmayan kliniğe, 153'ü (%56,9) ise ciddi kliniğe sahip olarak bildirilmiştir. İki grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde ciddi COVID-19 kliniğinin erkek cinsiyetle ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada 65 yaş ve üzeri hastaların ciddi COVID-19 kliniği ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Hafif veya ciddi kliniğe sahip 65 yaş üzeri hastalar kıyaslandığında, ciddi kliniğe sahip grubun sayıca neredeyse iki kat daha fazla bireyi kapsadığı bildirilmiştir (Hafif klinikle seyreden >65 yaş oranı %26,9 (n=75/279), ciddi klinikle seyreden >65 yaş hasta oranı %50,2 (n=135/269), $p<0,001$). Sun ve arkadaşlarının 244 COVID-19 hastası üzerinde yaptığı çalışmada erkek cinsiyetin COVID-19 ile ilişkili olduğu, lakin iki cinsiyet arasında mortalite açısından anlamlı fark görülmediği bildirilmiştir (410). Zhou ve arkadaşlarının 191 COVID-19 hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, ileri yaş mortalite ile ilişkilendirilmiştir (sağ kalımı olan grubun yaş ortalaması=52,0, mortalite ile seyreden grubun yaş ortalaması=69,0, $p<0,0001$) (126). Aynı çalışma içerisinde erkek cinsiyet oranı tüm alt gruplarda kadın cinsiyete kıyasla yüksek bulunmuştur (tüm hasta grubunda %62 (n=119/191), sağ kalan grupta %59 (n=81/137), mortalite ile seyreden grupta ise %70 (n=38/54). Tang ve arkadaşlarının 449 COVID-19 hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, popülasyon içerisinde yer alan hastaların 268'inin erkek 181'inin kadın olduğu saptanmış ve erkek cinsiyetin COVID-19 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (227). Aynı çalışmada mortalite ile seyreden hastalarda erkek cinsiyetin baskın olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak COVID ileri yaş ile anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi olarak çalışmamıza dahil ettiğimiz COVID şüpheli hastaların yaş ortalamasının her iki grupta da 50 yaşın altında olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz (COVID grubu yaş ortalaması: 48 , non-COVID grubu yaş ortalaması: 46). Erkek cinsiyet ise literatürle benzer şekilde COVID ile ilişkili bulunmuştur. PCR pozitif olan hastaları sağ kalım durumlarına göre incelediğimizde ise, sağ kalan grubun yaş ortalaması 44,5 iken ölümle

sonlanan grubun yaş ortalaması 81,5 olarak belirlenmiştir. Bu da literatürle uyumlu şekilde ileri yaş hastalarda mortalitenin arttığını göstermektedir. PCR pozitif olan grupta sağ kalımı olmayan hastaların yaş ortalamasının bu kadar yüksek olması eşlik eden komorbiditelerin olması ile açıklanabilir. Sağ kalımı olan ve olmayan grupta eşlik eden komorbiditeler açısından anlamlı fark olması da bunu desteklemektedir. PCR pozitif olan grup BT’de infiltrasyon olup olmamasına göre değerlendirdiğimizde ise, infiltrasyon olan grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek idi. (PCR pozitif, BT’de infiltrasyon olmayan grup yaş ortalaması: 39,5 – PCR pozitif, BT’de infiltrasyon olan grup yaş ortalaması: 52). BT’de infiltrasyon olan grupta yaş ortalamasının yüksek olmasının yine eşlik eden komorbiditeler ve ileri yaş nedeniyle zayıflamış immün sisteme bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19 ve klinik özellikleri geniş bir spektruma sahiptir ve bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Alizadehsani ve arkadaşlarının 319 hasta üzerinde yaptığı çalışmada COVID ve non-COVID grupların klinik özellikleri arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir (411). Sonuçlara göre ateş, dispne, güçsüzlük, kuru öksürük, titreme, terleme, iştahsızlık, baş dönmesi, koku ve tat alamama iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Li ve arkadaşlarının çalışmasında 548 COVID-19 hastası arasında yalnızca 6 hasta asemptomatik iken hastalarda en sık görülen semptomlar; ateş (%95,2), yorgunluk (%47,1), boğaz ağrısı (%5,1), öksürük (%75,5), göğüs ağrısı (%7,5), dispne (%56,6), göğüste hassasiyet (%38,1), baş dönmesi (%10,2), bilinç bulanıklığı (%3,1), baş ağrısı (%11,3), miyalji (%20,3), kusma (%8,2), ishal (%32,7) olarak bildirilmiştir (132). Giri ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre COVID-19 hastalarında en sık görülen semptomlar; ateş (%88,3), öksürük (%62,2), halsizlik (%39,5), dispne (%31,5), boğaz ağrısı (%11,7) ve baş ağrısı (%11,1) idi ($p<0,001$) (412). Çalışmamızda yer alan COVID ve non-COVID grup semptomları kıyaslandığı zaman, iki grup arasında literatürle uyumlu bulgular olduğu görüldü. COVID grubundaki hastalarda görülen ateş (%51,6), öksürük (%43,2), halsizlik (%35,9), nefes darlığı (%15,1), miyalji (%29,7), boğaz ağrısı (%21,4), tat-koku kaybı (%5,7) semptomları non-COVID grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Bahsi geçen semptomların COVID grubunda, non-COVID grubuna kıyasla daha fazla olduğu görüldü. Göğüs ağrısı, ishal, baş ağrısı, karın ağrısı ve cilt döküntüsü iki grup arasında anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). İki grup arasındaki vital değerlere bakıldığında COVID grubunda

görülen ortalama ateş değerinin ($37,22\pm 0,80$), non-COVID grubunda görülen ateş değerine ($36,95\pm 0,83$) kıyasla daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). COVID grubu kendi içerisinde sağ kalımı olan ($n:174/192$) ve sağ kalımı olmayan ($n:18/192$) olarak iki grupta incelendiğinde; sağ kalımı olmayan grupta nefes darlığı ($p<0,001$) ve karın ağrısı ($p=0,029$) şikayetinin anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi. Karın ağrısının lokalizasyonu ile ilgili veriler kısıtlı olmakla beraber, alt lob akciğer tutulumuna bağlı olarak karın üst kadran bölgesindeki ağrılar hastalar tarafından karın ağrısı olarak hissedilmiş olabilir.

COVID-19 ve hastaların sahip olduğu komorbiditeler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde Li ve arkadaşları hastaları PCR sonuçlarına göre iki grupta incelemiştir (413). İki grup içinde yer alan hastalar sahip oldukları komorbiditeler açısından incelendiğinde kronik böbrek hastalığı PCR pozitif grupta daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak farklılık gösteren tek komorbidite olmuştur. 1054 hastayı içeren diğer benzer çalışmada ise Brendish ve arkadaşları, COVID ve non-COVID grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren tek hastalığın KOAH olduğunu bildirmiş ve PCR negatif olan grupta KOAH oranının yüksek olduğunu saptamışlardır. (414). Özkarafakılı ve arkadaşlarının PCR pozitif ve negatif 569 hastayı içeren çalışmasında, iki grup arasında eşlik eden komorbiditeler açısından anlamlı fark bulunmamıştır (415). Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 hastaları sağ kalımı olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve komorbiditeler ile olan ilişkisi incelenmiştir. Sonuçlara göre iki grup arasında hipertansiyon ($p=0,0008$), diabetes mellitus ($p=0,0051$), koroner arter hastalığı ($p<0,0001$), kronik obstrüktif akciğer hastalığı ($p=0,047$) ve kronik böbrek hastalığı ($p<0,024$) komorbiditeleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiş ve sağ kalımı olmayan grupta daha sık izlenmiştir (126). Li ve arkadaşları, 548 COVID-19 hastası üzerinde yaptıkları çalışmada yer alan bireyleri, şiddetli COVID-19 kliniği olan ve olmayan olarak iki gruba ayırmış ve elde ettikleri sonuçlara göre bazı komorbiditeleri ciddi klinik ile ilişkilendirmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (4.8% - 1.4%; $P=0,026$), koroner arter hastalığı (10.4% vs 2.2%; $P< 0,001$), hipertansiyon (38.7% vs 22.2%; $P<0,001$), ve diabetes mellitus (19.3% vs 11.1%; $P=0,009$) COVID-19 kliniğinin şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda Non-COVID hasta grubunda komorbidite oranı anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,01$). Hasta popülasyonumuzda en sık belirlediğimiz komorbiditeler arasında yer alan hipertansiyon ($p<0,01$), koroner arter hastalığı ($p<0,05$), KOAH ($p<0,05$) ve

atriyal fibrilasyon öyküsü ($p<0,01$) non-COVID grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı. Diğer komorbiditeler açısından ise anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). KOAH'ın non-COVID grubunda daha yüksek görülmesi Brendish ve arkadaşları ile benzer iken Özkara fakılı ve arkadaşlarının çalışmasında komorbiditeler açısından herhangi bir fark olmaması çalışmamız ile çelişmekteydi. Bu duruma neden olan başlıca sebebin iki hasta popülasyonu arasındaki nicelik farkı olabileceğini düşünmekteyiz (COVID grubu $n=192$, non COVID grubu $n=641$). Çünkü benzer sonuç gösteren Brendish ve arkadaşlarının çalışmasında 352 COVID hastası var 702 non COVID hasta bulunmakta iken karşıt sonuç elde ettiğimiz Özkara fakılı ve arkadaşlarının çalışmasında ise 284 COVID, 285 non-COVID hasta bulunmaktaydı. Ek olarak, hastanemizin bulunduğu bölgede acil servise sıkça başvuran çok sayıdaki ileri yaştaki AF öyküsüne sahip KOAH hastası da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Diğer yandan PCR pozitif hastaları kendi içerisinde değerlendirdiğimizde, kliniği ölümle sonlanan ve sağ kalımı olan hastaların komorbiditeleri arasında anlamlı bir fark bulunmaktaydı ve bulgularımız literatür ile uyuşmaktaydı. Sağ kalımı olmayan grupta hipertansiyon ($p<0,001$), diabetes mellitus ($p=0,047$), koroner arter hastalığı ($p<0,001$), konjestif kalp yetmezliği ($p<0,001$), kronik böbrek yetmezliği ($p=0,005$) ve atriyal fibrilasyon ($p<0,001$) istatistiksel olarak daha yüksek oranda izlendi. Bu sebeple, PCR pozitif hastalara eşlik eden komorbiditeler varlığında mortalitenin arttığını düşünmekteyiz.

COVID-19 tanısını koymada altın standart RT-PCR testi olmakla beraber testin sonuçlanması zaman almaktadır ve acil servis gibi hasta sirkülasyonunun hızlı olduğu kliniklerde sorun teşkil etmektedir. Bu sebeple hasta kliniği ile beraber laboratuvar sonuçlarının COVID-19 ön tanısını koymada, prognozu öngörmede bize yardımcı olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 ve laboratuvar parametreleri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Alfadda ve arkadaşlarının çalışmasında, PCR pozitif ve negatif grup arasındaki laboratuvar sonuçları (başvuru anında bakılan) kıyaslanmıştır (416). Hemoglobin, AST, ALT, LDH, CRP değerleri COVID grubunda istatistiksel olarak daha yüksek iken, Kreatinin, BUN, troponin, trombosit değerleri anlamlı şekilde daha düşük seviyede kaydedilmiştir. D-dimer ise iki grup arasında fark göstermemiştir. Kamel ve arkadaşlarının çalışmasında da PCR pozitif ve negatif grup arasındaki laboratuvar sonuçları kıyaslanmıştır (417). Hemoglobin değerleri PCR pozitif grupta daha yüksek iken trombosit, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve D-dimer istatistiksel olarak daha

düşük düzeyde kaydedilmiştir. CRP iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. Karimi ve arkadaşlarının çalışmasında da PCR pozitif grupta Hemogloblin düzeyi anlamlı olarak yüksek iken lökosit ve lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük düzeyde kaydedilmiştir (418). CRP iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. Shang ve arkadaşları 543 COVID-19 hastasını içeren çalışmalarında, popülasyon içerisinde yer alan bireyleri ciddi kliniğe sahip olan ve olmayan şekilde iki gruba ayırarak incelemiştir. Başvuru anında bakılan laboratuvar değerleri arasında yer alan lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, D-dimer, CRP, prokalsitonin, LDH ve kreatinin iki grup arasında anlamlı fark göstermiştir. Şiddetli kliniğe sahip olan grupta lenfosit ve platelet sayısı anlamlı olarak daha düşük iken D-dimer, CRP, prokalsitonin, LDH ve kreatinin anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahip olarak belirlenmiştir (419). Çalışmamızda yer alan hastaları PCR sonuçlarına göre COVID ve non COVID olarak iki gruba ayırdığımızda, acil servise başvuru anında görülen laboratuvar değerleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. Yukarıda bahsi geçen her üç çalışmada (416-418) da Hemogloblin düzeyleri COVID grubunda anlamlı olarak daha yüksek olup çalışmamız ile uyum gösterdi. Lökosit ve lenfosit düzeyleri Karimi ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi çalışmamızın COVID grubunda da anlamlı olarak düşük seviyelerde izlendi. Alfadda ve Kamel'in çalışmasında olduğu gibi COVID grubumuzda yer alan hastaların trombosit düzeyleri anlamlı olarak daha düşük seviyelerde izlendi. AST ve ALT düzeyleri ise Alfadda ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak COVID grubumuzda anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde izlendi. COVID grubu kendi içerisinde iyileşen (n:174/192) ve kliniği ölümlle sonlanan (n:18/192) olarak iki grupta incelendiğinde; kliniği ölümlle sonlanan grupta hemogloblin ve GFR düzeyleri anlamlı olarak düşük izlendi. CRP, D-dimer, LDH, lökosit, nötrofil, kreatinin, BUN ve laktat değerleri ise anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde izlendi. Bu açıdan çalışmamız Shang ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermektedir. COVID-19 hastalığının şiddeti arttıkça, CRP ve D-dimer gibi akut faz reaktanları başta olmak çeşitli laboratuvar parametrelerinde artış olduğunu düşünmekteyiz.

Brendish ve arkadaşlarının çalışmasında COVID şüphesi ile başvuran hastalar PCR sonuçlarına göre ikiye ayrılmıştır. Başvuru anında bakılan CRP düzeyleri açısından COVID (n:352/1054) ve non-COVID (702/1054) grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (COVID CRP ortalaması; 95 mg/L, non-COVID CRP ortalaması; 26 mg/L) (414). Fink ve arkadaşlarının çalışmasında da COVID şüphesi ile başvuran hastalar PCR sonuçlarına göre ikiye ayrılmıştır. Başvuru anında

bakılan CRP düzeyleri bu çalışmada da iki grup arasında anlamlı bulunmuştur. PCR pozitif gruptaki CRP ortalaması 67 ± 8 iken PCR negatif grupta 47 ± 6 olarak belirlenmiştir (420). Karimi ve arkadaşlarının benzer çalışmasında PCR negatif (n:53/164, 36,5 mg/L) ve PCR pozitif (n:111/164, 42,7 mg/L) iki grup için başvuru anında görülen CRP değerlerinin ortalaması arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir ($p=0,180$) (418). Kamel ve arkadaşları, COVID şüphesi ile başvuran hastaları PCR sonuçlarına göre ayırdıklarında başvuru anında bakılan CRP değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (COVID grubu CRP ortalaması (mg/L): $38,80\pm 51,38$, non-COVID grubu CRP ortalaması (mg/L): $40,74\pm 44,55$, $p=0.846$) (417). Çalışmamızda, COVID ($30,56\pm 52,98$ mg/L) ve non-COVID ($43,87\pm 67,56$ mg/L) gruplar arasındaki CRP ortalamaları arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu açıdan Karimi ve Kamel'in çalışması hem ortalama değerler hem de anlamlılık bakımından çalışmamız ile benzer iken Brendish ve Fink'in çalışmaları sonuçlarımızla çelişmekteydi (414, 417, 418, 420). CRP değerlerinde anlamlı fark görülmemesinin temel sebebi olarak non-COVID grubundaki hastalarında da CRP değerlerini yükselten ikincil sebeplerin varlığını (enfeksiyon, malignite vb) düşünmekteyiz. Kliniği şiddetli seyreden ve ek tedavi modalitelerine ihtiyaç duyan hastalar için duyulan YBÜ ihtiyacı çalışmalar arasındaki farkı açıklayabilir. Bu hastaların yüksek CRP değerlerine sahip olması öngörülebilir ve literatür tarafından da desteklenmektedir. Brendish ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan PCR pozitif hastaların YBÜ ihtiyacı %18, Fink ve arkadaşlarının çalışmasında %25 iken çalışmamızla (PCR pozitif YBÜ yatış oranı %8,3) uyum gösteren iki çalışmada bu oranın %10'un altında olması da CRP değerlerinde görülen farklılığın sebebi olabilir. İbnouf ve arkadaşları PCR pozitifliğini öngörmek için çeşitli laboratuvar parametreleri üzerinde çalışmışlardır. PCR pozitifliğini öngörmek için yaptıkları ROC analizinde, CRP için cut-off değerini 6,2 mg/L ve üzerindeki değerler olarak belirlemişlerdir (421). Bizim çalışmamızda ise CRP'nin PCR pozitifliğini ayırt etmedeki hassasiyetini değerlendirmek için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) anlamlı bulunmamıştır. Tan ve arkadaşları COVID-19 hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada başvuru anında bakılan CRP ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Yaptıkları ROC analizi sonucunda CRP değeri 20,42 mg/L'nin üzerinde olmasının kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (83% sensitif ,91% spesifik) (268). Peiro ve arkadaşları ise 196 COVID-19 hastası üzerinde yaptıkları çalışmada çeşitli biyobelirteçlerin mortaliteyi öngörmedeki spesifikliğini araştırmışlardır. CRP, sağ kalımı olan

(n:159/196) ve olmayan (n:37/196) iki grup arasında anlamlı fark göstermekle beraber, sağ kalımı olmayan grupta daha yüksek (67,6 mg/L) bir ortalamaya sahip olmuştur. CRP'nin 30 günlük mortaliteyi öngörmedeki etkinliğini değerlendirmek için yapılan ROC analizde ise cut-off değer 100 mg/L ve üzerindeki değerler olarak belirlenmiştir (68% sensitif, 62% spesifik) (422). Yousaf ve arkadaşlarının 386 COVID-19 hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, sağ kalımı olmayan grupta (Ortanca:48 mg/L) CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve yaptıkları ROC analizi sonucunda CRP değeri 30 mg/L'nin üzerinde olanlarda mortalitenin arttığı belirlenmiştir (%68,5 sensitif, %92,3 spesifik). Bizim çalışmamızda ise PCR pozitif hastalar arasında sağ kalımı olan ve olmayan iki grup arasındaki CRP ortalamaları sağ kalımı olmayan grupta 128,13±98,39 ortalama ile belirgin farklılık göstermiştir. Peiro ve Yousaf'ın çalışmalarının sonuçları da çalışmamızı destekler niteliktedir. Dolayısıyla bir akut faz reaktanı olan CRP'nin COVID-19 şiddeti ile pozitif korele olduğunu düşünmekteyiz. Yaptığımız ROC analizi sonucunda ise CRP değeri 8,15 mg/L'nin üzerinde olan PCR pozitif hastalarda BT'de infiltrasyon oranının arttığını, 12,6 mg/L'nin üzerinde olanlarda ise 30 günlük mortalite oranının arttığını belirledik. Herold ve arkadaşları COVID-19 hastalarında mekanik ventilatör ihtiyacını değerlendirmişlerdir. Yaptıkları ROC analizi sonucunda, başvuru anında bakılan CRP değeri 32,5 mg/L'nin üzerinde olan bireylerde invaziv mekanik ventilatör ihtiyacının arttığını belirlemişlerdir (423). Pernia ve arkadaşları hospitalize edilmiş COVID 19 hastaları üzerine yaptıkları çalışmada CRP değeri 76,45 mg/L'nin üzerinde olan hastalarda invaziv MV ihtiyacının arttığını belirlemişlerdir (%96,9 sensitif, %44 spesifik). Biz ise çalışmamızda CRP değeri 15 mg/L'nin üzerinde olanlarda invaziv MV ihtiyacının arttığı sonucuna vardık. Literatürde ek tedavi modaliteleri ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, sıklıkla invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı ile ilişkili sonuçlar olduğu görüldü. Bu açıdan çalışmamız diğer ek tedavi modalitelerine duyulan ihtiyaç ve akut faz reaktanları arasındaki ilişkiyi ROC analizi ile inceleyen ender çalışmalar arasında yer almaktadır. Oksijen ihtiyacı CRP değeri 5,65 mg/L'nin üzerinde olan bireylerde artmış iken, non-invaziv MV ihtiyacı ve yüksek akımlı oksijen tedavisi ihtiyacının CRP değeri 45,65 mg/L olan bireylerde arttığını belirledik.

Kamel ve arkadaşları, semptomları olup COVID şüphesi ile takip edilen 297 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada hematolojik parametreler üzerine yoğunlaşmışlardır (417).

Hastaları PCR sonuçlarına göre COVID (n:175/297) ve non-COVID (n:122/297) olarak iki gruba ayırmışlardır. D-dimer sonuçları her iki grupta da belirlenen aralığın (0-0,5 mg/L) üzerinde saptanmış olup anlamlı fark göstermekle beraber, COVID olan grupta daha düşük düzeylerde saptanmıştır (COVID grubu D-dimer (mg/L): $1.24 \pm 3,88$), non-COVID grubu D-dimer (mg/L): 3.04 ± 4.27), $p=0,036$). Alfadda ve arkadaşları, COVID şüphesi olan 603 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları PCR sonuçlarına göre iki grupta incelemiştir. COVID (n:488/603, D-dimer ort: 1,01 mg/L) ve non-COVID (n:115/603, D-dimer ort: 1,28 mg/L) grup arasında başvuru anında bakılan D-dimer değerleri arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir ($p=0,163$) (416). Orlacchio ve arkadaşları COVID şüphesiyle takip edilen 462 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada laboratuvar verilerini incelemiştir (424). Hastaları PCR pozitif ve negatif olmalarına göre ayırmışlar ve iki grup arasında D-dimer değerleri açısından anlamlı fark izlenmemişlerdir ($p=0,279$). COVID-19 hastaları üzerinde yapılan iki çalışmada ise artmış D-dimer düzeylerinin, artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (295, 296). Çalışmamızda, başvuru anında bakılan D-dimer değerleri COVID ile non-COVID grup arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı fark göstermiş ve COVID grubunda D-dimer değerleri anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Sonuçlarımız Kamel ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu iken Alfadda ve Orlacchio'nun çalışması ile çelişmektedir. İki grup arasındaki farklılığa eşlik eden komorbiditelerin yol açtığını düşünmekteyiz. Kamel ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda da non-COVID grubundaki hastaların HT, KAH, KOAH, AF gibi D-dimer yüksekliğine yol açabilecek komorbiditelerin anlamlı olarak daha yüksek olması da bu düşüncemizi desteklemektedir. Sağ kalımı olmayan ($3,27 \pm 5,09$ mg/L) PCR pozitif hasta grubumuzda da D-dimer ortalama değerleri sağ kalımı olan ($0,55 \pm 0,55$ mg/L) gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sağ kalımı olmayan PCR pozitif hastalardaki D-dimer düzeylerinin yüksek olmasının mikrotrombüslere ve enflamasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle malignite gibi d-dimer düzeylerini yükselten ve immün sistemi zayıflatarak COVID-19'a yakalanma olasılığını arttıran kronik hastalıkların varlığı da bu artışın sebebi olabilir. Literatür incelendiğinde sıklıkla mortalite ve D-dimer arasındaki ilişkiyi irdeleyen ve bununla ilgili ROC analizlerinin yapıldığı çalışmalar olduğunu gördük. Çalışmamız ek tedavi modalitelerine duyulan ihtiyaç ve D-dimer arasındaki ilişkiyi ROC analizi ile inceleyen ender çalışmalar arasındadır. Yousaf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCR pozitif hastalar sağ kalımı olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta incelenmiştir. Çeşitli

lab parametrelerinin değerlendirildiği çalışmada D-dimer ortalaması sağ kalımı olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Sağ kalımı olmayan grup ortalaması: 1,07 mg/L, Sağ kalımı olan grup ortalaması 0,71 mg/L) (425). Yapılan ROC analizinde ise D-dimer değeri 0,4 mg/L'nin üzerinde olan COVID-19 hastalarında 30 günlük mortalitenin arttığı bildirilmiştir. Peiro ve arkadaşlarının çalışmasında da sağ kalımı olmayan grupta D-dimer değerleri anlamlı olarak yüksek iken yapılan ROC analizinde 30 günlük mortaliteyi öngörmek için belirlenen değer 1,11 mg/L ve üzerindeki değerler olarak bildirilmiştir (422). Milenkovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 hastaları sağ kalım olup olmamasına göre iki grupta incelenmiştir. Sağ kalımı olmayan grupta başvuru anında bakılan D-dimer ortalaması anlamlı olarak daha yüksek iken 30 günlük mortaliteyi öngörmek için belirlenen değer ise 0,76 mg/L ve üzerindeki değerler olmuştur (426). Sonuçlarımıza göre D-dimer değeri 0,94 mg/L'nin altında olan bireylerde PCR pozitifliği artmış iken, D-dimer değeri 0,61 mg/L'nin üzerinde olan bireylerde 30 günlük mortalitenin arttığını gözlemledik. Ek tedavi modaliteleri açısından incelendiğinde ise D-dimer değeri 0,56 mg/L'nin üzerinde olan bireylerde O2 desteği ihtiyacı artarken, 0,67 mg/L'nin üzerindeki değerlerde invaziv MV ve HFNO ihtiyacının arttığı, 0,68 mg/L'nin üzerindeki değerlerde ise NIMV ihtiyacının arttığı belirlendi.

Eslami ve arkadaşlarının çalışmasında PLR'nin COVID-19 prognozunu öngörmedeki etkinliği araştırılmıştır (427). Popülasyon, COVID hastaları (n:520/1047) ve sağlıklı bireyler (n:527/1047) olarak iki gruba ayrılarak başvuru anında görülen PLR değerleri incelenmiştir. PLR değerlerinin ortalaması COVID grubunda 172,88 iken, sağlıklı grupta 104,16 olarak belirlenmiş ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmanın sonraki aşamasında COVID grubu kendi içerisinde sağ kalımı olanlar ve olmayanlar olarak tekrar değerlendirilmiştir. PLR değeri sağ kalımı olmayan grupta 191,19 ortalama ile daha yüksek seyretmekle beraber iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir (p=0,276). Seyit ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan hastalar, çalışmamıza benzer şekilde COVID (n:110/233) ve non-COVID (n:123/233) olarak iki gruba ayrılmıştır (89). Çalışmalarında, COVID-19 hastalığını ve Platelet/lenfosit oranını iki grup arasında incelemiştir. Başvuru anında bakılan PLR oranının PCR pozitif olan gruptaki ortalaması $156,47 \pm 112,51$ iken, PCR negatif olan grupta $109,14 \pm 38,6$ olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki PLR farkı istatistiksel olarak

anlamli kabul edilmiştir (p=0,0001). Ek olarak PCR pozitif olan grupta PLR için ROC analizi yapılmış ve eğri altında kalan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ROC analizi sonucuna göre PLR değeri 102,8 ve üzerinde olan hastalarda PCR pozitifliği oranı anlamlı şekilde artmıştır (89). Güneysu ve arkadaşları, acil servise COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalarda mortaliteyi öngörme üzerine bir çalışma gerçekleştirmişlerdir (239). 169 hastayı içeren popülasyondaki hastaların tamamı PCR pozitif olup sağ kalımı olan (n:85/169) ve olmayan (n:84/169) şeklinde ikiye ayrılmıştır. Tüm popülasyonun PLR ortalaması 150,0 iken sağ kalımı olan hasta popülasyonunda PLR ortalaması 176,85, sağ kalımı olmayan grupta ise 113,38 olarak belirlenmiş ve iki grup arasındaki PLR farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan ROC analizine göre PLR değeri 148,85'in altında olan PCR pozitif hastalarda mortalitenin arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Ertekin ve arkadaşlarının çalışmasında ise acil servis içerisinde yer alan yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 hastaları sağ kalımı olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır (429). Başvuru anında bakılan PLR ortalaması sağ kalımı olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Sağ kalımı olan PLR ort: 264,4 , Sağ kalımı olmayan PLR ort: 548,3). ROC analizi sonucunda, COVID-19 hastaları için PLR'nin 345,9 ve üzerinde olmasının kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. COVID-19 hastalarında görülen tromboza eğilim ve lenfopeni varlığı nedeniyle PLR değerlerinde artış beklemekle beraber çalışmamızda başvuru anında bakılan PLR değerleri COVID (161,49±97,62 ve non-COVID (158,27±132,20) grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. COVID grubumuzun PLR ortalaması Seyit ve Eslami'nin çalışması ile benzerlik göstermekte iken non-COVID grubundaki beklenmeyen PLR yüksekliği çalışmamızın sonuçlarını etkilemiştir. Ortalama lenfosit değerleri literatürle uyumlu olarak COVID grubumuzda daha düşük iken non-COVID grubunda yer alan hastaların ortalama trombosit değerlerindeki yükseklik PLR değerlerinin ortalamasını etkilemiş olabilir. Trombosit yüksekliğinin çok fazla sebebi olmakla beraber sonuçlarımızı etkileyen en önemli sebeplerden biri olarak non-COVID grubunda yer alan ve tromboza eğilimi arttıran AF öyküsüne sahip hastaların anlamlı şekilde fazla olmasını düşünmekteyiz. (COVID grubu AF öyküsü yüzdesi %10,4 , non-COVID AF öykü yüzdesi %20). Çalışmamızda literatürden farklı olarak sağ kalımı olan/olmayan PCR pozitif hastaların PLR değerleri de anlamlı fark göstermemiştir. İki grupta da beklenildiği üzere lenfopeni görülmekle beraber lenfosit ortalamaları iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. Ek olarak trombosit düzeyleri de iki grup arasında anlamlı fark

göstermemiştir. Trombosit düzeylerindeki bu benzerliğin gelişmesinde iki faktör rol almış olabilir. Birincisi tromboza yatkınlığı arttıran atriyal fibrilasyon öyküsü sağ kalımı olan grupta %6 iken, sağ kalımı olmayan grupta %44 oranında izlenmiştir. COVID gelişimi ile beraber reaktif trombositozun olmasını beklediğimiz bu hastalarda kliniğin kötüleşmesi ile beraber gelişmiş olabilecek ve COVID komplikasyonları arasında yer alan dissemine intravasküler koagülasyon tablosunun gelişmesi de sağ kalımı olmayan gruptaki trombosit ortalamasını düşürmüş olabilir. Ertekin ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan 548,3 PLR ortlamasına sahip sağ kalımı olmayan hasta popülasyonu daha fazla tromboza eğilim göstermiş olabilir veya Güneysu ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan ve PLR ortalaması 113,38 olan hasta popülasyonu DIC'e çok fazla eğilim göstermiş olabilir. Bizim çalışmamızda da AF ve olası DIC öyküsünün birbirini dengelemesi nedeniyle trombosit düzeyleri arasında anlamlı fark oluşmamış olabilir. Bu da PLR düzeylerini etkileyerek iki grup arasında anlamlı fark görülmemesini açıklayabilir. PLR düzeyleri için PCR pozitifliğini, mortaliteyi ve ek tedavi modalitelerini öngörme noktasında yaptığımız eşik değer belirleme çalışmasında ise ROC analizlerinin hiçbiri anlamlı bulunmamıştır. PLR'nin çalışmamızdaki sonuçları klinik olarak anlamlı olmadığı için CRP ve D-dimer ile kıyası yapılamamıştır.

Brendish ve arkadaşlarının 1054 COVID-19 şüpheli hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, COVID ve non-COVID olmak üzere iki grup oluşturularak hastaların çeşitli klinik özellikleri incelenmiş idi (414). PCR pozitif grupta 352 hasta yer alırken, negatif grupta 702 hasta bulunmaktaydı. COVID grubundaki hastaların oksijen, yüksek akımlı oksijen, NIMV ve invaziv MV ihtiyacı COVID grubundaki hastalarda anlamlı olarak daha fazla olmakla beraber YBÜ ihtiyacı da korele şekilde COVID grubunda daha yüksek oranda izlendi. Li ve arkadaşlarının çalışmasında 125 COVID-19 şüpheli hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, popülasyonu oluşturan hastalar PCR pozitif ve negatif olarak iki grupta incelenmiştir. PCR pozitif grupta 87 hasta, PCR negatif grupta ise 38 hasta yer almıştır (413). İki grup arasında oksijen ihtiyacı ve invaziv mekanik ventilasyon açısından fark yok iken, non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının PCR negatif grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Taburculuk yönünden her iki grupta anlamlı fark olmadığı görüldü. YBÜ ve servis yatış oranları ise değerlendirmeye alınmamış idi. Fink ve arkadaşlarının 219 COVID-19 şüpheli hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, popülasyonu oluşturan hastalar PCR pozitif ve negatif

olarak iki grupta incelenmiştir. PCR pozitif grupta 72, PCR negatif grupta ise 147 hasta yer almıştır. Çalışma sonuçlarına göre PCR pozitif grupta YBÜ ve servis yatışı ihtiyacı anlamlı olarak artmıştır. Ek tedavi modaliteleri ile ilgili veriler ise çalışmada yer almamıştır. Lingli ve arkadaşlarının 93 PCR pozitif COVID 19 hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, popülasyonu oluşturan hastaları sağ kalımı olan ve olmayan olarak iki grupta incelenmiştir (430). Çalışma sonuçlarına göre sağ kalımı olmayan grupta oksijen, NIMV ve invaziv MV ihtiyacı anlamlı olarak artmıştır. Hastaların YBÜ ve servis yatış ihtiyaçları ile ilgili veriler çalışmada yer almamıştır. Çalışmamız sonuçlarında, COVID grubundaki hastaların servis yatış oranı (COVID grubu: %34,9, non-COVID grubu: %19,8) anlamlı olarak daha fazla saptandı lakin YBÜ yatış ihtiyacı ve taburculuk oranları COVID grubunda daha düşük idi. Servise yatış ihtiyacındaki artış Fink ve arkadaşlarının çalışması ile uyum göstermektedir. YBÜ yatış ihtiyacı ise Brendish ve arkadaşlarının çalışması ile çelişmektedir. COVID'in eşlik eden komplikasyonları nedeniyle servis yatışlarında artışa yol açtığını düşünmekteyiz. Non-COVID grubundaki YBÜ yatış oranındaki yükseklik ise hasta popülasyonumuzun eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle olabilir. KOAH hastalığı non-COVID grubunda anlamlı olarak yüksek olmakla beraber, hastanemizin bulunduğu bölgedeki ileri yaştaki KOAH hasta popülasyonu sıklıkla YBÜ yatışı gerektirmektedir. Bu sebeple YBÜ yatış ihtiyacı non-COVID grubu lehine artış göstermiş olabilir. COVID ve non-COVID grubu arasında O2 desteği, NIMV, HFNO desteği ve invaziv MV ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu açıdan Fink ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik görülmekte, Li ve arkadaşlarının çalışması ile NIMV parametresi dışında uyumluk izlenmektedir. Lakin çalışmamız tedavi modaliteleri açısından Brendish ve arkadaşlarının çalışması ile tamamen çelişmektedir. Brendish ve arkadaşlarının çalışması ile bu denli görülen çelişmenin sebebi yoğun bakıma yatış yüzdelerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda yer alan PCR pozitif hastaların YBÜ ihtiyacı %8,3 iken, Brendish ve arkadaşların çalışmasındaki PCR pozitif popülasyonun YBÜ ihtiyacı %17,6 ile neredeyse iki kat daha fazlaydı. COVID grubu kendi içerisinde iyileşen (n:174/192) ve kliniği ölümlle sonlanan (n:18/192) olarak iki grupta incelendiğinde ise sağ kalımı olmayan grupta O2 desteği, HFNO, NIMV, invaziv MV ihtiyacı Lingli ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi daha fazlaydı. Bu sebeple klinik şiddeti arttıkça ek tedavi modalitelerine duyulan ihtiyacın artmasını beklemekteyiz. Hastaların servis ve yoğun bakım ünitelerindeki yatış süreleri ise, çalışmanın yapıldığı dönemdeki şüpheli/kesin tanı COVID hastaların sıklıkla pandemi

hastanelerine sevkinin gerçekleştirilmesi ve hastaların dış merkez bilgilerine erişimin zorluğu nedeniyle kısıtlılık göstermiştir.

Leonard-Lorant ve arkadaşlarının 114 COVID-19 hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, popülasyonu oluşturan hastaların tamamı PCR pozitif olup, BT’de infiltrasyon var/infiltrasyon yok şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir (431). Her iki grupta da 57’şer hasta yer almıştır. İki hasta grubunda yaş ortalaması 41 olarak saptanmış ve anlamlı fark izlenmemiştir. Hastalar herhangi bir komorbiditeye sahip olma açısından incelendiğinde de anlamlı fark izlenmemiştir. Ateş, hastaların semptomları arasında anlamlı olarak fark gösteren tek parametre olup BT pozitif grupta daha fazla gözlenmiştir. Laboratuvar değerleri arasında lenfopeni iki grupta da izlenmiş olup aralarında anlamlı fark görülmemiştir. CRP iki grup arasında anlamlı fark göstermiş olup BT negatif grupta CRP ortalaması 15 mg/L iken, BT pozitif grupta 51 mg/L olarak belirlenmiştir. D-dimer değerleri de iki grupta anlamlı fark göstermiş olup BT negatif grupta D-dimer ortalaması 0,66 mg/L iken, BT pozitif grupta 1,27 mg/L olarak belirlenmiştir. Oksijen ihtiyacı, mekanik ventilatör ihtiyacı ve ölüm oranı BT’de infiltrasyonu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda kaydedilmiştir (431). Kim ve arkadaşlarının 128 COVID-19 hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, popülasyonu oluşturan hastaların tamamı PCR pozitif olup, BT’de infiltrasyon var (n:92/128) /infiltrasyon yok (36/128) şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir (432). Yaş ortalaması iki grup arasında anlamlı fark göstermiş olup BT negatif grupta 43 iken BT pozitif grupta 58,8 olarak kaydedilmiştir. Cinsiyet ise iki grup arasında da anlamlı fark göstermemiştir. Hastalar komorbiditelerine göre incelendiğinde BT pozitif grupta komorbiditeye sahip olma oranı daha yüksek izlenmiş ve anlamlı fark görülen tek komorbidite hipertansiyon olarak belirlenmiştir. İki grup semptomlar açısından kıyaslandığında, ateş ve dispne anlamlı fark göstermiş olup BT pozitif grupta daha fazla görülmüştür. İki grup laboratuvar değerleri açısından kıyaslandığında CRP iki grup arasında fark göstermiş olup BT pozitif grupta daha yüksek seviyelerde ($3,2 \pm 4,9$ mg/L) kaydedilmiş iken D-dimer değerlendirilmeye alınmamıştır. İki grup arasında taburculuk ve mortalite açısından anlamlı fark izlenmemekle beraber, servis/YBÜ yatış ihtiyacı BT pozitif grupta anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Oksijen ihtiyacı BT pozitif grupta daha fazla görülmekle beraber, yüksek akımlı oksijen ve mekanik ventilatör ihtiyacı açısından anlamlı fark görülmemiştir (432). Yılmaz ve arkadaşlarının 130 COVID-19 hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada,

popülasyonu oluşturan hastaların tamamı PCR pozitif olup, BT’de infiltrasyon var (n:68/130) /infiltrasyon yok (62/130) şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir (433). D-dimer (BT negatif ortalaması 0,75 mg/L, BT pozitif ortalaması 1,97 mg/L) ve CRP (BT negatif ortalaması 21,22 mg/L, BT pozitif ortalaması 40,44 mg/L) değerleri BT pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde kaydedilmiştir (433). Bizim çalışmamızda ise BT’de infiltrasyonu olan (n:114/172) ve olmayan (n:58/172) iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ve BT pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Çalışmamız bu açıdan Leonard ve arkadaşlarının çalışması ile çelişirken, Kim ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermektedir. COVID ile ileri yaş ilişkisini destekleyen çok sayıda yayın varlığı göz önüne alarak, ileri yaş ile beraber COVID pnömonisi komplikasyonu artmış olabilir, bu sebeple çalışmamız sonuçları doğrultusunda COVID pnömonisi ve yaş arasında pozitif korelasyon olduğunu düşünmekteyiz. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da BT’de infiltrasyon varlığı ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. İki grup semptomları açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark gösteren semptom nefes darlığı olarak öne çıkmış ve BT pozitif grupta daha yüksek oranda izlenmiştir. Kim ve arkadaşlarının çalışması nefes darlığı şikayeti açısından çalışmamız ile uyumludur. Leonard ve arkadaşları ise nefes darlığı-öksürük vb şikayetler ile ilgili verileri “solunum yolu semptomları” başlığı altında topladıkları için net bir karşılaştırma yapamamaktayız. BT’de infiltrasyonu olan hastalarda nefes darlığının daha fazla olması öngörülebilmekle beraber, sonuçlarımız literatür ile uyum göstermektedir. Bir diğer semptom olan ateş ise çalışmamızda yer alan iki grup arasında anlamlı değilken, Kim ve Leonard’ın çalışmalarında BT pozitif grupta anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. BT pozitif ve negatif gruplarımız sahip oldukları komorbiditelere göre değerlendirildiğinde ise iki grup arasında herhangi bir komorbiditeye sahip olma açısından anlamlı fark izlenmedi. Çalışmamız bu açıdan Leonard ve arkadaşlarının çalışma ise benzerlik gösterdi (431). Komorbiditeler alt başlıklar altında incelendiğinde ise Kim ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi HT anlamlı fark gösteren tek komorbidite olarak öne çıktı (432). Çalışmamızda yer alan BT pozitif ve negatif gruplar arasındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde ise literatürle uyumlu şekilde D-dimer (BT negatif ort: 0,36 mg/L, BT pozitif ort: 0,48 mg/L ve CRP (BT negatif ort: 8,35 mg/L, BT pozitif ort: 44,45 mg/L) değerleri BT’de infiltrasyonu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde izlenmiştir. BT’de infiltrasyonu olan grupta CRP ve D-dimer yüksekliğinin

pnömoniye ikincil akut faz reaktanlarındaki artış sebebiyle geliştiğini düşünmekteyiz. D-dimer düzeylerindeki artışa bir diğer sebep olarak da COVID-19 pnömonisinin ek komplikasyonları arasında yer alan mikrotrombüslerin yol açtığı düşüncesindeyiz. BT pozitif ve negatif gruplarımız ek tedavi modaliteleri ve yatış ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde ise, BT pozitif grupta servis ve YBÜ yatışı daha fazla izlendi. Ölüm oranı ve O2 ihtiyacı BT pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek iken, HFNO ve MV ihtiyacı açısından ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. BT pozitif hastaların daha fazla oksijen ihtiyacı olması Kim ve Leonard'ın çalışmasıyla uyumluydu. BT pozitif hasta grubumuzda anlamlı olarak daha düşük saturasyon değerlerinin olmasının pnömoniye ikincil oksijen ihtiyacındaki artış sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçlarımız, BT pozitif hastalardaki mortalite oranı açısından değerlendirildiğinde ise Leonard ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluyken iken Kim ve arkadaşlarının çalışması ile çelişmekteydi. Bunun temel sebebi hastaların sahip oldukları kliniğin şiddeti ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamız ve Leonard'ın çalışmasındaki CRP değerleri daha yüksek seviyelerde izlenmekte iken Kim ve arkadaşlarının çalışmasındaki ortalama CRP değerleri nispeten daha düşük seviyedeydi. Bu sebeple yüksek CRP değerleri ve BT'de infiltrasyon varlığının artmış mortalite ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Servis ve YBÜ ihtiyacının BT pozitif hastalarda daha fazla olması, olası saturasyon düşüklüğü ve pnömoni varlığı nedeniyle öngörülebilmektedir. Kim ve arkadaşlarının çalışma sonuçları da çalışmamızı bu yönden desteklemektedir (432).

6. SONUÇ

31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde başlayan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul gören COVID-19 salgını, günümüze kadar yaklaşık 535 milyon insanın enfekte olmasına ve 6 milyondan fazla insanın hayatını kaybetmesine yol açmış ve tüm dünyadaki yaşam seyrini derinden etkilemiştir. Küreselleşen dünyada tüm toplumları etkileyecek salgınların ortaya çıkacağı öngörüsü daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur ki bu sebeple yaşadığımız bu pandemi ne ilk ne de son olacaktır. Devletlerin salgınlara karşı hazırlıklı olmasının yanında dünya toplumlarının da salgınlar karşısında sergilediği tutum bu pandemi ile bir kez daha önemini göstermiştir. COVID-19'un yol açtığı can kayıplarının yanında sebep olduğu ekonomik kayıplar da çok sayıda devleti derinden etkilemiştir. COVID'in geniş spektrumlu kliniği, tanı testlerinin %100 güvenilir olmaması, ortaya çıkan yeni varyantların varlığı da bulaş zincirinin kırılmasını güçleştirmektedir. PCR pandemi döneminin ilk gününden bu yana COVID-19 tanısı için altın standart olmakla beraber test sonuçlarının kısa sürede elde edilememesi, tekrarlamak için en az 24 saat geçmesinin gerekmesi ve yalancı negatiflikler gibi durumlar nedeniyle acil servis triajında tanı ve prognozu öngörmeye yardımcı olacak laboratuvar parametrelerini belirlemeyi planladık.

Sonuçlarımız doğrultusunda COVID-19 hastalığı ve yaş arasında anlamlı ilişki saptamamakla beraber erkek cinsiyetin COVID-19 ile ilişkili olduğunu gösterdik. Bunun yanında COVID-19 olan hastalarda ise ileri yaşın mortalite ve BT'de pnömonik tutulum oranlarında artış ile ilişkili olduğu sonucuna ulaştık. Dolayısıyla 65 yaş ve üzerindeki erkek bireylerde COVID-19 tanı ve prognozu açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz. Şikayetler açısından ise acil servise ateş, öksürük, halsizlik, dispne, miyalji, boğaz ağrısı, tat-koku kaybı şikayetleri ile başvuran hastalara karşı daha dikkatli yaklaşılması, özellikle nefes darlığı olan COVID-19 hastalarının BT'de daha yüksek infiltrasyon oranı ve mortalite riskine sahip olduklarının unutulmaması gerektiği kanaatindeyiz. Acil servis triajında değerlendirilen hastalara COVID-19 tanısı koyma noktasında komorbiditeler ile herhangi bir ilişki saptamamış olmakla beraber hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve kronik böbrek yetmezliğine sahip COVID-19 hastalarında mortalite riskinin arttığının akılda tutulması gerektiği kanaatindeyiz. Çalışmamızın ana amacı olan, acil servis triajında COVID-

19 tanısına yardımcı olabilecek laboratuvar parametreleri arasında ise yalnızca D-dimer anlamlı sonuç göstermiştir. Yaptığımız ROC analizi sonucunda D-dimer değeri 0,94 mg/L'nin altında olan bireylerde PCR pozitifliği insidansının arttığını belirledik. CRP ve PLR ise COVID ve non-COVID gruplar arasında anlamlı fark göstermemiş olup, PCR pozitifliğini öngörme noktasında bu iki biyobelirteç için anlamlı bir eşik değer belirleyemedik. PCR testi ile COVID-19 tanısı almış olan alt gruplarımız arasında ise yaptığımız hiçbir analizde PLR değerleri anlamlı sonuç vermemekle beraber, CRP ve D-dimer için ise hem mortaliteyi, hem BT'de infiltrasyonu, hem de ek tedavi modalitelerine duyulan ihtiyacı öngörme noktasında eşik değerler belirleyebildik. Belirlediğimiz değerlerin COVID-19 tanısı almış hastaların klinik şiddetini değerlendirme ve prognozu öngörme noktasında klinisyenlere yardımcı olabileceğini düşünüyoruz. Akut faz reaktanı olarak umut vadeden PLR için ise daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmaların yapılmasının uygun olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak, acil servise COVID şüphesi ile başvuran hastaların triajında tek başına laboratuvar sonuçlarını kullanmak yerine klinik, BT bulguları ve laboratuvar sonuçlarıyla değerlendirmenin klinisyenleri ön tanı ve prognoz adına daha doğru yönlendireceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175.
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery.* 2020;76:71-6.
3. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus—old lessons and new lessons. *Epidemiology & Infection.* 2020;148.
4. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(11):1265-75.
5. Ullah W, Thalambedu N, Haq S, Saeed R, Khanal S, Tariq S, et al. Predictability of CRP and D-Dimer levels for in-hospital outcomes and mortality of COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(5):402-8.
6. Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamer A, Cinemre H. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(6):746-51.
7. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging microbes & infections.* 2020;9(1):747-56.
8. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389-99.
9. Bárcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, Faas FG, Verkleij A, Rottier PJ, et al. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2009;106(2):582-7.
10. Neuman BW, Adair BD, Yoshioka C, Quispe JD, Orca G, Kuhn P, et al. Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *Journal of virology.* 2006;80(16):7918-28.
11. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of virology.* 2012;86(7):3995-4008.
12. Van Regenmortel M. Virus taxonomy. Classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 2000:395-480.
13. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research.* 2006;66:193-292.
14. Mortola E, Roy P. Efficient assembly and release of SARS coronavirus-like particles by a heterologous expression system. *FEBS letters.* 2004;576(1-2):174-8.
15. Escors D, Ortego J, Laude H, Enjuanes L. The membrane M protein carboxy terminus binds to transmissible gastroenteritis coronavirus core and contributes to core stability. *Journal of virology.* 2001;75(3):1312-24.
16. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses.* 2015:1-23.
17. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology.* 2011;174(1):11-22.

18. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian journal of pathology*. 2020;42(1):3-11.
19. Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*. 2015;478:75-85.
20. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Álvarez E, Jiménez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Llorente M, et al. Subcellular location and topology of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. *Virology*. 2011;415(2):69-82.
21. DeDiego ML, Álvarez E, Almazán F, Rejas MT, Lamirande E, Roberts A, et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *Journal of virology*. 2007;81(4):1701-13.
22. Ortego J, Escors D, Laude H, Enjuanes L. Generation of a replication-competent, propagation-deficient virus vector based on the transmissible gastroenteritis coronavirus genome. *Journal of virology*. 2002;76(22):11518-29.
23. de Haan CA, Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in virus research*. 2005;64:165-230.
24. Chang C-k, Sue S-C, Yu T-h, Hsieh C-M, Tsai C-K, Chiang Y-C, et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *Journal of biomedical science*. 2006;13(1):59-72.
25. Wevers BA, van der Hoek L. Recently discovered human coronaviruses. *Clinics in laboratory medicine*. 2009;29(4):715-24.
26. Kin N, Mischczak F, Lin W, Gouilh MA, Vabret A. Genomic analysis of 15 human coronaviruses OC43 (HCoV-OC43s) circulating in France from 2001 to 2013 reveals a high intra-specific diversity with new recombinant genotypes. *Viruses*. 2015;7(5):2358-77.
27. Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. *The Yale journal of biology and medicine*. 1974;47(4):234.
28. Raj VS, Osterhaus AD, Fouchier RA, Haagmans BL. MERS: emergence of a novel human coronavirus. *Current opinion in virology*. 2014;5:58-62.
29. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020;109:102433.
30. Surveillances V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC weekly*. 2020;2(8):113-22.
31. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current biology*. 2020;30(7):1346-51. e2.
32. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):667-74.
33. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*. 2020;26(4):450-2.
34. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme–related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation research*. 2000;87(5):e1-e9.
35. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A, et al. Circulating angiotensin converting enzyme 2 activity as a biomarker of silent atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2016;253:135-43.
36. Li S, Wang Z, Yang X, Hu B, Huang Y, Fan S. Association between circulating angiotensin-converting enzyme 2 and cardiac remodeling in hypertensive patients. *Peptides*. 2017;90:63-8.
37. Touyz RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein—from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19. *Portland Press Ltd.*; 2020. p. 747-50.

38. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & molecular immunology*. 2020;17(6):613-20.
39. Li S-r, Tang Z-j, Li Z-h, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39(6):1021-6.
40. Graham RL, Becker MM, Eckerle LD, Bolles M, Denison MR, Baric RS. A live, impaired-fidelity coronavirus vaccine protects in an aged, immunocompromised mouse model of lethal disease. *Nature medicine*. 2012;18(12):1820-6.
41. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. 2021.
42. Chand GB, Banerjee A, Azad GK. Identification of novel mutations in RNA-dependent RNA polymerases of SARS-CoV-2 and their implications on its protein structure. *PeerJ*. 2020;8:e9492.
43. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Science*. 2021;372(6538).
44. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance*. 2021;26(1):2002106.
45. Liu Y, Liu J, Plante KS, Plante JA, Xie X, Zhang X, et al. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 transmission. *BioRxiv*. 2021.
46. Starr TN, Greaney AJ, Addetia A, Hannon WW, Choudhary MC, Dingens AS, et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science*. 2021;371(6531):850-4.
47. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021;592(7854):438-43.
48. Nelson G, Buzko O, Spilman PR, Niazi K, Rabizadeh S, Soon-Shiong PR. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y. V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant. *BioRxiv*. 2021.
49. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P. 1 to antibody neutralization. *Cell host & microbe*. 2021;29(5):747-51. e4.
50. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y. V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nature medicine*. 2021;27(4):622-5.
51. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MP, Prete CA, Crispim MA, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *The Lancet*. 2021;397(10273):452-5.
52. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DdS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P. 1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372(6544):815-21.
53. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, de Lima Corado A, Nascimento F, Silva G, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P. 1 emergence. *Nature Medicine*. 2021:1-9.
54. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Martinez JMS, Plummer JT, Vail E. Emergence of a novel SARS-CoV-2 variant in Southern California. *Jama*. 2021;325(13):1324-6.
55. Mahase E. Delta variant: What is happening with transmission, hospital admissions, and restrictions? : British Medical Journal Publishing Group; 2021.
56. England PH. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. technical briefing 12. 2021.

57. Gao SJ, Guo H, Luo G. Omicron variant (B. 1.1. 529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert! : Wiley Online Library; 2021.
58. Gong SY, Chatterjee D, Richard J, Prévost J, Tauzin A, Gasser R, et al. Contribution of single mutations to selected SARS-CoV-2 emerging variants spike antigenicity. *Virology*. 2021;563:134-45.
59. Tian D, Sun Y, Zhou J, Ye Q. The global epidemic of SARS-CoV-2 variants and their mutational immune escape. *Journal of Medical Virology*. 2021.
60. Shanmugaraj B, Malla A, Khorattanakulchai N, Phoolcharoen W. SARS-CoV-2 Omicron Variant: Could it be Another Threat? *J Med Virol*. 2021.
61. Saxena SK, Kumar S, Ansari S, Paweska JT, Maurya VK, Tripathi AK, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1. 529) Variant of Concern and its global perspective. *Journal of Medical Virology*.
62. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-81.
63. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2012-22.
64. Black JR, Bailey C, Przewrocka J, Dijkstra KK, Swanton C. COVID-19: the case for health-care worker screening to prevent hospital transmission. *The Lancet*. 2020;395(10234):1418-20.
65. Al-Muharrari M. Testing recommendation for COVID-19 (SARS-CoV-2) in patients planned for surgery—continuing the service and ‘suppressing’ the pandemic. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2020;58(5):503.
66. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? : Springer; 2020.
67. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
68. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. 2020.
69. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic transmission, the Achilles’ heel of current strategies to control Covid-19. *Mass Medical Soc*; 2020.
70. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2020;287(17):3633-50.
71. Garg S, Kim L, Whitaker M, O’Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(15):458.
72. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
73. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6.
74. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(6):669-77.
75. COVID C. 19 (SARS-CoV-2)| Johns Hopkins ABX Guide. Retrieved Remdesivir: Likely the most promising drug. 2020;12.
76. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, Chen J, Bao YM, Wang YR, et al. [Retracted: Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E008.

77. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
78. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020.
79. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology*. 2020;127:104370.
80. Lentner J, Adams T, Knutson V, Zeien S, Abbas H, Moosavi R, et al. C-reactive protein levels associated with COVID-19 outcomes in the United States. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2021;121(12):869-73.
81. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(16):2174-9.
82. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European heart journal*. 2021;42(23):2270-9.
83. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):e38.
84. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020.
85. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *British journal of haematology*. 2020.
86. Li C, Hu B, Zhang Z, Qin W, Zhu Z, Zhai Z, et al. D-dimer triage for COVID-19. *Academic Emergency Medicine*. 2020;27(7):612-3.
87. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(6):e101119.
88. Kalabin A, Mani VRK, Valdivieso SC, Donaldson B. Role of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Infez Med*. 2021;29(1):46-53.
89. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *The American journal of emergency medicine*. 2021;40:110-4.
90. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(8):1365-71.
91. Qu R, Ling Y, Zhang Yhz, Wei Ly, Chen X, Li Xm, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*. 2020;92(9):1533-41.
92. Jain R, Gopal A, Pathak BK, Mohakuda SS, Tilak T, Singh AR. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and their role as predictors of disease severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Laboratory Physicians*. 2021;13(01):058-63.
93. Sağlık Bakanlığı, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>].
94. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environmental research*. 2020;188:109819.
95. Yang S, Lee GW, Chen C-M, Wu C-C, Yu K-P. The size and concentration of droplets generated by coughing in human subjects. *Journal of Aerosol Medicine*. 2007;20(4):484-94.

96. Duguid J. The numbers and the sites of origin of the droplets expelled during expiratory activities. *Edinburgh medical journal*. 1945;52(11):385.
97. Zayas G, Chiang MC, Wong E, MacDonald F, Lange CF, Senthilselvan A, et al. Cough aerosol in healthy participants: fundamental knowledge to optimize droplet-spread infectious respiratory disease management. *BMC pulmonary medicine*. 2012;12(1):1-12.
98. Bourouiba L, Dehandschoewercker E, Bush JW. Violent expiratory events: on coughing and sneezing. *Journal of Fluid Mechanics*. 2014;745:537-63.
99. Khajeh-Hosseini-Dalasm N, Longest PW. Deposition of particles in the alveolar airways: inhalation and breath-hold with pharmaceutical aerosols. *Journal of aerosol science*. 2015;79:15-30.
100. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? : Taylor & Francis; 2020. p. 635-8.
101. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *Jama*. 2020;323(18):1837-8.
102. Bourouiba L. A sneeze. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):e15.
103. 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. *New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-7.
104. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*. 2020;12(1):1-5.
105. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine*. 2020;26(5):681-7.
106. Xu J, Xu X, Jiang L, Dua K, Hansbro PM, Liu G. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respiratory research*. 2020;21(1):1-12.
107. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020;77(6):683-90.
108. Cardona GC, Pájaro LDQ, Marzola IDQ, Villegas YR, Salazar LRM. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *Journal of the neurological sciences*. 2020;412:116824.
109. Gänger S, Schindowski K. Tailoring formulations for intranasal nose-to-brain delivery: a review on architecture, physico-chemical characteristics and mucociliary clearance of the nasal olfactory mucosa. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):116.
110. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):e575-e86.
111. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;88:945.
112. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*. 2020;11(7):995-8.
113. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology*. 2020;296(2):E119-E20.
114. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020;69(6):1010-8.
115. GÜNER HR, Hasanoğlu İ, Aktaş F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turkish Journal of medical sciences*. 2020;50(SI-1):571-7.

116. CDC, How to Protect Yourself & Others [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>].
117. Sağlık Bakanlığı, Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgın-yonetimi-evde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html>].
118. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020;180(7):934-43.
119. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing research reviews*. 2021;65:101205.
120. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020;369(6500):208-11.
121. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2005-11.
122. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*. 2020;323(20):2052-9.
123. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco induced diseases*. 2020;18.
124. Zhou Z, Chen P, Peng H. Are healthy smokers really healthy? *Tobacco induced diseases*. 2016;14(1):1-12.
125. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Archives of internal medicine*. 2004;164(20):2206-16.
126. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
127. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
128. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(10):1915-21.
129. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(2):1045-56.
130. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, Drömann D, Kilinc O. The effect of smoking on COVID-19 symptom severity: systematic review and meta-analysis. *Pulmonary medicine*. 2020;2020.
131. Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104363.
132. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):110-8.
133. Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19: European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence. *Cardiovascular research*. 2020;116(10):1688-99.
134. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):e21.

135. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. Oxford University Press US; 2020. p. 373-4.
136. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10.
137. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of infection and public health*. 2020.
138. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
139. Control CfD, Prevention. People who are at higher risk for severe illness. 2020. Consultable sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/guidance-business-response.html>. 2020.
140. Du H, Dong X, Zhang Jj, Cao Yy, Akdis M, Huang Pq, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy*. 2021;76(2):510-32.
141. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2020;31(6):1068-77. e3.
142. Xia C, Rao X, Zhong J. Role of T lymphocytes in type 2 diabetes and diabetes-associated inflammation. *Journal of diabetes research*. 2017;2017.
143. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. 2015;144(2):171-85.
144. van Crevel R, van de Vijver S, Moore DA. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries? *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(6):457-68.
145. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI insight*. 2019;4(20).
146. Fadini G, Morieri M, Longato E, Avogaro dA. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of endocrinological investigation*. 2020;43(6):867-9.
147. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
148. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(10):823-33.
149. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA network open*. 2020;3(4):e205619-e.
150. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes*. 2020;12(12):895-908.
151. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(7):0300060520939746.
152. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-5.
153. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020;158(1):97-105.

154. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of Saudi medicine*. 2016;36(1):78-80.
155. Yu C, Wong RS, Wu E, Kong S, Wong J, Yip GW, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(964):140-4.
156. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020;395(10223):507-13.
157. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2352-71.
158. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*. 2020;368.
159. Welt FG, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's Interventional Council and SCAI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2372-5.
160. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4):345-53.
161. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*. 2020;133(9):1025.
162. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):1-12.
163. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiology & Infection*. 2020;148.
164. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2372-4.
165. Avdeev S, Moiseev S, Brovko M, Yavorovskiy A, Umbetova K, Akulkina L, et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*. 2020.
166. Choi HG, Wee JH, Kim SY, Kim JH, Kim HI, Park JY, et al. Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean Disease Control and Prevention. *Allergy*. 2020.
167. Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(4):790-8.
168. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(2):327-9. e4.
169. Jackson DJ, Trujillo-Torralbo M-B, del-Rosario J, Bartlett NW, Edwards MR, Mallia P, et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(2):497-500. e3.
170. Johnston SL. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? 2020.
171. Kow CS, Capstick T, Hasan SS. Are severe asthma patients at higher risk of developing severe outcomes from COVID-19? *Allergy*. 2020.
172. Halpin DM, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5).

173. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):203-6. e3.
174. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respiratory medicine*. 2020;167:105941.
175. Gold JA, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, Da Silva J, et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19—Georgia, March 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(18):545.
176. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049.
177. Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin (ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiological reviews*. 2020.
178. Waschki B, Watz H, Holz O, Magnussen H, Olejnicka B, Welte T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:981.
179. Attaway AA, Zein J, Hatipoğlu US. SARS-CoV-2 infection in the COPD population is associated with increased healthcare utilization: An analysis of Cleveland clinic's COVID-19 registry. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100515.
180. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201(11):1380-8.
181. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, Liang H-r, Chen Z-s, Li Y-m, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5).
182. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(12):2046-9.
183. Peiris JSM, Chu C-M, Cheng VC-C, Chan K, Hung I, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*. 2003;361(9371):1767-72.
184. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International urology and nephrology*. 2020;52(6):1193-4.
185. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney international*. 2005;67(2):698-705.
186. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020;97(5):829-38.
187. Valizadeh R, Baradaran A, Mirzazadeh A, Bhaskar L. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Renal Inj Prev*. 2020;9(2):e18.
188. Halpin DM, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):436-8.
189. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosensors and Bioelectronics*. 2021;174:112830.
190. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Emergency Use Authorizations for Medical Devices [Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#covid19ivd>].
191. Freeman WM, Walker SJ, Vrana KE. Quantitative RT-PCR: pitfalls and potential. *Biotechniques*. 1999;26(1):112-25.

192. Kageyama T, Kojima S, Shinohara M, Uchida K, Fukushi S, Hoshino FB et al. Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1548-57.
193. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>].
194. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VY, et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS nano.* 2020;14(4):3822-35.
195. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LL, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet infectious diseases.* 2020;20(4):411-2.
196. Ladha A, Joung J, Abudayyeh O, Gootenberg J, Zhang F. A 5-min RNA preparation method for COVID-19 detection with RT-qPCR. *MedRxiv.* 2020.
197. Roda A, Cavallera S, Di Nardo F, Calabria D, Rosati S, Simoni P, et al. Dual lateral flow optical/chemiluminescence immunosensors for the rapid detection of salivary and serum IgA in patients with COVID-19 disease. *Biosensors and Bioelectronics.* 2021;172:112765.
198. Lv H, Wu NC, Tsang OT-Y, Yuan M, Perera RA, Leung WS, et al. Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell reports.* 2020;31(9):107725.
199. Garcia-Rodriguez C, Levy R, Arndt JW, Forsyth CM, Razai A, Lou J, et al. Molecular evolution of antibody cross-reactivity for two subtypes of type A botulinum neurotoxin. *Nature biotechnology.* 2007;25(1):107-16.
200. Klompus S, Leviatan S, Vogl T, Kalka I, Godneva A, Shinar E, et al. Cross-reactive antibody responses against SARS-CoV-2 and seasonal common cold coronaviruses. *medRxiv.* 2020.
201. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections.* 2020;9(1):386-9.
202. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>].
203. Peeling RW, Wedderburn CJ, Garcia PJ, Boeras D, Fongwen N, Nkengasong J, et al. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020.
204. Sofia Q, Sofia 2, and Sofia - FDA Emergency Use Authorization [Available from: <https://www.quidel.com/immunoassays/rapid-sars-tests/sofia-sars-antigen-fia>].
205. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang C-B, Grimmler M, et al. IFCC interim guidelines on biochemical/hematological monitoring of COVID-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020;58(12):2009-16.
206. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases.* 2020;71(15):762-8.
207. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020;58(7):1021-8.
208. Bo X, Fan C-Y, Wang A-L, Zou Y-L, Yu Y-H, Cong H, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *Journal of Infection.* 2020;81(1):e51-e60.
209. Qian G-Q, Yang N-B, Ding F, Ma AHY, Wang Z-Y, Shen Y-F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2020;113(7):474-81.

210. Zhang J-j, Dong X, Cao Y-y, Yuan Y-d, Yang Y-b, Yan Y-q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
211. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5).
212. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:183-91.
213. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2013;11(1):55-9.
214. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: an early indicator of prognosis? *Experimental and molecular pathology*. 2019;110:104267.
215. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(3):641-7.
216. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6-e12.
217. Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *Nan fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*. 2020;40(3):333-6.
218. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763.
219. Long L, Zeng X, Zhang X, Xiao W, Guo E, Zhan W, et al. Short-term outcomes of COVID-19 and risk factors for progression. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5).
220. Yan Q, Li P, Ye X, Huang X, Mo X, Wang Q, et al. Longitudinal peripheral blood transcriptional analysis of COVID-19 patients captures disease progression and reveals potential biomarkers. *MedRxiv*. 2020.
221. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circulation research*. 2020;126(10):1443-55.
222. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in critically ill patients: clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2017;21(12):861.
223. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical care medicine*. 2000;28(6):1871-6.
224. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest*. 2011;139(2):271-8.
225. Yang Z, Shi J, He Z, Lü Y, Xu Q, Ye C, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6037.
226. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2020;83:102437.
227. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(5):1094-9.
228. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2020;506:145-8.

229. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021;51(4):1107-10.
230. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology*. 2020;99(6):1205-8.
231. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
232. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*. 2019;39(4):345-57.
233. BOLATKALE M. Toplumda gelişen pnömoninin öngörülmesinde trombosit-lenfosit oranı ve pnömoni ağırlık skorunun karşılaştırılması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.32(3):191-200.
234. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
235. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KM, Kitas GD. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatology international*. 2011;31(2):153-64.
236. O Olumuyiwa-Akeredolu O-o, Pretorius E. Rheumatoid arthritis: notable biomarkers linking to chronic systemic conditions and cancer. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(7):918-24.
237. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680-1.
238. Kartal O, Kartal A. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2017;118(9):513-6.
239. Guneyso F, Guner NG, Erdem AF, Durmus E, Durgun Y, Yurumez Y. Can COVID-19 Mortality be Predicted in the Emergency Room? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(9):928-32.
240. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(1):211-21.
241. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020;46(5):846-8.
242. Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020;72(2):389-98.
243. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
244. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):727-32.
245. White A, Fletcher TC. The influence of hormones and inflammatory agents on C-reactive protein, cortisol and alanine aminotransferase in the plaice (*Pleuronectes platessa* L.). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*. 1985;80(1):99-104.
246. Shrive AK, Gheetham GM, Holden D, Myles DA, Turnell WG, Volanakis JE, et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nature structural biology*. 1996;3(4):346-54.
247. Chang M-K, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(20):13043-8.
248. Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *The Journal of Immunology*. 2001;166(6):3998-4004.

249. Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, Ten Berge I, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *The Journal of Immunology*. 1996;157(1):473-9.
250. Marnell LL, Mold C, Volzer MA, Burlingame RW, Du Clos T. C-reactive protein binds to Fc gamma RI in transfected COS cells. *The Journal of Immunology*. 1995;155(4):2185-93.
251. Bharadwaj D, Stein M-P, Volzer M, Mold C, Clos TWD. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is Fcγ receptor II. *Journal of Experimental Medicine*. 1999;190(4):585-90.
252. Yother J, Volanakis J, Briles D. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *The Journal of Immunology*. 1982;128(5):2374-6.
253. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *The journal of immunology*. 1995;155(5):2557-63.
254. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(10):2348-54.
255. Agrawal A, Gang TB, Rusiñol AE. Recognition functions of pentameric C-reactive protein in cardiovascular disease. *Mediators of inflammation*. 2014;2014.
256. Li H-Y, Wang J, Meng F, Jia Z-K, Su Y, Bai Q-F, et al. An intrinsically disordered motif mediates diverse actions of monomeric C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291(16):8795-804.
257. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
258. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor–dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(9):2094-9.
259. Verma S, Szmítko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005;2(1):29-36.
260. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer H-Gn, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.
261. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391-7.
262. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Archives of internal medicine*. 2002;162(11):1286-92.
263. Danesh J, Muir J, Wong Y, Ward M, Gallimore J, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *European heart journal*. 1999;20(13):954-9.
264. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical Chemistry*. 2003;49(8):1258-71.
265. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-reaktif protein: klinik önem, ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler, preanalitik ve analitik değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2007;5(1):33-41.
266. Ledue TB, Rifai N. High sensitivity immunoassays for C-reactive protein: promises and pitfalls. 2001.

267. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *The Journal of emergency medicine*. 1999;17(6):1019-25.
268. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of medical virology*. 2020;92(7):856-62.
269. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997;25(6):329-34.
270. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. *StatPearls* [Internet]. 2020.
271. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bègue R, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(4):337-40.
272. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104364.
273. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020;75(9):1788-95.
274. Chen X, Yang Y, Huang M, Liu L, Zhang X, Xu J, et al. Differences between COVID-19 and suspected then confirmed SARS-CoV-2-negative pneumonia: a retrospective study from a single center. *Journal of medical virology*. 2020;92(9):1572-9.
275. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;505:190.
276. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PloS one*. 2018;13(11):e0206527.
277. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clinical chemistry*. 2011;57(9):1256-62.
278. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2411-20.
279. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emergency Medicine Journal*. 2003;20(4):319-25.
280. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-dimer testing and acute venous thromboembolism: a shortcut to accurate diagnosis? *Archives of internal medicine*. 1996;156(9):939-46.
281. KARAGÖZ İS, SERDAR Z. D-dimer ve Tanısal Önemi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.39(3):197-203.
282. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(1):77-82.
283. Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF, Whitsett C, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;110(3):908-12.
284. Wells P. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5:41-50.
285. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider P-A, Slosman D, Reber G, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *The Lancet*. 1991;337(8735):196-200.

286. Galle C, Papazyan J-P, Miron M-J, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86(11):1156-60.
287. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen L, Nielsens B, Ross S, Sandset P. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2007;120(2):281-8.
288. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(4):1243-8.
289. Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):1-16.
290. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(10):3484-8.
291. Khorana AA, Rubens D, Francis CW. Screening high-risk cancer patients for VTE: a prospective observational study. *Thrombosis research*. 2014;134(6):1205-7.
292. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(24):5377-82.
293. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(4):844-7.
294. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2020;120(05):876-8.
295. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with coronavirus disease-2019: a cohort study in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(16):2079-88.
296. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
297. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47.
298. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(6):1287-94.
299. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection [Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>].
300. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E8.
301. Vilar J, Domingo ML, Soto C, Cogollo J. Radiology of bacterial pneumonia. *European journal of radiology*. 2004;51(2):102-13.
302. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-7.
303. Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(1):e200034.
304. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020:200463.

305. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus sykdom 2019 (COVID-19): en systematisk gjennomgang av bildefunn hos 919 pasienter. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93.
306. Sun R, Liu H, Wang X. Mediastinal emphysema, giant bulla, and pneumothorax developed during the course of COVID-19 pneumonia. *Korean Journal of Radiology.* 2020;21(5):541.
307. Whiting P, Singatullina N, Rosser J. Computed tomography of the chest: I. Basic principles. *Bja Education.* 2015;15(6):299-304.
308. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722.
309. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *European radiology.* 2020;30(6):3306-9.
310. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine.* 2020;8(4):420-2.
311. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):210-7.
312. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiological Society of North America;* 2020. p. 16-7.
313. Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, Alharthy A, Madani TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *American journal of roentgenology.* 2014;203(4):782-7.
314. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases.* 2020;20(4):425-34.
315. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investigative radiology.* 2020.
316. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Investigative radiology.* 2020;55(5):257.
317. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-21.
318. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean journal of radiology.* 2020;21(4):494-500.
319. Liu Q, Wang RS, Qu GQ, Wang Y, Liu P, Zhu Y, et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fa yi xue za zhi.* 2020;36(1):21-3.
320. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European radiology.* 2020;30(8):4381-9.
321. Fang Y, Zhang H, Xu Y, Xie J, Pang P, Ji W. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):208-9.
322. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020;2(1):e200028.
323. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman S. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology.* 1985;157(3):611-4.
324. Li X, Zeng X, Liu B, Yu Y. COVID-19 infection presenting with CT halo sign. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020;2(1):e200026.

325. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-3.
326. Pakdemirli E, Mandalia U, Monib S. Positive chest CT features in patients with COVID-19 pneumonia and negative real-time polymerase chain reaction test. *Cureus*. 2020;12(8).
327. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E5.
328. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
329. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E7.
330. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, Donati KDG, Franceschi F. Novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(5):2776-80.
331. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Mateo Ramos P, et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology*. 2020;295(3):E6-E.
332. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *The ultrasound journal*. 2020;12(1):1-3.
333. Li X, Zeng W, Li X, Chen H, Shi L, Li X, et al. CT imaging changes of corona virus disease 2019 (COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *Journal of translational medicine*. 2020;18(1):1-8.
334. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19: a simple, quantitative, reproducible method. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020;39(7):1413-9.
335. Intensive Care Society. Guidance for lung ultrasound during Covid-19 [Available from: https://www.ics.ac.uk/Society/Learning/FUSIC/FUSIC_COVID-19].
336. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;397(10278):952-4.
337. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*. 2020;52(4):583-9.
338. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>].
339. Merlin M, Gecchele E, Capaldi S, Pezzotti M, Avesani L. Comparative evaluation of recombinant protein production in different biofactories: the green perspective. *BioMed research international*. 2014;2014.
340. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(24):2320-32.
341. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
342. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020.
343. Li Y, Tenchov R, Smoot J, Liu C, Watkins S, Zhou Q. A comprehensive review of the global efforts on COVID-19 vaccine development. *ACS Central Science*. 2021;7(4):512-33.
344. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen TH, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature medicine*. 2020;26(7):1033-6.

345. Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):347-8.
346. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27.
347. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586(7830):567-71.
348. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020.
349. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(5):403-16.
350. Science.org. Moderna's vaccine [Available from: <https://www.science.org/content/article/absolutely-remarkable-no-one-who-got-modernas-vaccine-trial-developed-severe-covid-19>].
351. Yan Z-P, Yang M, Lai C-L. COVID-19 Vaccines: A Review of the Safety and Efficacy of Current Clinical Trials. *Pharmaceuticals*. 2021;14(5):406.
352. Silveira MM, Oliveira TL, Schuch RA, McBride AJA, Dellagostin OA, Hartwig DD. DNA vaccines against leptospirosis: A literature review. *Vaccine*. 2017;35(42):5559-67.
353. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clinical Immunology*. 2021;222:108634.
354. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;396(10249):479-88.
355. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):578-82.
356. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nature medicine*. 2021;27(2):270-8.
357. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
358. Johnson & Johnson [Available from: <https://www.janssen.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints>].
359. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021;397(10275):671-81.
360. Sun W, Leist SR, McCroskery S, Liu Y, Slamanig S, Oliva J, et al. Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as a live virus vaccine candidate. *EBioMedicine*. 2020;62:103132.
361. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6499):77-81.
362. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *Jama*. 2020;324(10):951-60.
363. COVAXIN® - India's First Indigenous COVID-19 Vaccine [Available from: <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html>].

364. Broadbent AJ, Santos CP, Anafu A, Wimmer E, Mueller S, Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. *Vaccine*. 2016;34(4):563-70.
365. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*. 2020;10(17):7821.
366. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(20):6785-97.
367. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral research*. 2020;178:104786.
368. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020;30(3):269-71.
369. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273-6.
370. Medrxiv. Impact of remdesivir on 28 day mortality in hospitalized patients with COVID-19: February 2021 Meta-analysis
- [Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.04.21252903v1>.
371. FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data.
372. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): a review. *SN comprehensive clinical medicine*. 2020:1-10.
373. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine*. 2006;3(9):e343.
374. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Critical care explorations*. 2020;2(4).
375. Group TRC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *The New England journal of medicine*. 2020.
376. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama*. 2020;324(13):1330-41.
377. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral research*. 2018;153:85-94.
378. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'lebing A-B, Beavogui A-H, Baize S, et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS medicine*. 2016;13(3):e1001967.
379. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2017;93(7):449-63.
380. Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, De Lamballerie X, Guedj J, Taburet A-M, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(8):907-23.
381. KARA E, İNKAYA A, DEMİRKAN K, ÜNAL S. COVID-19 Tedavisinde Favipiravir Kullanımı. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2021;26(1):1-11.
382. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-8.

383. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-11.
384. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1421-4.
385. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(7):811-8.
386. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-6.
387. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions [Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>].
388. Eastin C, Eastin T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28 [Online ahead of print. *Journal of Emergency Medicine*. 2020;58(4):711-2.
389. McGrath JA, O'Sullivan A, Bennett G, O'Toole C, Joyce M, Byrne MA, et al. Investigation of the quantity of exhaled aerosols released into the environment during nebulisation. *Pharmaceutics*. 2019;11(2):75.
390. Levin M, Ansotegui IJ, Bernstein J, Chang Y-S, Chikhladze M, Ebisawa M, et al. Acute asthma management during SARS-CoV2-pandemic 2020. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(5):100125.
391. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*. 2020;46(5):854-87.
392. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10031):1921-7.
393. Galeotti C, Boucheron A, Guillaume S, Koné-Paut I. Sustained remission of multicentric Castleman disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Molecular cancer therapeutics*. 2012;11(8):1623-6.
394. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021.
395. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
396. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*. 2003;3(11):722-7.
397. Colson P, Rolain J-M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Elsevier; 2020. p. 105923.
398. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*. 2020;6(1):1-4.
399. Funnell S, Dowling W, Muñoz-Fontela C, Gsell P-S, Ingber D, Hamilton G, et al. Emerging preclinical evidence does not support broad use of hydroxychloroquine in COVID-19 patients. *Nature Communications*. 2020;11(1):1-4.
400. Group RC. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2030-40.

401. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411-8.
402. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):1-10.
403. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO molecular medicine*. 2020;12(8):e12697.
404. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):795-807.
405. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *Jama*. 2020;324(2):131-2.
406. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2021;325(7):632-44.
407. Maiztegui J, Fernandez N, De Damián A. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *The Lancet*. 1979;314(8154):1216-7.
408. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(4):398-400.
409. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(7):619-29.
410. Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, et al. Risk factors for mortality in 244 older adults with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(6):E19-E23.
411. Alizadehsani R, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2021;93(4):2307-20.
412. Giri M, Puri A, Wang T, Guo S. Clinical features, comorbidities, complications and treatment options in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Nursing Open*. 2021;8(3):1077-88.
413. Li C, Su Q, Liu J, Chen L, Li Y, Tian X, et al. Comparison of clinical and serological features of RT-PCR positive and negative COVID-19 patients. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(2):0300060520972658.
414. Brendish NJ, Poole S, Naidu VV, Mansbridge CT, Norton N, Borca F, et al. Clinical characteristics, symptoms and outcomes of 1054 adults presenting to hospital with suspected COVID-19: a comparison of patients with and without SARS-CoV-2 infection. *Journal of Infection*. 2020;81(6):937-43.
415. Özkarakılı MA, Özkurt H, Bardakçı Mİ, Akıllı İK, Yanç U, Altuntaş Y, et al. Comparison of chest computed tomography findings of RT-PCR negative and RT-PCR positive cases in COVID-19 patients. *Clinical Imaging*. 2022;82:7-12.
416. Alfadda AA, AlKhowaiter M, Alotaibi N, Alayed K, Alzahrani M, Binkhamis K, et al. Clinical and biochemical characteristics and outcomes of suspected COVID-19 hospitalized patients: RT-PCR swab positive and negative comparison. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(11):1623-9.

417. Kamel FO, Magadmi RM, Alqutub ST, Badawi M, Al-Sayes F, Badawi M, et al. Clinical and hematologic presentations of adults with COVID-19 patients in Jeddah: A case control study. *Journal of infection and public health*. 2021;14(6):709-16.
418. Karimi F, Vaezi AA, Qorbani M, Moghadasi F, Gelsfid SH, Maghoul A, et al. Clinical and laboratory findings in COVID-19 adult hospitalized patients from Alborz province/Iran: comparison of rRT-PCR positive and negative. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1-8.
419. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020;92(10):2188-92.
420. Fink N, Rueckel J, Kaestle S, Schwarze V, Gresser E, Hoppe B, et al. Evaluation of patients with respiratory infections during the first pandemic wave in Germany: characteristics of COVID-19 versus non-COVID-19 patients. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):1-11.
421. Ibnouf A-AO, Khalil MH, Khalid R, Elshibli EM, Elsayed O, Fadl-Elmula I. Blood markers (lymphocyte percentages, neutrophils, CRP and ESR) can help in prioritizing rRT-PCR test for suspected COVID-19 patients in countries with limited health resources. *The Pan African Medical Journal*. 2020;37.
422. Peiró ÓM, Carrasquer A, Sánchez-Gimenez R, Lal-Trehan N, del-Moral-Ronda V, Bonet G, et al. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers*. 2021;26(2):119-26.
423. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):128-36. e4.
424. Orlacchio A, Gasparrini F, Roma S, Ravà MS, Salvatori E, Morosetti D, et al. Correlations between chest-CT and laboratory parameters in SARS-CoV-2 pneumonia: A single-center study from Italy. *Medicine*. 2021;100(14).
425. Yousaf MN, Sarwar S, Tarique S, Ahmed M, Tahir H. Mortality in Patients of COVID-19 Infection: Biochemical Markers and its Cut-off Values for Predicting Outcome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022:37-41.
426. Milenkovic M, Hadzibegovic A, Kovac M, Jovanovic B, Stanisavljevic J, Djikic M, et al. D-dimer, CRP, PCT, and IL-6 Levels at Admission to ICU Can Predict In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022.
427. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Moosazadeh M, Hedayatizadeh-Omran A, Vahedi L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19 patients and control group and relationship with disease prognosis. *Caspian journal of internal medicine*. 2020;11(Suppl 1):531.
428. Damar Çakırca T, Torun A, Çakırca G, Portakal RD. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(11):e14781.
429. Ertekin B, Yortanlı M, Özelbaykal O, Doğru A, Girişgin AS, Acar T. The Relationship between Routine Blood Parameters and the Prognosis of COVID-19 Patients in the Emergency Department. *Emergency Medicine International*. 2021;2021.
430. Li L, Yang L, Gui S, Pan F, Ye T, Liang B, et al. Association of clinical and radiographic findings with the outcomes of 93 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Theranostics*. 2020;10(14):6113.
431. Leonard-Lorant I, Severac F, Bilbault P, Muller J, Leyendecker P, Roy C, et al. Normal chest CT in 1091 symptomatic patients with confirmed Covid-19: frequency, characteristics and outcome. *European Radiology*. 2021;31(7):5172-7.
432. Kim C, Kim J-Y, Lee EJ, Kang YM, Song K-H, Kim ES, et al. Clinical findings, viral load, and outcomes of COVID-19: Comparison of patients with negative and positive initial chest computed tomography. *Plos one*. 2022;17(3):e0264711.

433. Yilmaz A, Sabirli R, Seyit M, Ozen M, Oskay A, Cakmak V, et al. Association between laboratory parameters and CT severity in patients infected with Covid-19: A retrospective, observational study. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;42:110-4.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 15.12.2020-36289



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu



Sayı : 94603339-604.01.02/
Konu : Proje Onayı

15.12.2020

ACİL TIP ANABİLİM DALINA

Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan Dr. Öğr. Üyesi Dr. Murat Muratoğlu tarafından yürütülecek olan KA20/454 nolu "COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalarda, Platelet/Lenfosit oranının akut faz reaktanı olarak değerlendirilmesi ve CRP, D-Dimer ile karşılaştırılması" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Kurul Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanın eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

15/12/2020 Sekreter

: Lilifer TAŞBİLEK

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Taşkent Caddesi (Eski 1. Cadde) 77. Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler /
Ankara
Birim Telefon No: 0 312 212 90 65
E-Posta: arastirma@baskent.edu.tr

Faks No: 0 312 221 37 59
İnternet Adresi: www.baskent.edu.tr

Bilgi İçin: Lilifer TAŞBİLEK
Unvan: Sekreter
Telefon No: 2129065-2228



EK 2. SAĞLIK BAKANLIĞI ARAŞTIRMA ONAYI



Bilimsel Araştırma Başvurusu <portal@saglik.gov.tr>

Alıcı: ben ▾

Sayın İlgili,

Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğunuz başvuru değerlendirilmiştir.

Değerlendirme Sonucu aşağıdaki gibidir.

Onay Durumu : Bu çalışmayı yapmanız Bakanlığımızca uygun görülmüştür. Araştırmanızın gerektirdiği diğer tüm süreçleri gerekmektedir.

Açıklama :

Form Adı : MELİH AKSOY-2020-07-06T16_24_07

Başvuru Formu için [tıklayınız](#).

Başvuru Formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz.

İlginiz ve katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü