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

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ ACİL TIP KLİNİĞİNE COVID-19 ÖN TANISIYLA BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK, RADYOGRAFİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HAZIRLAYAN
Dr. Sevil ÖZEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA - 2021

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

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ ACİL TIP KLİNİĞİNE COVID-19 ÖN TANISIYLA BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK, RADYOGRAFİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HAZIRLAYAN
Dr. Sevil ÖZEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Murat MURATOĞLU

ANKARA - 2021

T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

…… Anabilim Dalı ……Tezli Yüksek Lisans / Doktora Programı çerçevesinde ……. tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans / Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: … / … / ……..

Tez Adı:

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

……..……

..……...

……

……

……

……

……

……

……

……

Gerekli Durumda

……

Gerekli Durumda

ONAY

……..

..……Enstitüsü Müdürü

Tarih: … / … / ……..

T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORİJİNALLİK RAPORU

Tarih: … / … / ……..

Öğrencinin Adı, Soyadı:……..

Öğrencinin Numarası:…….....

Anabilim Dalı:…….

Programı:…….

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:……

Tez Başlığı:……

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam ..... sayfalık kısmına ilişkin, … / … / ……..tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından …… adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % …….'dır. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden 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,

Araştırmamızın istatistiği hususunda destek aldığım Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Eylem GÜL'e,

Tez sürecim boyunca çalışmalarımda destek olan kliniğimiz Arş. Gör. Saltuk Buğra KARACA'ya ve Arş. Gör. Melih AKSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim kliniğimiz Acil Tıp Uzmanı ağabeylerim ve ablalarıma,

Ekip olmanın gücünü ve hazzını en derinden hissettiren, her biri benim için ayrı değerli, asistan olmanın zorluklarını birlikte göğüslediğimiz aynı gemide çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum kliniğimiz araştırma görevlisi ve pratisyen hekim arkadaşlarıma,

Acil servis çatısı altında birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Eğitimimin bir dönemini geçirdiğim Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde bir dönem birlikte yol aldığımız tüm meslektaşlarıma ve dostlarıma,

Her daim yanımda olan kıymetli aileme,

…ve uzmanlık eğitimim boyunca her anlamda en büyük desteği aldığım biricik eşime,

Teşekkür ederim.

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 adamak vicdanımın bir borcudur.

Dr. Sevil Özek

Ankara, Nisan 2021

ÖZET

Dr. Sevil Özek

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ ACİL TIP KLİNİĞİNE COVID-19 ÖN TANISIYLA BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK, RADYOGRAFİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Başkent Üniversitesi

Ankara Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı

2021

Amaç: 2019 Aralık ayından bu yana ülkemizin ve tüm dünyanın mücadele etmeye devam ettiği COVID-19'un halen kesinliğe kavuşmamış bazı yönlerine ışık tutarak literatüre katkı sağlamak amacıyla yaptığımız bu çalışmamızda, COVID-19 şüpheli olgularda hastalığı tanımlayıcı klinik, demografik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerin neler olduğunu göstermeyi, hastalık prognozuna etki eden faktörleri belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve yöntem: Retrospektif, kesitsel, hastane tabanlı tek merkezli olarak tasarlanan çalışmamıza, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 11 Mart 2020 ile 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üstü, gelişinde COVID-19 şüpheli olgu olarak değerlendirilerek dahil edilme kriterlerini karşılayan 1277 hasta dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, başvuru anındaki vital ve klinik bulguları, uygulanan laboratuvar tetkiklerinin sonuçları, RT-PCR sürüntü örneklerinin neticeleri, bilgisayarlı tomografi sonuçları, aldıkları tedaviler, başvuru anında mevcut yakınmalarının süresi, hastane yatışı gerçekleştiyse hospitalizasyon süreleri, tedavi modaliteleri bilgileri, morbidite ve mortaliteleri hazırlanan veri formlarına kaydedildi. Süreler gün formatında kayıt altına alındı ve primer sonlanım 30 günlük mortalite olarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS v25.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: COVID-19 ön tanısıyla dahil edilen 1277 hastadan 259'unun (%23,4) acil serviste COVID-19 tanısı aldığı görüldü. COVID-19 tanılı hastaların %56,9'u erkek, %43,1 kadındı ($p=0,004$). YBÜ ve IMV ihtiyacı kadınlarda daha yüksek iken ($p<0,001$), cinsiyet ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,158$). Yaş

ortalaması 54,32±20,177 olarak tespit edildi. Hastalar yaş gruplarına kategorize edildiğinde 65 yaş ve üzerinde mortalite ve komorbiditeler daha sıktı (p<0,001). En sık görülen komorbiditeler sırasıyla HT (%20,3), AF (%11,6) ve DM (%11) olarak kaydedildi. Dahil edilen hasta grubunda şüpheli maruziyet öyküsü bulunan 207 hastanın %40,6'sının son tanısı COVID-19 idi. En sık görülen semptom ateş iken (%44,7), takiben halsizlik (%43,1) ve öksürük (%36,6) görüldü. Nefes darlığının varlığı, daha yüksek YBÜ yatış ihtiyacıyla ilişkiliydi. Aktif sigara kullanan hastaların yarısından fazlasında (%56,6) toraks BT'de infiltrasyon vardı (p=0,03). İnfiltrasyonu olan hastaların başvuru anındaki sPO_2 değerleri daha düşük, dakika solunum sayıları daha yüksek saptanırken, BT bulgusu varlığı, trombositopeni, lenfositopeni, yüksek platelet/lenfosit oranları, nötrofili, yüksek CRP, D-dimer, LDH ve AST, bozulmuş böbrek fonksiyon testleri ve yüksek laktat ile ilişkiliydi (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p=0,002; p=0,01; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001 p<0,001; ve p<0,001). Hastaların %70,1'inde başvuru anında çekilen BT'lerde infiltrasyon vardı. Başvuruda bakılan PCR testi negatif olup (n=666, %80,2), BT görüntülemesinde şüpheli pnömoni lehine bulgusu olan hastaların (n=251, %37,7) %27,9'unda (n=70) son tanının COVID-19 olduğu görüldü. Primer sonlanım son tanısı COVID-19 olan hastalarda, COVID-19 dışı bir tanı alan gruptakine kıyasla daha yüksekti (%13,6'ya %8,1 ; p<0,001).

Sonuç: Hastalığın tanımlayıcı özelliklerini ve prognozunu etkileyen faktörleri bilmek, halen yıkıcı sonuçlarını görmeye devam ettiğimiz COVID-19 ile mücadelede anahtar rol oynamaktadır. İleri yaş, sigara kullanımı, şüpheli maruziyet, erkek cinsiyet, özelikle HT olmak üzere daha fazla komorbidite varlığı, başvuruda nefes darlığı, takipne ve saturasyon düşüklüğü olması, yüksek CRP, LDH, d-dimer ve hs-troponin değerleri, yüksek platelet/lenfosit oranı, lenfositopeni, trombositopeni ve laktat yüksekliğinin hastalıkla ve prognozu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmamızın, özellikle RT-PCR sürüntü testlerinin yanlış negatiflik oranı da göz önünde bulundurulduğunda, semptomatolojisi ile pek çok hastalıkla ayırıcı tanıya girmekte olan COVID-19'un acil servislerde daha hızlı tanınmasını, izolasyon ve tedavi algoritmalarının klinisyenlerce erken aktive edilmesini sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: COVID-19, epidemiyoloji, prognoz, klinik bulgular, mortalite

ABSTRACT

Dr. Sevil Ozek

EVALUATION OF THE CLINICAL, DEMOGRAPHIC, RADIOGRAPHIC AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS APPLIED TO THE EMERGENCY DEPARTMENT OF BAŞKENT UNIVERSITY ANKARA HOSPITAL WITH THE PRE-DIAGNOSIS OF COVID-19

Baskent University

Ankara Hospital, Department of Emergency Medicine

2021

Objective: In this study, in order to contribute to the literature by shedding light on some aspects of COVID-19, which our country and the whole world have been struggling with since December 2019, we examined the clinical, demographic, radiological, laboratory features and the factors that affect the prognosis of the disease in suspected COVID-19 cases.

Materials and methods: In our retrospective, cross-sectional, hospital-based single-center study, 1277 patients aged 18 years and over who applied to Başkent University Ankara Hospital Adult Emergency Service between March 11, 2020 and August 31, 2020 and who met the criteria for COVID-19 suspected cases on arrival were included. Demographic data of all patients, vital and clinical findings at the time of admission, results of laboratory tests performed, results of RT-PCR swab samples, computed tomography results, treatments they received, duration of current complaints at the time of admission, hospitalization durations, treatment modalities information, morbidity and mortality information were recorded in the prepared data forms. Durations were recorded in day format and the primary outcome was 30-day mortality. SPSS v25.0 package program was used for statistical evaluations.

Results: It was observed that 259 (23.4%) of 1277 patients included with the pre-diagnosis of COVID-19 were diagnosed with COVID-19 in the emergency department. 56.9% of the patients diagnosed with COVID-19 were male and 43.1% female ($p = 0.004$). While the need for ICU and IMV was higher in women ($p < 0.001$), there was no statistically significant relationship between gender and survival ($p = 0.158$). The average age was

determined as 54.32 ± 20.177. When the patients were categorized by age groups, mortality and comorbidities were more common at the age of 65 and over ($p < 0.001$). The most common comorbidities were recorded as HT (20.3%), AF (11.6%) and DM (11%), respectively. In the patient group included, 40.6% of 207 patients with suspected exposure history were diagnosed with COVID-19. The most common symptom was fever (44.7%), followed by weakness (43.1%) and cough (36.6%). The presence of shortness of breath was associated with a higher need for ICU admission. More than half of the active smoking patients (56.6%) had infiltration in thorax CT ($p = 0.03$). Patients with infiltration have lower sPO2 values at the time of admission and higher minute respiratory rates, while the presence of CT findings was associated with thrombocytopenia, lymphocytopenia, high platelet / lymphocyte ratios, high CRP, D-dimer, LDH and AST, impaired renal function tests and high lactate level ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.002$; $p = 0.01$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; and $p < 0.001$, respectively). In 70.1% of the patients, there was infiltration in the CT scan performed at the time of presentation. The last diagnosis of COVID-19 was observed in 27.9% (n = 70) of the patients who had a negative PCR test (n = 666, 80.2%) on admission and had signs in favor of suspicious pneumonia on CT imaging (n=251, %37,7). The primary outcome was higher in patients with the last diagnosis of COVID-19 compared to the group with a non-COVID-19 diagnosis (13.6% vs. 8.1%; $p < 0.001$).

Conclusion: Knowing the defining characteristics of the disease and the factors affecting its prognosis plays a key role in combating COVID-19, whose devastating consequences we continue to see. Advanced age, smoking, suspicious exposure, male gender, presence of more comorbidities, especially HT, shortness of breath, tachypnea and low saturation at presentation, high CRP, LDH, d-dimer and hs-troponin values, high platelet / lymphocyte ratio, lymphocytopenia, thrombocytopenia and lactate elevation are associated with the disease and poor prognosis. Considering the false negativity rate of RT-PCR swab tests, we think that our study will enable COVID-19, which is undergoing differential diagnosis with many diseases with its symptomatology, to be recognized faster in emergency services, and early activation of isolation and treatment algorithms by clinicians.

Keywords: COVID-19, epidemiology, prognosis, clinical features, mortality

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Koronavirüs 3
2.1.1. HCoV 7
2.1.1.1. SARS-CoV 7
2.1.1.2. MERS-CoV 8
2.1.1.3. SARS-CoV-2 9
2.2. COVID-19 11
2.2.1. Klinik bulgular 12
2.2.2. Bulaş yolları ve korunma 14
2.2.3. Risk faktörleri 20
2.2.4. Tanı 29
2.2.4.1. Moleküler testler 30
2.2.4.2. Serolojik testler 33
2.2.5. Laboratuvar özellikleri 38
2.2.6. Görüntüleme 42
2.2.7. Komplikasyonlar 45
2.2.7.1. Sitokin fırtınası 46
2.2.7.2. Akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury, AKI) 47
2.2.7.3. Kardiyak etkilenim 48
2.2.7.4. Tromboembolik komplikasyonlar 50
2.2.7.5. ARDS 51
2.2.7.6. Sepsis-Septik şok 52
2.2.8. Tedavi 52

2.2.8.1. COVID-19 için antiviraller, immünomodülatörler ve diğer yardımcı tedaviler…… 52
2.2.8.2. Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi 63
2.2.8.3. Glukokortikoidler 64
2.2.8.4. Aşılar 65
3. GEREÇ VE YÖNTEM 66
3.1. Araştırmanın yeri, zamanı, türü 66
3.2. Araştırmanın Yapılacağı Yer ve Özellikleri 66
3.3. Araştırma Evren ve Örneklemi 67
3.4. Araştırma Planı 67
3.5. Hastaların Değerlendirilmesi 68
3.5.1. Dahil edilme kriterleri 68
3.5.2. Araştırmadan dışlama kriterleri 68
3.6. Teknik 69
3.7. İstatistiksel Analiz 70
4. BULGULAR 72
5. TARTIŞMA 101
6. SONUÇ 113
7. KAYNAKLAR 116
8. EKLER 152
8.1. EK 1 152
8.2. EK 2 154
8.3. EK 3 155

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Literatürde COVID-19 ve Klinik Bulgular 13

Tablo 2. Cinsiyet ve Yaş grubuna Göre Laboratuvar Onaylı COVID-19 Hastaları İçindeki Ölüm Hızı, (%), Türkiye (124) 21

Tablo 3. İtalya'da Ölümlerin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı (131). 23

Tablo 4. DSÖ SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Şüpheli Vaka Algoritması (213). 34

Tablo 5. DSÖ SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Olası Vaka Algoritması (213). 35

Tablo 6. DSÖ SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Doğrulanmış Vaka Algoritması (213). 36

Tablo 7. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Olası Vaka Tanımı (2). 36

Tablo 8. Toraks BT Sınıflaması (2). 44

Tablo 9. COVID-19 Ve Kardiyovasküler Sistem Arasındaki İlişki (277). 49

Tablo 10. Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (300). 60

Tablo 11. Komplike Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (300). 60

Tablo 12. Hafif-Orta Pnömonisi Olan Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (300). 61

Tablo 13. Ağır Pnömonili Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (300). ... 62

Tablo 14. Tüm Hastalarda Cinsiyet, Sigara ve COVID-19 Şüpheli Temas Öyküsü Durumu 75

Tablo 15. Hastaların Son Tanılarına Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı 75

Tablo 16. Hastaların Son Tanı ve Cinsiyet Dağılımına Göre Ortalama Yaş Değerleri 76

Tablo 17. Tüm Hastalarda Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı 76

Tablo 18. Cinsiyete Göre Sigara Kullanımının Dağılımı 77

Tablo 19. Sigara Kullanımının Örneklem Grubu ve COVID-19 Hastalarında Toraks BT'de İnfiltrasyon Varlığı ve Sağkalım ile İlişkisi 77

Tablo 20. Tüm Örneklemde, COVID-19 Hastalarında ve Hospitalize Edilen/Ölen Hastalarda Başvuru Semptomlarının Dağılım Yüzdeleri 79

Tablo 21. Komorbiditelerin Son Tanılara Göre Dağılımı 83

Tablo 22. Komorbiditelerin Tüm Hastalarda Yaş Gruplarına Göre Dağılımı 84

Tablo 23. Tüm Hastalarda Vital Parametrelerin Medyan Değerleri 86

Tablo 24. Vital Bulguların Son Tanısı COVID-19 Olan ve Olmayan Gruplarda Sayısal Dağılımı ve İlişkisi 86

Tablo 25. Tüm Hastalarda Toraks BT'de İnfiltrasyon Durumu ve Vital Bulguların İlişkisi 87

Tablo 26. Tüm Hastalarda Sık Görülen Semptomların Toraks BT'de İnfiltrasyon Varlığı ile İlişkisi 88

Tablo 27. Tüm Hastalarda GİS Semptomların Toraks BT'de İnfiltrasyon Varlığı ile İlişkisi 89

Tablo 28. Toraks BT Bulgularının Yaş Gruplarında Dağılım Analizi 89

Tablo 29. RT-PCR Sürüntü Örneği Alınan Hastalarda Sonuçların Dağılımları 91

Tablo 30. 1.RT-PCR testi negatif hastalarda 2.RT-PCR sonuçlarının, 2. RT-PCR testi negatif hastalarda 3. RT-PCR test sonuçlarının dağılımı 91

Tablo 31. 1. RT-PCR Testi Sonucu Negatif Gelen Hastalarda BT Bulgularının Dağılımı. 91

Tablo 32. Başvuru Anında RT-PCR Testi Negatif Gelen ve Toraks BT'de İnfiltrasyonu Olan Hastaların Son Tanılarının Dağılımı 92

Tablo 33. Laboratuvar Parametrelerinin Tüm Örneklemde Sayısal Dağılımı ve Son Tanılara Göre Alt Gruplarda Karşılaştırmalı Analizi 92

Tablo 34. Laboratuvar Değerlerinin Sayısal Dağılımı ile Toraks BT Bulgularının Karşılaştırmalı Analizi 94

Tablo 35. COVID-19 Hastalarında Servis Yatış Sürelerinin Komorbidite Sayıları ve Yaş Gruplarıyla İlişkisi 96

Tablo 36. COVID-19 Hastalarında Vital Bulguların ve Laboratuvar Parametrelerinin Servis Yatış Süreleri ile İlişkisi 96

Tablo 37. Tüm Hastalarda YBÜ ve IMV İhtiyacının Cinsiyetlere Göre Dağılımı 97

Tablo 38. Hastaların Demografik Özellikleri, BT Bulguları, Yatış Durumları, Destek Tedavileri ve Son Tanıları ile Sağkalım İlişkisi 99

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Koronavirüs yapısı (20). 4

Şekil 2. Koronavirüslerin elektron mikroskobik taç benzeri görünümü (21). 4

Şekil 3. S proteini şematik yapısı (20). 5

Şekil 4. CoV'lerin konak hücre içine girişi (34). 6

Şekil 5. Koronavirüslerin konak hücredeki yaşam döngüsünün şematizasyonu (41). 7

Şekil 6. COVID-19 Tanı Yöntemleri Ve Kullanım Potansiyelleri (189). 30

Şekil 7. COVID-19 Kesin Tanı Algoritması (2). 37

Şekil 8. Sitokin Fırtınası İle Karakterize Edilen Koşullar Ailesi (263). 47

Şekil 9. Çalışmanın akış diyagramı (flowchart) 72

Şekil 10. Son Tanılarına Göre Örneklem Grubunun Dağılımı 73

Şekil 11. COVID-19 Tanısı Alan Hastaların Sağkalım Ve Ölüm Dağılımını İçeren Vaka-Zaman Eğrisi 73

Şekil 12. 11 Mart 2020-31 Ağustos 2020 Tarihleri Arasındaki Global Vaka-Zaman Eğrileri (338). 74

Şekil 13. 11 Mart 2020-31 Ağustos 2020 Tarihleri Arasındaki Türkiye Vaka-Zaman Eğrisi (338). 74

Şekil 14. Başvuru Semptomlarının Tüm Hasta Grubunda Dağılım Grafiği 79

Şekil 15. Tüm Hastalarda Komorbiditelerin Dağılım Grafiği 81

Şekil 16. COVID-19 Hastalarında Komorbiditelerin Dağılım Grafiği 82

Şekil 17. Tüm Hastalarda Komorbiditelerin Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği 84

Şekil 18. Başvuru Anında Bakılan RT-PCR Test Sonuçlarının Tüm Hasta Grubunda Dağılım Grafiği 90

Şekil 19. Tüm Hasta Grubunda Kontrol 2. RT-PCR Sonuçlarının Dağılım Grafiği 90

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

µl : mikrolitre

2019-nCoV : 2019-yeni Koronavirüsü

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AC : Akciğer

ACCP : Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği

ACE2 : Anjiotensin-dönüştürücü enzim 2

ACEİ : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

AlfaCoV : Alphacoronavirus

ALT : Alanin aminotransferaz

ARB : Anjiotensin Reseptör Blokerleri

ARDS : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu *(Acute Respiratory Distress Syndrome)*

ark. : arkadaşları

AST : Aspartat aminotransferaz

AUS : Akciğer ultrasonu *(lung ultrasonography, LUS)*

AV : Atriyoventriküler

BAL : Bronkoalveoler Lavaj

BCO : Buzlu Cam Opasite *(Ground Glass Opacity, GGO)*

BetaCoV : Betacoronavirus

BKİ : Beden Kitle İndeksi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BVM : Balon valv maske

CCDC : Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CDC : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CFR : Olgu fatalite hızı *(case fatality rate)*

CI : Güven aralığı *(Confidence Interval)*

CK : Kreatin Kinaz

CoV : Koronavirüs

COVID-19 : Koronavirüs Hastalığı-2019

CQ : Klorokin

CRP : C-Reaktif protein

CTD : C-terminal alanı

CYP3A : Sitokrom P-450 3A

DeltaCoV : Deltacoronavirus

DIC : Yaygın İntravasküler Pıhtılaşma

dk : dakika

DM : Diyabetes Mellitus

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DNA : Deoksiribonükleik asit

DOAC : Direkt Oral Antikoagülan

DPP4 : Dipeptidil peptidaz 4

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

E protein : Zarf protein

ECMO : Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

ERGIC : Endoplazmik Retikulum-Golgi ara bölmesi

ESICM : Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği

FDA : Amerika Gıda ve İlaç Dairesi

FiO2 : Fraksiyone oksijen *(Fraction of Inspired Oxygen)*

FRC : Fonksiyonel rezidüel kapasite

GammaCoV : Gammacoronavirus

GİS : Gastrointestinal sistem

GVHD : Graft-versus-Host Hastalığı

HCQ : Hidroksiklorokin

HCV : hepatit C virüsü

HLH : Hemofagositik Lenfohistiyositoz

HSGM : Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

HT : Hipertansiyon

ICTV : Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi

IDSA : Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

IgG : İmmünglobulin G

IgM : İmmünglobulin M

IL-6 : İnterlökin-6

IMV : İnvaziv Mekanik Ventilasyon

ISTH : Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği

kb : kilobyte

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KKE : Kişisel Koruyucu Ekipman

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KPR : Kardiyopulmoner resüsitasyon

l : litre

LDH : Laktat Dehidrogenaz

M protein : Membran protein

m : metre

MAP : Ortalama Arteryel Basınç

MAS : Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MERS–CoV : Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü

mg : miligram

ml : mililitre

MMW : Haftalık Morbidite ve Mortalite Raporu

N protein : Nükleokapsid protein

NAAT : Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

NF : Nazofarengeal

ng : nanogram

NIMV : Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

NLR : Nötrofil-lenfosit oranı *(neutrophil-lymphocyte ratio)*

nm : nanometre

no : numara

NTD : N-terminal alanı

OAC : Oral antikoagülan

OF : Orofarengeal

OR : odds ratio

ORF1 geni : Açık okuma bölgeleri-1 geni *(Open Reading Frames-1 gene)*

PaO2 : Parsiyel arteryel oksijen basıncı

Plt : Trombosit *(platelet)*

PTZ : Protrombin zamanı

RA : Romatoid Artrit

RAAS : Renin-Anjiotensin Aldesteron Sistemi

RBD : Reseptör bağlanma alanı

RdRp : RNA bağımlı RNA polimeraz

RNA : Ribonükleik asit

RRT : Renal Replasman Tedavisi

RSV : Solunum sinsityal virüs

RT-PCR : Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

S protein : Spike protein

SARS–CoV : Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü

SARS-CoV-2 : Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2

SL-CoV : SARS benzeri CoV (SL-CoV)

SLE : Sistemik Lupus Eritematozis

sn : saniye

SOFA skoru : Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme skoru *(Sequential Organ Failure Assessment Score)*

SpO2 : Oksijen saturasyonu

T.C. : Türkiye Cumhuriyeti

TdP : Torsades de pointes

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

UFH : Unfraksiyone Heparin

VF : Ventriküler Fibrilasyon

VT : Ventriküler Taşikardi

VTE : Venöz Tromboemboli

WBC : Lökosit *(white blood cell)*

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19), tüm dünyaya hızla yayılmaya devam etmekte ve küresel halk sağlığı için halen ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (1, 2). COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiştir (3). DSÖ verilerine göre, 31 Ocak 2021 itibariyle dünya çapında 102.083.344 onaylanmış vaka ve 2.209.195 ölüm bildirilmiştir (4).

COVID-19, ilk olarak 2019'un sonlarında, Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan Şehrinde, 'etiyolojisi bilinmeyen viral pnömoni' olarak birkaç yerel hastanede ortaya çıkmıştır ve Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı (farklı hayvan türleri satan bir toptan balık ve canlı hayvan pazarı) çalışanlarında kümelenme olduğu belirtilmiştir (5). İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan, 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. İlerleyen günlerde importe vaka bildiren ülkelerin sayısı giderek artmış, şubat ayı sonlarında yerli bulaşın yaşandığı ülkeler ortaya çıkmaya başlamıştır. Mart 2020 başı itibariyle Çin'de salgının hızı yavaşlarken, İran, Güney Kore ve İtalya'da vaka sayıları ve ölümler hızla artmıştır (2). 11 Şubat 2020'de DSÖ tarafından COVID-19 olarak tanımlanan hastalık, 11 Mart 2020'de 'pandemi' olarak ilan edilmiştir. Ülkemizdeki ilk importe vaka ise 11 Mart 2020 tarihinde tespit edilmiştir.

Önceki Koronavirüs (CoV) salgınları, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ile gerçekleşmiş olup, ölüm oranları sırasıyla yaklaşık %9,6 ve %34,4 olarak bildirilmiştir (6). Ölüm oranlarını bilmek, salgının büyüklüğünü ve ciddiyetini anlamada önemlidir. Günümüzde salgın hastalıkların ölüm oranlarını belirlemede kullanılan formülasyon, mevcut hastalıktan ölen toplam kişi sayısı/mevcut hastalığa yakalanan toplam kişi sayısı x100 şeklinde olup olgu fatalite hızı (case fatality rate, CFR) olarak adlandırılır (7). SARS-CoV-2 için DSÖ tarafından açıklanan verilere göre 15 Nisan 2020 tarihli hesaplanan vaka ölüm oranı yaklaşık %6,4'tür (8). Ancak hasta popülasyonlarının özellikleri ve pandemi yönetimi ile ilişkili değişkenlere bağlı olarak COVID-19 ile ilişkili ölüm oranları bölgeden bölgeye ve günden güne değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada ölüm oranları Çin'de %2,3 iken, İtalya'da bu oran %7,2 olarak bildirilmiştir (9). 27 Şubat 2021 tarihli DSÖ verilerine göre ise mevcut ölüm oranı global olarak %2,2 olarak bildirilmiştir (10).

COVID-19 şimdiden 21. yüzyıla damgasını vurmuş olmasına rağmen dünya hala bu hastalığı tanıma aşamasındadır. Öte yandan kesinleşmiş bir tedavisi de bulunmamaktadır. Birçok bilimsel çalışmanın ışığında COVID-19'un seyri, prognozu ve mortalitesi araştırılmaktadır. Her hastalıkta olduğu gibi predispozan faktörler ve prognozu etkileyen etkenler üzerinde de sıkça durulmaktadır. Fakat bu konularda da henüz kesinliği kabul edilmiş bilgiler bulunmamaktadır. Klinik tablonun net patognomonik özellikler taşımaması, standart tanı yöntemi olan Ters Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) analizi sonuçlarının yanlış negatif gelme olasılığının yüksek oluşu ve virüsün hızlı yayılıyor olması, pandemiyi kontrol altına almayı zorlaştırmıştır**.** Salgını sınırlamak adına, hastalığı erken tanımlamak ve olası vakaları sağlıklı bireylerden erken dönemde izole etmek önem kazanmıştır.

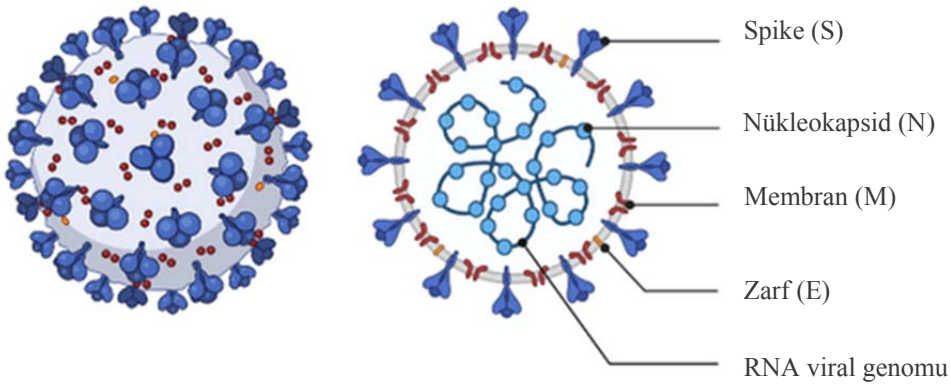
Biz de bu çalışmamızda, pandemi süresince Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran COVID-19 şüpheli olguların hastalığı tanımlayıcı klinik, demografik, radyografik ve laboratuvar özelliklerini, hastalığın hızlı tanınması ve hastaların erken dönemde izole edilmesini sağlayacak faktörleri değerlendirmeyi ve acil servis hekimlerine bundan sonra karşılaşılacak olası pandemi dönemlerinde yol gösterecek klinik deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

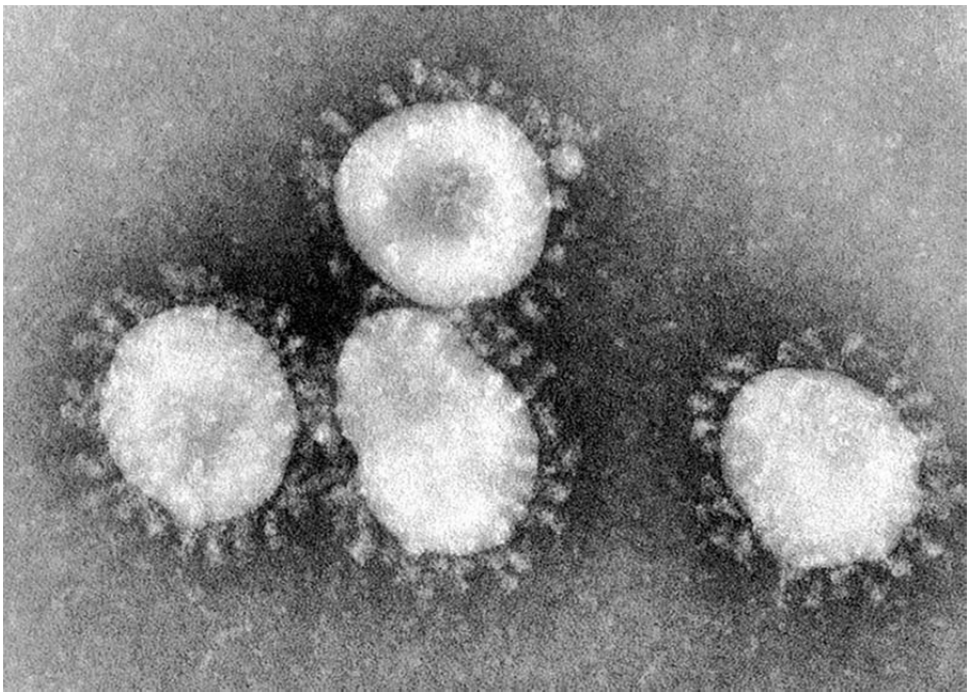
2.1. Koronavirüs

Koronavirüsler (CoV), birçok hayvan türünde ve insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir (11). Yapısal olarak, yaklaşık 27 ile 32 kb arasında değişen boyutlarıyla tüm RNA virüsleri arasındaki en büyük genoma sahip olan CoV'ler, bu özellikleri sayesinde genomik akomodasyon ve modifikasyon sırasında çok fazla kayıp yaşamadan rahatlıkla farklı hayvan türlerine ve çeşitli çevresel koşullara adapte olabilirler (12, 13). *Nidovirales* takımının *Coronaviridae* ailesinin alt familyası *Orthocoronavirinae*'ye ait CoV'ler kendi içerisinde filogenetik analizlerine ve serolojik özelliklerine göre dört grup olarak sınıflandırılır: *Alphacoronavirus* (alfaCoV), *Betacoronavirus* (betaCoV), *Deltacoronavirus* (deltaCoV) ve *Gammacoronavirus* (gammaCoV) (14, 15). Genomik özellikleri incelendiğinde, alfaCoV ve betaCoV'ler için yarasalar ve kemirgenler rezervuar olarak gösterilirken, deltaCoV ve gammaCoV'lerin gen kaynaklarını bazı kuş türlerinden aldıkları gösterilmiştir (11, 14-16).

CoV'ler küresel formda ve yaklaşık 60-140 nm çapındadırlar. Spike (S), Zarf (E), Membran (M) ve Nükleokapsid (N) proteinleri olmak üzere dört yapısal protein içerirler (Şekil 1). Yapısal proteinlerine ek olarak, yapısal olmayan ve aksesuar birçok proteine de sahiplerdir. S proteinleri, yaklaşık 9-12 nm boyutlarıyla elektron mikroskobu altında seçilebilen ve koronavirüslere adını veren taç benzeri görüntüsünü oluşturan glikoprotein yapıda sivri çıkıntılar olma özellikleriyle önem taşırlar (*korona,* Latince kökenli bir kelime olup, taç anlamına gelmektedir) (17-19) (Şekil 2).



Şekil 1. Koronavirüs yapısı (20).

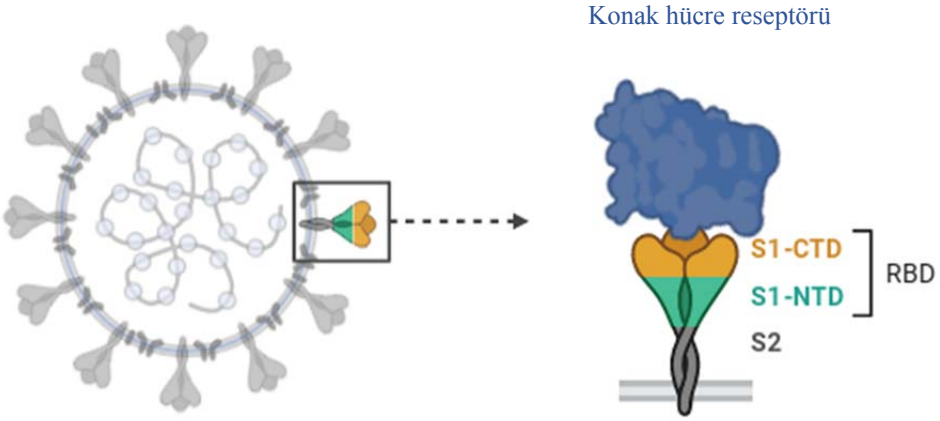


Şekil 2. Koronavirüslerin elektron mikroskobik taç benzeri görünümü (21).

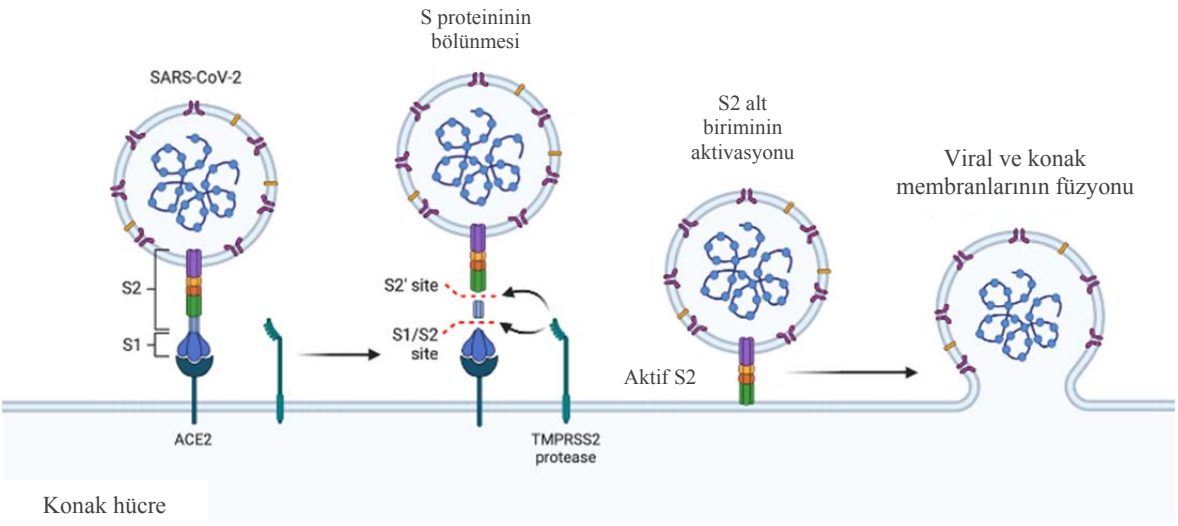
Virion zarfı üzerinde bulunan S glikoproteinleri, CoV'lere sadece taç benzeri görünümünü kazandırdığı için değil, virüsün konak hücrelere girişine aracılık eden çok işlevli bir moleküler yapı ve ana antijenik protein olması yönüyle de pek çok çalışmaya araştırma konusu olmuştur. Viral enfeksiyon ve patogenezinde oynadığı bu anahtar rol nedeniyle S proteininin yapısını ve işlevini anlamak, monoklonal antikor ilaçların geliştirilmesine ve aşıların tasarımına rehberlik etmeye yardımcı olabilir (22, 23). S1 ve S2 olmak üzere iki adet fonksiyonel alt birimi vardır (Şekil 3). S1, konak hücre membran reseptörüne bağlanmayı sağlayan reseptör bağlanma alanını (RBD) içerirken, S2, virüs ile konak hücre membranlarının füzyonundan sorumludur. S1 alt birimi, her ikisi de doğrudan konak hücre reseptörleriyle etkileşime giren N-terminal alanı (NTD) ve C-terminal alanı (CTD) olmak üzere iki farklı alandan oluşur (24, 25). S1 alt birimi bir konak hücre membran reseptörüne bağlandığında yarı kararlı prefüzyon trimeri olan S proteinini kararsızlaştırır, S2 alt birimi konformasyonel değişikliklere uğrayarak kararlı hale gelir ve konak hücre membranıyla füzyon gerçekleşir (Şekil 4) (26).

CoV'ler, konak hücre membranında tanıdıkları reseptörlere göre karmaşık bir model gösterirler. Örneğin SARS-CoV ve SARS-CoV-2, S1 alt birimlerinin RBD bölgeleri aracılığıyla konakçıda anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) membran reseptörlerini tanırken, MERS-CoV dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörlerini kullanarak konak

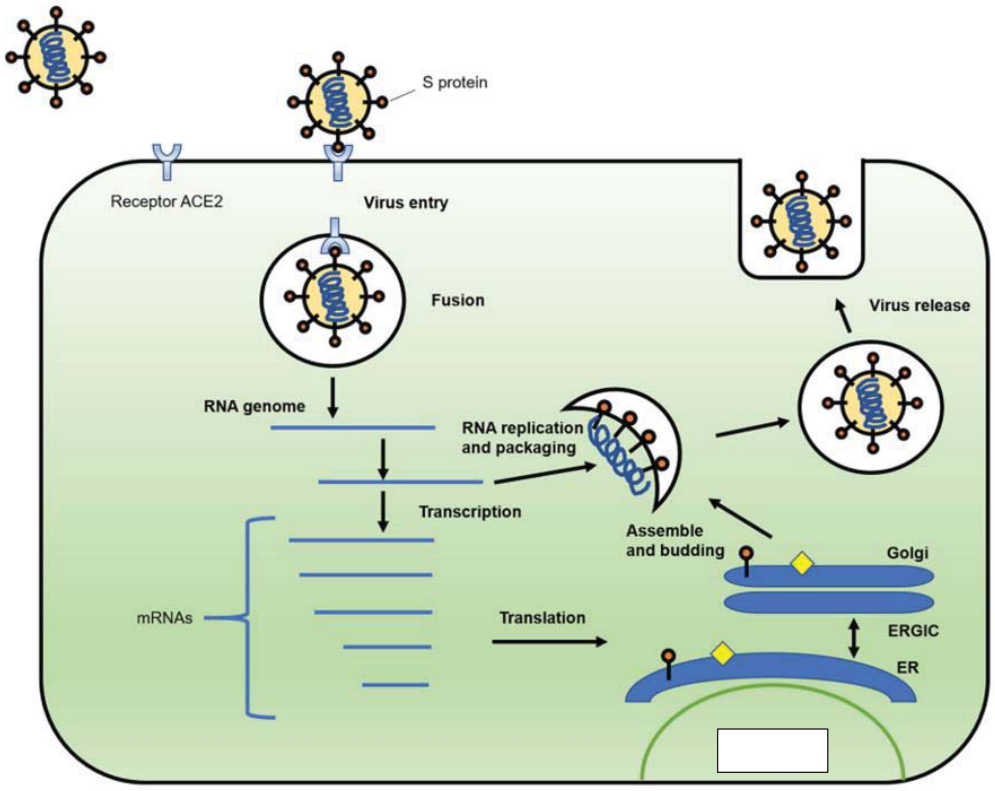
enfeksiyonunu gerçekleştirir (27, 28). Çeşitli çalışmalar, hangi konağın enfeksiyona duyarlı olduğunun belirlenmesinde ve patogenezde en önemli faktörün membran füzyon aşamasında viral RBD ve konak hücre reseptörü arasındaki afinite derecesi olduğunu göstermişlerdir (29-32). ACE2 reseptörleri, arteryel ve venöz endotel hücrelerinde, akciğerlerdeki arteryel düz kas hücrelerinde ve böbrek parietal epitel hücrelerinde olduğu kadar kalp, kolon, barsak, deri, lenf düğümleri, karaciğer, safra kanalları ve beyin dahil çoğu insan dokusunda eksprese edilen tip I hücre zarı protein reseptörleridir (33). ACE2 reseptörlerinin vücuttaki geniş dağılımının, SARS-CoV-2'nin organotropizmi hakkında bir ipucu olabileceği düşünülmektedir (33).



Şekil 3. S proteini şematik yapısı (20).



Membran füzyonu gerçekleştikten sonra viral genom replikasyonu konak hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir (35). Yeterli miktarda yeni genomik RNA ve yapısal protein üretildikten sonra, parçacıklar bir araya getirilir ve oluşturulan yeni virionlar konak hücre dışına salınarak virüs yaşam döngüsü tamamlanır (Şekil 5). M proteini, virion zarfında en bol bulunan ve virüse şeklini veren glikoproteindir ve konak sitoplazması içinde üretilen parçaların Endoplazmik Retikulum-Golgi ara bölmesi (ERGIC) lümeninde bir araya getirilmesinden sorumludur (36, 37). M proteininin bazı aminoasit kalıntılarının enfekte konağın serumu ile etkileşime girdiği görülmüştür. Bu nedenle konağın immün yanıtını indüklediği düşünülmektedir. N proteini ise M proteini aracılığıyla virion zarf içerisine alınmadan önce RNA genomunu şekillendirir. N proteininin klinik tanıda da yeri olabileceğine ve önemine vurgu yapan çalışmalarda, CoV ile enfekte bazı hastalarda N proteinine karşı antikorlar tespit edilmiştir (38). E proteini, iyon kanalı görevi gören bir viroporin olmakla birlikte, CoV'lerin konak hücre içindeki yaşam döngüsüne olan katkıları halen araştırılmaktadır. E proteinlerinin virüs morfogenezi ve konak hücreden tomurcuklanmada önemli fakat tam anlaşılamamış bir role sahip olduğu düşünülmektedir (39). Yeni virionlar, hücre içi zarlarla tomurcuklanarak birleştirilir ve hücre salgılama mekanizmaları tarafından veziküller yoluyla konak hücre dışına salınır (35, 36, 39, 40).



Şekil 5. Koronavirüslerin konak hücredeki yaşam döngüsünün şematizasyonu (41).

Şekil 5. Koronavirüslerin konak hücredeki yaşam döngüsünün şematizasyonu (41).

2.1.1. HCoV

Bugüne kadar, insanları enfekte edebilen yedi insan koronavirüsü (HCoV) tanımlanmıştır. HCoV'ler ilk olarak 1960'lı yıllarda tespit edilmelerine rağmen, ancak 2000'li yıllar sonrasında sebep oldukları küresel salgınlarla ün kazanmışlardır (42, 43).

Bu büyük virüs ailesinin üyeleri birçok hayvan türünde solunumsal, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilmekle birlikte, küresel salgınlara yol açan tipleri dışında tanımlanan HCoV'ler (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1) insanlarda yaygın olarak kendi kendini sınırlayabilen hafif üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu oluştururlar ve yetişkinler ile çocuklarda tüm üst solunum yolu enfeksiyonu vakalarının yaklaşık %15-30'undan sorumludurlar (44). Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler, komorbiditesi olanlar, yenidoğanlar ve yaşlılar gibi özellikli hasta gruplarında alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açtıkları da gözlenmiştir (45). İnsanlarda hastalık yapabilen CoV alt grupları alfaCoV ve betaCoV'lerdir. HCoV-229E ve HCoV-NL63 alfaCoV'ler, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 betaCoV'ler olarak tanımlanmıştır (46).

Son iki dekadda ise 2002, 2012 ve 2019 yıllarında olmak üzere 21. yüzyıla damgasını vuran yeni HCoV'lerine bağlı üç küresel şiddetli hastalık salgını meydana gelmiştir.

2.1.1.1. SARS-CoV

Şiddetli Akut Solunum Sendromu ('Severe Acute Respiratory Syndrome'-SARS), ateş, baş ağrısı ve öksürük, nefes darlığı gibi respiratuvar semptomlarla karakterize, yaygın alveoler hasara neden olmasıyla hızla solunum yetmezliğine ilerleyebilen ve bu sebeple yüksek ölüm oranına sahip ciddi bir viral pnömoni türüdür (47). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 13 Mart 2003'te salgınla ilgili küresel bir uyarı yayımlayana kadar, HCoV'ler basit üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu oluşturmaktan öteye geçemeyen viral enfeksiyöz etkenler iken, birden global bir halk sağlığı sorunu olmanın eşiğine gelmiş, hastalığın etkeni olarak gösterilen SARS-CoV, pandemiye neden olan ilk patolojik HCoV olarak kaydedilmiştir ve yaklaşık %10'luk bir ölüm oranıyla, dünya çapında 8000'den fazla kişiyi enfekte etmiştir (48, 49).

İlk olarak Kasım 2002'de Çin'in Guangdong Eyaleti'nde fark edilmiş, Şubat 2003 ortalarında Guangdong'dan seyahat eden bir indeks vaka ile Hong Kong'a girmesinin ardından 30'dan fazla ülkeye yayılmış ve beş kıtada hastalığa neden olmuştur (50).

İlk importe SARS vakalarının vahşi memelileri egzotik yiyecekler olarak işleyen restoran çalışanları olarak görülmesi nedeniyle, hayvan pazarları ve et satışı yapan restoranlar SARS-CoV'un bulaştığı yerler olarak öngörülmüş ve virüsün kaynağını araştıran çalışmalara konu olmuşlardır (50). Hayvan pazarlarındaki hayvanlardan alınan örnekler sonucu misk kedisi (*Paguma larvata*) adı verilen bir memeli türünde SARS-CoV ile yüksek oranda benzerlik gösteren SARS benzeri CoV'lerin (SL-CoV) tespit edilmesiyle, misk kedilerinin ana rezervuar oldukları düşünülmüştür (51, 52). İlerleyen zamanlarda yapılan birçok filogenetik çalışma, özellikle *rhinolopus* türü yarasalarda saptanan SL-CoV'lerle SARS-CoV genomları arasındaki %90'ın üzerinde benzerlik nedeniyle, yarasaların ana bulaş kaynağı, misk kedilerinin ise ara rezervuar olduklarını ortaya koymuşlardır (53, 54).

SARS-CoV'ler, betaCoV'lerdir ve konak hücrenin ACE2 reseptörlerini kullanarak silyalı bronşiyal epitel hücrelerini ve tip 2 pnömositleri enfekte ederler (55). Peiris ve ark., retrospektif olarak düzenledikleri çalışmalarında, en sık semptomları sırasıyla ateş, üşüme ve titreme, öksürük, miyalji ve halsizlik olarak bildirirken, hastalarda daha az sıklıkla sırasıyla burun akıntısı, nefes darlığı, ishal, baş ağrısı ve baş dönmesi görülmüş, yine aynı çalışmada bir vakada makülopapüler raş tespit edilmiştir (56). Hayvan rezervuarlarından insana geçebilmekle beraber başlıca bulaş yolu insandan insana damlacık yolu ile bulaştır. İnkübasyon süresi ortalama 4-6 gündür. Çalışmalar, SARS pandemisinin ortaya çıkmasıyla birlikte insanda şiddetli klinik bulgulara neden olabilen patolojik HCoV enfeksiyonlarının ve türler arası bulaşma tehdidinin altını çizmişlerdir (57).

2.1.1.2. MERS-CoV

MERS-CoV, SARS pandemisinden sadece on yıl kadar sonra, ilk olarak Haziran 2012'de Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde ağır bir solunum hastalığından ölen bir hastadan izole edilmiştir. 31 Mayıs 2015 itibariyle, DSÖ verilerine göre, 1180 vaka ve 483 ölüm bildirilmiş, SARS-CoV'un aksine, MERS-CoV'un yayılma hızı düşük olmakla birlikte, yaklaşık %36-40 gibi endişe verici bir vaka ölüm oranına sahip oldukları anlaşılmıştır (58).

Vakaların çoğunun Suudi Arabistan ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde görülmesi nedeniyle salgın, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) olarak adlandırılmış, ancak Avrupa, ABD ve Asya'da olmak üzere diğer bölgelerde de importe vakalar bildirilmiştir.

SARS-CoV gibi, MERS-CoV'un da yarasalardan köken aldığı, ara konakçının ise çalışmalar sonucunda tek hörgüçlü develer olduğu gösterilmiştir (59).

SARS-CoV ile benzer şekilde, bir betaCoV olan MERS-CoV, RBD bölgelerinin konak hücreye girişi sırasında tanıdığı reseptör tipiyle SARS-CoV'lerden ayrılır: MERS-CoV'un genomik yapısının tasvir edildiği çalışmalarda, konak hücre membran reseptörü olarak CD26 olarak da bilinen DPP4 reseptörünü kullandıkları anlaşılmıştır (60).

En şiddetli haliyle letal bir pnömoniye neden olurken, MERS-CoV enfeksiyonunun klinik belirtileri asemptomatik enfeksiyondan septik şok ve ölümle sonuçlanan çoklu organ yetmezliğine kadar uzanır. Hastalarda azımsanmayacak sıklıkta böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş olup, sebepleri arasında hipoksik hasar ve böbrekte yüksek seviyelerde eksprese edilen DPP4 reseptörleri aracılığı ile direk böbrek hasarı gösterilmiştir (61, 62). Tipik olarak SARS ile benzer şekilde ateş, öksürük, üşüme, boğaz ağrısı, miyalji ve artralji ile başlar, ancak hızla şiddetli pnömoniye, solunum ve çoklu organ yetmezliğine ilerler. SARS salgınından farklı olarak hastalarda daha sıklıkla altta yatan komorbiditelerin varlığı tespit edilmiştir (63). Obezite, diyabet, kronik kalp hastalığı ve kronik pulmoner hastalık varlığı, hastalığın şiddetini artırabilen komorbiditeler olarak gösterilirken, düşük albümin düzeyleri, eşlik eden enfeksiyonlar ve 65 yaşın üzerinde olmak kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur (64). SARS ile benzer şekilde, hastaların yaklaşık üçte birinde, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem bulguları da gösterilmiştir (65). İnkübasyon süresi ortalama 5 gündür, iki haftaya kadar uzadığı bildirilen vakalar vardır (66). Halen geliştirilebilmiş spesifik bir tedavisinin olmaması nedeniyle düşük seviyeli bir endemi olarak kabul edilen MERS-CoV'un bulaştırıcılığını artıracak mutasyonlara uğraması halinde salgın potansiyeli haline gelebileceği unutulmamalıdır.

2.1.1.3. SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 enfeksiyonu; Aralık 2019 sonlarında, Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan Şehrinde, yerel sağlık komiteleri tarafından ilk olarak 'etiyolojisi bilinmeyen bir viral pnömoni' olarak tanımlandığında 21. Yüzyıla damgasını vuracak bir global pandemiyle karşı karşıya olduğumuz henüz bilinmiyordu. 31 Aralık 2019'da Wuhan Sağlık Komisyonu tarafından, Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı (farklı hayvan türleri satan bir toptan balık ve canlı hayvan pazarı) çalışanlarında ve bu pazarı ziyaret edenlerde kümelenmenin izlendiği SARS-CoV ve MERS-CoV

enfeksiyonlarında görülenlere benzer semptom ve bulgularla seyreden bir grup viral pnömoni vakası ortaya çıktığı ile ilgili global bir uyarı mahiyetinde bir bildiri yayımlanmıştır. 1 Ocak 2020'de ise bulaş önlemleri kapsamında dekontaminasyon çalışmaları başlatılarak Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı kapatılmıştır (67). 3 Ocak 2020'ye kadar, DSÖ'ye etken olan ajanın tespit edilemediği toplam 44 vaka bildirilmiş, bu vakalardan 11 tanesi ağır hasta, 33 tanesi ise stabil hasta olarak tanımlanmıştır (68). Teknolojik gelişmeler ve önceki salgınlardan edinilen önemli dersler ışığında Çinli bilim adamları tarafından hızla hastalığın etkeninin tespitine yönelik çalışmalar başlatılmış, ilk genom analizi 7 Ocak 2020'de gerçekleştirilmiş, 9 Ocak 2020'de ise Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CCDC) yeni bir koronavirüs türünün (2019-yeni koronavirüsü, 2019-nCoV) ortaya çıktığını deklare etmiştir (69). İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan, 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. Aynı hafta içinde Japonya ve Kore de 2019-nCoV genomunun izole edildiği ilk vakalarını DSÖ'ye bildirmişlerdir (67). İlk vakaların canlı hayvan pazarında çalışanlar ve pazarı ziyaret edenler olarak tespit edilmesi nedeniyle 2019-nCoV'un da SARS-CoV ve MERS-CoV ile benzer şekilde zoonotik bir virüs olabileceği ve kaynağının Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı'ndaki hayvanlar olabileceği üzerinde durulmuş, ancak bu kadar kısa sürede importe vakaların bildirilmesi, bu yeni etkenin başka yollarla da yayılabileceğini akıllara getirmiştir. 24 Ocak 2020'ye kadar insandan insana bulaş ile ilgili hiçbir veri yayınlanmamıştır. 24 Ocak'ta Chan ve ark.'nın Wuhan'ı ziyaret edip Çin'e döndükten sonra hastalanan bir ailenin 6 üyesini dahil ettikleri çalışmalarında, vakalardan hiçbirinin Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı'nı ziyaret etmemiş olmaları, vakalardan birinin Wuhan'a hiç seyahat etmemiş olması ve vakaların tümünde 2019-nCoV'un izole edilmiş olması temellerine dayandırılarak hastalığın insandan insana bulaş yoluyla da yayılabileceği gösterilmiştir (70). Yine aynı tarihte, Çin'de 25 ilde 26 ölüm ve dünya genelinde 10 ülkede toplam 19 importe vaka ile toplam 870'in üzerinde vaka görüldüğü doğrulanmış, salgının hızı ile ilgili endişeler artmaya başlamıştır (71).

Yaklaşık iki dekad önce tespit edilmiş olan SARS-CoV ile benzeşmesi temeline dayandırılarak, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından 2019-nCoV, yeni adıyla 11 Şubat 2020'de Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak duyurulmuş, SARS-CoV-2'nin sebep olduğu enfeksiyona ise yine aynı tarihte DSÖ tarafından Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) adı verilmiştir (72).

SARS-CoV-2, HCoV'lerin yedinci ve günümüze kadarki son üyesi olmakla birlikte, halen popülerliğini korumaktadır. SARS-CoV-2'nin ortaya çıkmasıyla birlikte bu yeni

etkenin diğer koronavirüs türlerinden tamamen farklı bir tür olup olmadığının veya bilinen türlerin belirli mutasyonları sonucu ortaya çıkıp çıkmadığının anlaşılması temelli birçok filogenetik analiz çalışmaları başlatılmıştır. Çalışmalar ışığında, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile %70'ten fazla genomik benzerlik göstererek grup 2B'ye ait bir betaCoV olduğu anlaşılmış ve SARS-CoV'ler ile benzer şekilde konak hücre membranında bulunan ACE2 reseptörlerini kullandıkları gösterilmiştir. Chan ve ark.'nın yaptıkları bir genom analiz çalışmasıyla SARS-CoV-2'nin S2 alt biriminin %99 gibi bir yüksek oranla iki yarasa SARS benzeri-CoV'dekilerle (SL-CoV ZXC21 ve SL-CoV ZC45) benzerlik gösterdiği kanıtlanmıştır (73). Yine SARS-CoV-2'nin tüm genomlarının araştırıldığı başka bir çalışmada SARS-CoV-2 suşlarının yaklaşık %79 oranıyla SARS-CoV ve yaklaşık %50 oranıyla MERS-CoV olmak üzere daha düşük yüzdelerle önceki pandemi etkenleriyle benzeştiği, %89 gibi daha yüksek bir oranla ise SL-CoV ZXC21 ve SL-CoV ZC45 nükleotid dizilimleriyle ortak bir dizilime sahip oldukları belirlenmiştir (74). Son olarak da, tüm genom analizinin %96,2 oranla benzerlik gösterdiği SARS ilişkili bir yarasa koronavirüsünün (Bat CoV RaTG13) tespitiyle, SARS-CoV-2'nin en yakın akrabasının yarasalar olduğu ve ana konak görevi gördüğü öne sürülmüştür (75). SARS-CoV için misk kedilerinin ara konak olduğu bilgisinin ışığında, SARS-CoV-2 için de mevcut bir ara konak varlığı arayışı üzerine yapılan filogenetik çalışmalar, ölmüş Malayan pangolinlerinde 'SARS-CoV-2 benzeri bir CoV (Pangolin-CoV)' oluşumunun genomik ve evrimsel kanıtlarına işaret etmiş, Pangolin-CoV'lerin tüm genom düzeyinde SARS-CoV-2 ile %91,02 oranında benzer olduğu keşfedilerek Bat CoV RaTG13'den sonra SARS-CoV-2'nin ikinci akrabası ve olası ara konakçısı olabileceği düşünülmüştür (76). Sonuç olarak günümüzdeki genomik analizler ve elde edilen veriler ışığında, SARS-CoV-2'nin ana kaynağının yarasalar olduğu ve ara konak olarak Pangolin cinsi memelileri kullandığı düşünülmektedir.

2.2. COVID-19

DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihi itibariyle 'pandemi' olarak ilan edilmesinden bu yana COVID-19'un epidemiyolojisi, klinik özellikleri, önlenmesi ve tedavisi hakkındaki bilgiler hala sınırlıdır ve neredeyse her gün güncellenmektedir. Patojenik mekanizmaları ve epidemiyolojik özellikleri aydınlatmak, etkili önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacak potansiyel ilaç hedeflerini belirlemek için hemen hemen her gün, dünyanın her yerinden COVID-19'a ilişkin yeni çalışmalar yayınlanmakta ve

araştırmalar devam etmektedir. Bu nedenle, çalışmamızın bu bölümünde COVID-19'un klinik prezantasyonları, tanısal yöntemleri, laboratuvar özellikleri, görüntüleme bulguları, tedavi modaliteleri, mortalite ve morbiditelerine ilişkin son ilerlemelere odaklanılacaktır.

2.2.1. Klinik bulgular

COVID-19'un klinik belirtileri çok çeşitli olmakla birlikte (Tablo 1), virüsle enfekte olan bireyin demografik özellikleri, risk faktörleri, viral yükünün derecesi gibi birçok faktörden etkilenerek klinik prezantasyonların şiddeti de değişkenlik göstermektedir. DSÖ, hastalığın semptomlarını sık görülenler, daha az sıklıkla görülenler ve ciddi semptomlar olarak sınıflandırmış, en sık görülen semptomları ateş, kuru öksürük ve halsizlik olarak bildirirken, daha az sıklıkla görülen semptomları miyalji, boğaz ağrısı, ishal, konjonktivit, baş ağrısı, tat ve koku kaybı, ciltte raş, el ve ayak parmaklarında renk değişikliği olarak belirlemiştir. Ciddi semptomlar ise nefes darlığı, göğüs ağrısı, konuşmada veya yürümede zorlanma olarak tanımlanmıştır (77). Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Olası Vaka Algoritması'nda belirtildiği üzere ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı ve ishal hastalığın olası semptomları olarak belirlenmiştir (2). Literatüre baktığımızda Guan W ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada başvuru anında %43,8, hospitalizasyon süresi boyunca %88,7 olmak üzere en sık semptom ateş olarak bulunmuş, ateşi takiben ikinci sıklıkla hastalarda %67,8 olmak üzere öksürük tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sırasıyla %5 ve %3,8 olmak üzere bulantı/kusma ve ishal nadir görülen bulgular olarak bildirilmiştir (78). Gastrointestinal sistem bulgularının daha yaygın olarak tespit edildiği çalışmalar da vardır (79). Yapılan pek çok diğer çalışmada da ateş, kuru öksürük, halsizlik, miyalji ve nefes darlığı sık görülen semptomlar arasında iken, gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı, baş dönmesi, nazal semptomlar, boğaz ağrısı, tat/koku kaybı benzer şekilde daha az sıklıkla görülmüş, hemoptizi, göğüs ağrısı, konjonktivit, anoreksi, çarpıntı gibi atipik semptomlar da nadiren bildirilmiştir (80-82).

Anozmi, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun karakteristik bir bulgusudur. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının viral nedenlerinin, sık olarak da HCoV'lerin sebep olabildiği anozminin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da olfaktör epitelyumda oluşan harabiyet sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Diğer klinik bulgulardan bağımsız olarak görülebilir ve görülme sıklığı %27 ila %67 oranında değişkenlik göstermektedir (83).

Xu X ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, dahil edilen olguların %7'si asemptomatik olarak kaydedilmiş, SARS-CoV-2 maruziyeti öyküsü olan kişiler için asemptomatik kalma

olasılıkları da göz önünde bulundurulduğunda, temas zincirini kırabilmek adına klinik semptomlara bakılmaksızın tıbbi gözlem, ev izolasyonu ve ileri incelemenin önemine vurgu yapılmıştır (84). Klinik belirti ve bulguların spektrumunun çok çeşitli olması, hastalığın tanısının konmasını ve yönetimini zorlaştıran faktörler arasında gösterilmiştir. Bu nedenle hastalığın klinik özelliklerine göre klinik ciddiyet sınıflaması yaparak hastaların yönetimini iyileştirmek, prognozlarını tayin edebilmek, kaynakların doğru kullanılmasını sağlamak gibi hedefler amaçlanarak pek çok çalışma organize edilmiştir. CCDC'nin 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.

Tablo 1. Literatürde COVID-19 ve Klinik Bulgular

Çalışma adı	**Zhou F ve ark. (85)**	**Zhang ve ark. (79)**	**Yang X ve ark. (80)**	**Xu X ve ark. (84)**	**Sümer Ş ve ark. (82)**	**Chen N ve ark. (81)**	**Wang D ve ark. (86)**	**Liu K ve ark. (87)**
toplam (n)	191	140	52	90	407	99	138	137
Ateş	%94	%91,7	%98	%78	%29,5	%83	%98,6	%81,8
Öksürük	%79	%75	%77	%63	%46,3	%82	%59,4	%48,2
Balgam	%23	-	-	%12	-	-	%26,8	%4,4
Halsizlik	%23	%75	-	%21	%26,8	-	%69,6	%32,1
Miyalji	%15	-	%11,5	%28	%21,5	%11	%34,8	
Dispne	-	%36,7	%63,5	-	%10,7	%31	%31,2	%19
Göğüs ağrısı	-		%2	-	-	%2	-	-
Nazal semptomlar	-	-	%6	-	%10,7	%4	-	-
Baş ağrısı	-	-	%6	%4	%16,8	%8	%6,5	%9,5
Baş dönmesi	-	-	-	-	-	-	%9,4	-
Boğaz ağrısı	-	-	-	%26	%27,5	%5	%17,4	-
Üşüme/titreme	-	-	-	%7	-	-	-	-
Bulantı	%4	%5	-	%6	%8,1	%1	%10,1	-
Kusma		%17,3	%4	%2	-		%3,6	-
İshal	%5	%12,9	-	%6	%5,4	%2	%10,1	%8

Karın ağrısı	-	%5,8	-	-	-	-	%2,2	-
Hemoptizi	-	-	-	-	-	-	-	%5,1
Çarpıntı	-	-	-	-	-	-	-	%7,3
Konjonktival semptomlar	-	-	-	-	-	-	-	-
Tat/koku kaybı	-	-	-	-	%5,4/ %4	-	-	
Asemptomatik	-	-	-	%7	-	-	-	-

2. Şiddetli hastalık: Dispne, solunum frekansı ≥ 30/dk, kan oksijen saturasyonu (SpO2) ≤ %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 (6).

Yine SARS-CoV-2 enfeksiyonunun konakçıda yarattığı klinik semptomların çeşitliliğine vurgu yapılmak istenen Dong X ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli bir çalışma, COVID-19 ve 'on bir farklı yüzü' başlığıyla dikkat çekmektedir. Çalışmada bu bağlamda hastalıkla ilişkili asemptomatik enfeksiyon, ishal ile başlayan alt tip, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan olgularda pnömoni, ürtiker ile seyreden pnömoni, atopik dermatit ile pnömoni, alerjik rinit ile görülen pnömoni, sekonder bakteriyel pnömoni ile komplike olmuş alt tip, hafif semptomların eşlik ettiği pnömoni, iyileşme sonrası RT-PCR testi pozitifliğinin sebat ettiği alt tip, RT-PCR testi negatif ancak antikor testi pozitif olan alt tip, pnömoni olmadan hafif seyreden alt tip olmak üzere 11 farklı klinik alt tip tanımlanmıştır (88).

2.2.2. Bulaş yolları ve korunma

İlk olguların ardından virüsün yayılması, insandan insana doğrudan temas ile ve damlacık yoluyla olmuştur. Enfekte bireyin öksürerek, hapşırarak veya konuşarak açığa çıkardığı solunum salgılarında bulunan virüsün sağlıklı kişilerce solunması ile alınması, damlacık yoluyla bulaşın temelini oluştururken, yine enfekte bireyin solunum salgılarının yüzeyleri kontamine etmesi ve sağlıklı bireylerin virüsü bu yüzeylerden elleri aracılığıyla

ağız, burun veya göz mukozasına taşıması da bulaş mekanizmalarında büyük role sahiptir (89). SARS-CoV-2 partiküllerinin 3 saate kadar havada kalabildiği ve damlacıkların yaklaşık 2 metre kadar mesafeye ulaşabildiği tahmin edilmektedir (89, 90). Ancak bu verilerin COVID-19 epidemiyolojisi ve klinik sonuçları üzerine olan etkileri halen netleştirilememiştir (90). Virüsün, klinik semptomların başlamasından 1-2 gün önce ve hastalık semptomlarından yaklaşık 2 hafta sonra hastaların solunum sekresyonlarında bulunabileceği gösterilmiştir (91). Salgının erken dönemlerinde Çin'den elde edilen ilk veriler ışığında, hiçbir zaman semptom geliştirmeyen enfekte bireyler ile henüz semptomların başlamadığı presemptomatik dönemdeki bireylerin de bulaştırıcı olabileceği bilindiğinden, bulaş zincirlerini kırmada kullanılacak olan stratejilerin belirlenmesinde virüsün konaktaki yaşam süresinin bilinmesi önemlidir (92). Damlacık ve direkt temas ile bulaş dışında farklı şekillerde transmisyon olabileceği üzerine kafa yoran araştırmacılar, ishal ile başvuran hastaların dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 izole etmeyi başarmışlardır (93, 94). Dışkı kültürlerinden canlı virüs izole edilmiş olmasına rağmen, fekal-oral bulaşmanın enfeksiyonun yayılmasında önemli bir rolünün olup olmadığı henüz gösterilememiştir (95, 96). Transplasental geçiş ile ilgili bilgiler de yetersizliğini korumaktadır. Üçüncü trimesterde koronavirüs ile enfekte olduğu doğrulanan gebeler üzerinde yapılan 38 kadının dahil edildiği çalışmada, anneden çocuğa bulaşma olduğuna dair kanıt bulunmamakla birlikte, araştırmaya dahil edilen tüm gebelerin sezaryen ile doğum yapmış olmasının SARS-CoV-2'nin transplasental geçişi konusunda net bilgi elde edilememesinin nedeni olabileceği kısıtlılık olarak belirtilmiş, daha geniş popülasyonlarda randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (97).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bulaşma, virüsü taşıyan bir kişiyle temasın şekline ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve taşıyıcıya ait solunum sekresyonlarındaki virüs miktarı gibi bireysel faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Bulaşmada hala cevaplanması gereken bazı önemli bilinmeyenler vardır. Bunlar kuluçka dönemi ve bulaşma süresi, virüs yükü, asemptomatik vakaların insidansı ve bulaştırıcılıkları, damlacık yolu dışında bulaşma yolları ve etkenin dış ortamlarda hayatta kalabilme süresidir (98, 99). Kuluçka dönemi, bir enfeksiyon etkeninin vücuda girişinden hastalık belirtilerinin ortaya çıkışına kadar geçen süre, yani diğer adıyla inkübasyon süresi olarak tanımlanır (99). Doğrudan bulaşan bir bulaşıcı hastalığın inkübasyon süresinin net olarak bilinmesi hem enfekte bireylerin hem de temaslı asemptomatik bireylerin izolasyon sürelerini belirlemede, dolaylı olarak hastalığın bulaştırıcılığının anlaşılmasında ve salgın boyutunu tahmin etmede kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda COVID-19'un inkübasyon süresini

belirlemek adına pek çok çalışma yapılmıştır. McAloon ve ark.'nın düzenlediği meta-analizde medyan değer 5,1 gün olmakla birlikte ortalama inkübasyon süresi 5,8 gün olarak belirtilmiştir (100). Lauer ve ark.'nın yaptıkları 181 vakanın dahil edildiği çalışmada da benzer şekilde medyan inkübasyon süresinin 5,1 gün (% 95 CI, 4,5-5,8 gün) olduğu ve bu sürenin 11,5 güne kadar uzayabileceği (CI, 8,2-15,6 gün) belirtilmiş, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından önerilen karantina süresinin 14 gün olmasının desteklenmesi açısından çalışmanın önemine vurgu yapılmıştır (101). Hastalığın erken dönemlerinde enfekte bireylerin üst solunum yollarından alınan örneklerde viral yükün, ilerleyen dönemlerde alınan örneklere kıyasla daha fazla olduğunun da gösterilmesiyle inkübasyon süresinin hastaların bulaştırıcılığının maksimum olduğu dönemi anlamada da anahtar rol oynayabileceği anlaşılmıştır (102, 103). Her ne kadar hastalığın inkübasyon süresi yapılan çalışmalar sonucunda ortalama 5 gün olarak belirtilmiş olsa da bulaştırıcılığın ne kadar sürdüğü konusunda literatürde görüş ayrılıkları ortaya konmuştur. Zhou ve ark.'nın 191 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, ortalama inkübasyon süresinin 20 gün ve iyileşen hastalarda 37 gün olduğu saptanmıştır (85). Yine yaşın inkübasyon sürelerine olan etkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde yaşla beraber inkübasyon sürelerinin uzadığı gösterilmiş, yaşlı popülasyonda enfeksiyona yanıt oluşturan immün sistem mekanizmaların körelmiş olmasının bu fark üzerinde ana etken olabileceği belirtilmiş, yaşlı temaslıların ve yaşlı enfekte bireylerin karantina sürelerinin daha uzun tutulabileceği hususuna vurgu yapılmıştır (104). Öte yandan pandemi sürecinin uzamasının global ekonomi ve sosyal hayata olan kaçınılmaz negatif etkilerinin anlaşılmasıyla birlikte, karantina sürelerinin optimize edilmesi amacıyla ülkeler, kendi rehberlerinde mevcut salgın koşullarını da göz önünde bulundurarak revizyona ihtiyaç duymuşlardır. Örneğin salgının başlarında COVID-19 yayılım hızının endişe verici boyutları baz alınarak DSÖ'nün 14 gün olarak belirlediği karantina süresinin 17 veya 21 güne uzatılmasını öneren çalışmalar (105) gündemdeyken, salgın ilerledikçe hastalığın sosyoekonomik etkileri belirginleşmiş ve karantina sürelerini kısaltmanın gündeme geldiği çalışmalar yapılmıştır (106). 2 Aralık 2020'de ABD CDC'nin enfekte olan ve temaslı kişilerin karantina süresinin 14 günden 10 güne indirilebileceğini öngören bir güncelleme yayımlamasıyla (107), ülkemizde de karantina süreleri 7 Aralık 2020 tarihi itibariyle yenilenmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon Rehberi'ne göre temaslı kişilerin asemptomatik kalması halinde RT-PCR testi yapılmaksızın karantina sürelerinin 10. günün sonunda, RT-PCR testi yapılabiliyor ise en erken 5. günde verilen testin negatif gelmesi ve halen asemptomatik

olunması koşulunda 7. günün sonunda sonlandırılabileceği bildirilmiştir. Çalışan temaslıların test sonucunun negatif gelmesi halinde 8. gün işlerine geri dönüşlerinin sağlanabileceği de belirtilmiştir (108). Hasta bireylerde ise klinik ciddiyete göre izolasyon süreleri değişkenlik göstermekte olup, hafif vakalarda (evde izlenen veya hastanede 24 saatten kısa süre yatan vakalar) RT-PCR testi pozitif ise test alındığı günden itibaren, olası vakalarda semptom başlangıcından itibaren 10. günün sonunda, hastanede 24 saatten uzun süre yatan orta/ağır vakalarda 14. günün sonunda, yoğun bakım endikasyonu olan veya immünsuprese vakalarda ise 20. günün sonunda izolasyonun sonlandırılabileceği bildirilmiştir (108). Son dönemde SARS-CoV-2 mutasyonlarının gündeme gelmesi ile varyant suşlar ile ilgili olarak rehberde 8 Şubat 2021'de tekrar güncellemeye gidilmiş, varyant suş ile enfekte kesin vaka temaslılarının karantina sürelerinin en az 10 gün olup, bu sürenin sonunda RT-PCR negatifliği gösterilerek karantinanın sona erdirilmesi gerektiği belirtilmiştir (98). Görüldüğü üzere, pandemi dinamik bir süreç olmaya devam etmekte, salgının bölgesel ve değişken özelliklerine göre salgın yönetim algoritmalarının her basamağı sürekli güncellenmektedir.

Hem asemptomatik taşıyıcılarda hem de hastalarda RT-PCR testinin negatif olabileceği dikkate alındığında, pandemiyle mücadele kapsamında her hastada kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) ve bulaş yoluna yönelik önlemler kurallarına uygun olarak kullanılmalıdır (109).

Salgın yönetimlerinde hastalıkla mücadelenin en önemli halkalarından biri korunma ve kontrol yöntemleri olmaktadır. Korunma ve kontrol önlemleri; kaynağa, bulaşma yoluna ve toplumdaki tüm duyarlı kişilere yönelik olmak üzere üç farklı boyutta ele alınabilir. Kaynağın bulunması, hastalığın bildirilmesi, kesin tanı, hastaların izolasyonu ve tedavisi, taşıyıcı taramaları ve filyasyon, şüphelilerin sürveyansı ve sağlık eğitimi kaynağa yönelik alınabilecek önlemlerin arasındadır. Bulaşma yoluna yönelik alınabilecek önlemler; çevre koşullarının düzeltilmesi (dezenfeksiyon), yiyecek ve içecek maddelerinin denetimi, sağlık eğitimi, kişisel temizlik ve koruyucu ekipman kullanımı, konut koşullarının düzeltilmesi, nüfus hareketlerini kısıtlamak olarak sayılabilir. Duyarlı kişiye yönelik alınabilecek önlemler; aşılama, seroproflaksi, kemoproflaksi, karantina gözlem, sağlıklı beslenme olmalıdır (98).

COVID-19'a karşı tüm toplumun alması gereken temel korunma önlemleri şu şekildedir (110);

- ✓ Yüzeylere temas ettikten sonra en az 20 sn süreyle olacak şekilde su ve sabun ile el yıkama veya en az %60 etil alkol içeren el dezenfektanı kullanımı ile hijyen tedbirlerine uymak,
- ✓ Özellikle yüzeylerle temas sonrası yüze (özellikle gözler, ağız, burun) dokunmaktan kaçınmak,
- ✓ Bireylerle yakın temastan kaçınmak, zorunlu durumlarda en az 2 metre arada mesafe bırakacak şekilde iletişim kurarak ve mümkün olduğunca evlerde kalınarak sosyal izolasyonu sağlamak,
- ✓ Dışarda, kalabalık veya kapalı ortamlarda maske takmak,
- ✓ Dengeli beslenmek, bağışıklık sistemimizi güçlendirecek gıda tüketimini sağlamak,
- ✓ Sigara ve alkolden kaçınmak,
- ✓ Yeterli sıvı almak,
- ✓ Komorbiditelerin varlığında altta yatan hastalıkların kontrolünü sağlamak olmalıdır.

Sağlık çalışanları, etkenle karşılaşma riski açısından en tehdit altındaki meslek grubu olduğundan DSÖ, bulaş önlemleri ve korunmaya yönelik kılavuzlarını sıkça güncellemektedir. Sağlık bakımı sırasında enfeksiyon kontrolü ve bulaş önlemleri kapsamında COVID-19 şüphesi olan hastaların erken tanınması ve kaynak kontrol önlemlerinin hızlı uygulanması için tarama ve triyajın önemini esas alarak tüm kişilerin ilk temas noktasında başvuru sebebinden bağımsız olarak COVID-19 sorgulama kılavuzlarına uygun şekilde değerlendirmesi yapılmalıdır (111). Şüpheli, olası ve doğrulanmış COVID-19 hastalarına bakım sırasında uygulanacak temas ve damlacık önlemleri arasında el ve solunum hijyeni, risk değerlendirmesi sonrasında uygun KKE'nin kullanımı, çevresel temizlik ve güvenli atık yönetimi sayılabilir (111). El hijyeni sağlık bakımı sırasında sağlık profesyonellerine yönelik el hijyen kılavuzunda belirtildiği şekillerde bir hastaya dokunmadan önce, herhangi bir temiz veya aseptik prosedür uygulanmadan önce, vücut sıvısına maruz kaldıktan sonra, bir hastaya dokunduktan sonra ve hastanın çevresine dokunduktan sonra uygulanmalı, bu konuda mutlaka sağlık çalışanlarına kurumlarında yeterli ve uygun eğitim verilmelidir (112). Çünkü el hijyeni, bulaşıcı enfeksiyonlarla mücadele kapsamında en önemli basamaklardan biridir (112). Pandemide sağlık çalışanlarının maske kullanımı ile ilişkili olarak DSÖ'nün yayımladığı kılavuza göre, eğer aerosol oluşturacak prosedürler söz konusu değil ise (RT-PCR sürüntü alma işlemi, hastanın mekanik ventilatör ile solutulması, entübe edilmesi vb.) medikal maske, aerosol

oluşumuna neden olabilecek prosedürlerinden herhangi biri uygulanıyor ise N95, FFP2 veya FFP3 standartlarında maskeler kullanılıyor olmalıdır (113). Maliyet açısından sorun değil ve imkanlar elveriyorsa standart bakım prosedürleri sırasında da medikal maskeler yerine yine N95, FFP2 veya FFP3 standartlarında maskeler kullanılabilir, ancak hiçbir basamakta ekshale edilen havayı filtre etmekten yoksun olduklarından ekshalasyon valfli maskelerin kullanımı önerilmemektedir (113). Kullanılan maskenin ömrünü uzatmak adına maskelerin üst üste takılması da kontaminasyon riskini arttırdığından önerilmemektedir (114).

Solunum damlacıklarının aksine aerosoller, havada uzun süre asılı kalabilmekte, kaynaktan 1,5-2 m öteye kadar yayılabilmekte ve cerrahi maskelerin gözeneklerinden girebilecek kadar küçük olabilmektedir (115). Hangi tıbbi işlemlerin aerosol oluşturan prosedürler arasında varsayılacağına dair pek çok görüş bildirilmiş olsa da CDC tarafından kabul görmüş tıbbi prosedürler aşağıdaki gibidir ve bulaş riskini azaltmak için ek önlemler gerektirir (116):

- ✓ Hava yollarının açık aspirasyonu
- ✓ İndüklenmiş balgam örneği almak
- ✓ Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR)
- ✓ Endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon
- ✓ Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) (ör. BiPAP, CPAP)
- ✓ Bronkoskopi
- ✓ Balon valv maske (BVM) ile ventilasyon

Nebülizatör ile ilaç uygulaması ve yüksek akımlı oksijen tedavisi (HFOT) prosedürleri ile artmış aerosol üretimi riskinin ne olduğuna dair çalışmalar ise yetersizdir (116).

Ayrıca, aerosol oluşumunu artıran prosedürler sırasında ek önlemlerin alınması tavsiye edilmektedir (111, 117, 118):

- Uygun KKE kullanımı,
- Prosedürel işlemin uygulandığı odanın yeterince havalandırılıyor olması/negatif basınçlı oda olması,
- Gereken minimum sayıdaki sağlık personelinin gereken minimum süre için odada bulunması,
- Solunum cihazlarının ekshalasyon valvi ve maske/endotrakeal tüp çıkımında olmak üzere optimum iki adet uygun viral filtre kullanılması,

- İleri hava yolu gerektiren durumlarda, ileri hava yolu sağlanana kadar BVM yerine maske ile oksijenizasyon/supraglottik hava yolu ile ventilasyonun sağlanması,
- Ventilasyon için BVM kullanılacak ise olabildiğince kısa süre uygulanması ve maskenin hasta yüzüne tam oturmasını sağlamak ve aerosol kaçışını minimize edebilmek için mümkünse iki kişi tekniği ile uygulanması,
- İleri hava yolu uygulayıcısının, ekip içerisindeki en deneyimli kişi olması,
- Başarısız entübasyon ihtimalini en aza indirgemek ve uygulayıcı ile hasta arasındaki mesafeyi artırabilmek için videolaringoskopi varsa kullanılması bu önlemler arasında sayılabilir.

2.2.3. Risk faktörleri

Hastalık sıklığını artıran ve prognozunu kötüleştiren risk faktörlerini bilmek, toplumun tümünün duyarlı olduğu SARS-CoV-2 enfeksiyonunda birincil korumadan tedavi modalitelerinin oluşturulmasına kadar tüm aşamaların iyileştirilmesi açısından önemlidir (2).

Yaş

Öncelikli olarak gelişmiş ülkelerde olmak üzere, sağlık alanında kaydedilen ilerlemeler, hastaların tedavi seçeneklerine erişiminin kolaylaşması, teknolojiyi kullanım ve eğitim düzeylerinin yükselmesi, doğurganlık hızındaki düşüş gibi faktörlerle ilişkili olarak 65 yaş ve üzeri nüfus giderek artmakta ve tüm dünyada türümüz, daha uzun ömürlü bir topluma doğru evirilerek demografik bir dönüm noktasının eşiğine gelmektedir. DSÖ verilerine göre, 2050'de artışın çoğu gelişmekte olan ülkelerde olmak koşuluyla yaşlı nüfusunun yaklaşık 1.5 milyara çıkacağı tahmin edilmektedir (119). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ise, ülkemiz için yaşlı nüfusun giderek artarak 2023'te %10,2'ye, 2040'ta %16,3'e yükseleceği öngörülmektedir (120).

Dünya üzerindeki yaşlı popülasyonunun artışı, özellikle SARS-CoV-2 pandemisinin görüldüğü günümüzde bu yaş grubunda ortaya çıkabilecek sorunların daha iyi algılanmasını gerekli kılmış ve bu bağlamda ileri yaş ve COVID-19 ilişkisini ortaya koymak adına birçok çalışma yayımlanmıştır. Wu C ve ark.'nın yaptıkları 201 hastanın dahil edildiği ve 40 hastanın 65 yaş ve üzeri olduğu retrospektif kohort çalışmalarında, ARDS ve ölüm oranlarının ileri yaş ile ilişkisi değerlendirilmiş, yaş arttıkça immün yanıtın azalmasıyla ARDS gelişme riskinin ve mortalitenin artış gösterdiği ortaya konmuştur

(121). COVID-19'un klinik özelliklerini ve 90 günlük sonuçlarını ortaya koyan 4244 hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif bir çalışmada da benzer şekilde ileri yaş, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma grubu hayatta kalanlar ve ölenler olarak ikiye ayrılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ölen grupta yaş ortalamasının daha ileri olduğu, YBÜ'ne kabul sırasındaki Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme skorlarının (Sequential Organ Failure Assessment Score: SOFA Score) daha yüksek olduğu, invaziv mekanik ventilasyon oranlarının daha fazla olduğu ve daha fazla komorbiditeye sahip oldukları bildirilmiştir (122). İleri yaşın, bölgeden bölgeye değişkenlik gösteren ölüm oranları üzerine de belirgin etkisi olduğu düşünülmektedir. Demografik özellikleri nedeniyle diğer ülkelerden farklı olarak 65 yaş ve üzeri nüfusun tüm nüfusun yaklaşık %23'ünü oluşturduğu İtalya'da, özellikle salgının başlarında dikkatleri üzerine çeken yüksek ölüm oranlarının ülkedeki yaşlı dağılımı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (9). Amerika CDC Haftalık Morbidite ve Mortalite Raporu (MMWR) verilerine göre COVID-19 vakaları ve hastalığın şiddetinin yaş gruplarına göre yapılan analizlerinde 4.226 vakanın %31'inin 65 yaş ve üzeri olduğu, yine hospitalizasyonların % 45'i, YBÜ'ne kabul edilenlerin %53'ü ve COVID-19 ile ilişkili ölümlerin %80'inin 65 yaş ve üzeri hastalarda bildirildiği belirtilmiş, şiddetli sonuçların ise çoğunlukla 85 yaş ve üzeri yaşlılarda gözlendiğine vurgu yapılmıştır (123). Ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi ileri yaş ile ilişkili veriler benzer şekildedir (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyet ve Yaş grubuna Göre Laboratuvar Onaylı COVID-19 Hastaları İçindeki Ölüm Hızı, (%), Türkiye (124)

	Yaş Grubu							
Ölüm Hızı**	< 2	2-4	5-14	15-24	25-49	50-64	65-79	80+
Erkek	0,32	0,05	0,05	0,04	0,38	4,37	18,44	38,17
Kadın	0,28	0,05	0,05	0,04	0,21	1,81	9,78	25,50
Toplam	**0,30**	**0,05**	**0,05**	**0,04**	**0,30**	**3,11**	**13,87**	**30,81**

Yaşlanmayla birlikte göğüs duvarı, solunum kasları ve akciğer parankimindeki değişiklikleri kapsayan değişen pulmoner fizyoloji, geriatrik popülasyonda tüm solunum yolu enfeksiyonları riskinin artmasıyla sonuçlanır. Kostal kartilajların kalsifikasyonu ve intervertebral disk boşluklarının azalması nedeniyle toraks yaşla birlikte sertleşir, ön-arka

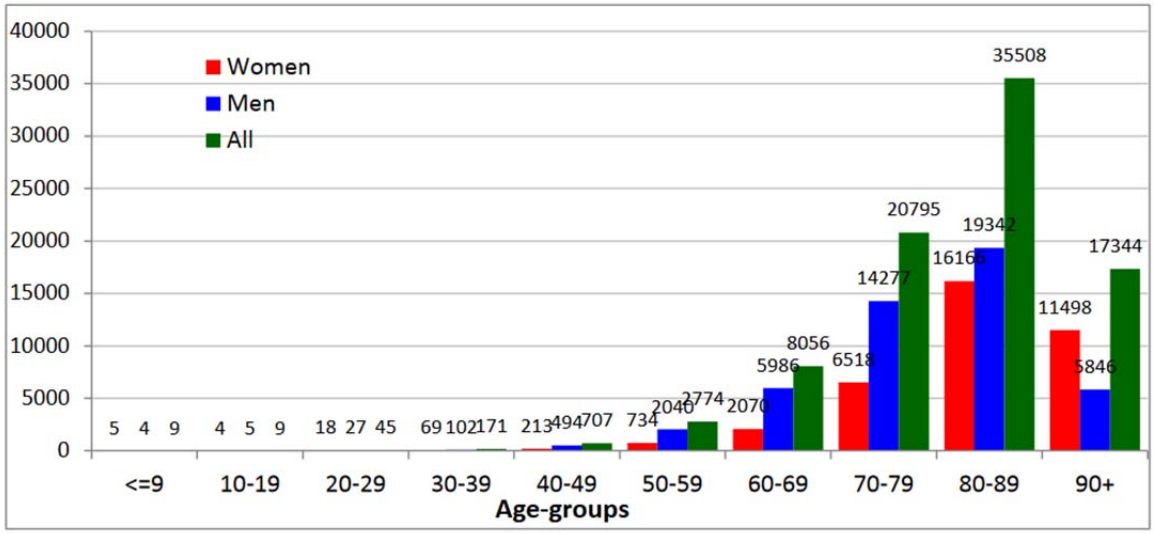
göğüs çapında bir artışa ve kot hareketlerinde azalmaya neden olur. Ek olarak, akciğerin elastisitesi yaşla birlikte azalır, bu da rezidü volümlerde hafif bir artış ve kompliyansta azalma ile sonuçlanmaktadır. Yaşlanma ile, total akciğer kapasitesi aynı kalır; ancak fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), akciğerin azalmış elastik kuvvetlerinin bir sonucu olarak artar. Ayrıca ileri yaşla birlikte alveoler ventilasyonun homojen olmayan şekilde gerçekleşmesi, hava hapsinde artış, senil amfizem, siliyer fonksiyonlarda kötüleşme, solunum merkezinin hipoksiye duyarlılığında ve ekshale edilen nitrik oksit düzeyinde düşüş beklenen değişikliklerdir (125). Yaşla beraber immün yanıt sistemleri de yaşlanmaktadır. Doğal ve edinsel immün yanıt azalmakta, enfeksiyon, malignite ve otoimmüniteye duyarlılıkta artış, aşılara yanıtsızlık ve yara iyileşmesinde gecikme meydana gelmektedir. Kısalmış telomerler, DNA ve kök hücre hasarı, oksidatif stres, çevresel maruziyetler sonucunda çeşitli organ sistemlerinde fonksiyon bozukluğu ileri yaşta görülebilen diğer sorunlardır (126). İmmün yanıtın körleşmesine bağlı klinik semptomlar geç ortaya çıkabilmekte, tanı ve tedavi modalitelerinin uygulanabilirliğini engelleyebilmektedir. Yaşlı bireylerde antikor üretimi gecikebilmekte ve geçirilen viral enfeksiyona bağlı viral yük devam edebilmektedir (127). Genellikle bu yaş grubunda görülen beslenme bozukluğu ve mevcut hastalıklara bağlı yetersiz beslenme, daha yüksek mortalite, morbidite ve hastalık iyileşmesinde gecikmeler ile ilişkilidir (128). Sonuç olarak, son iki dekadda görülen diğer HCoV'lerde olduğu gibi, SARS-CoV-2 için de ileri yaş, kötü prognostik faktördür. Yaşlı bireylerde COVID-19 riskini en aza indirebilmek adına sosyal izolasyon, dengeli beslenme ve altta yatan komorbiditelerin optimal tedavisi sağlanmalıdır. Hastalığın tedavisi ve yönetimi, geriatrik popülasyonda gençlerdeki ile aynı şekildedir ancak özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda venöz tromboemboli, kateter ilişkili enfeksiyonlar, bası ülserleri ve deliryum gibi komplikasyonların oranının yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Cinsiyet

Şimdiye kadarki kanıtlar, COVID-19'un kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde daha şiddetli hastalığa ve daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Primer sonlanımın hastane içi mortalite olarak belirlenmiş olduğu 200 hastanın dahil edilerek retrospektif olarak düzenlenmiş olan bir çalışmada, erkek cinsiyet, bağımsız olarak daha yüksek hastane içi mortalite ve genel olarak daha kötü hastane içi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (129). Xie J ve ark.'nın Wuhan'da yaptıkları ve COVID-19 nedeniyle ölen 168 hastanın klinik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında, ölen hastaların %75 oranı ile erkek oldukları tespit edilmiştir (130). İtalya'da COVID-19 ile ilişkili olarak ölen

85.418 hastanın özelliklerinin açıklandığı raporda, benzer şekilde erkek cinsiyette ölüm oranlarının daha fazla olduğu bulunmuş ve ölen kadınların erkeklere göre daha yaşlı olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.6).

Tablo 3. İtalya'da Ölümlerin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı (131).



Erkek cinsiyette daha yüksek bulunan morbidite ve mortalite oranlarının hangi faktörlerle ilişkili olabileceği sorusu, birçok araştırmanın gerekçesine ilham olmuştur. Öncelikli olarak, hipertansiyon, diyabet, kronik iskemik kalp hastalığı ve kronik pulmoner hastalık gibi komorbiditelerin varlığı, sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıkların insidansının daha yüksek oluşu ve mesleki maruziyetin daha sık görülmesi gibi etkenler, erkek cinsiyetin COVID-19 için kötü prognostik faktör olarak atfedilmesinin gerekçeleri olarak bildirilmiştir (132). Bulaş önlemleri uygulamalarını daha yakinen takip etmeleri, kadınların lehine olan davranışsal ve sosyal farklılıklar olarak gösterilmektedir (133, 134).

Genetik olarak kadınlarda X kromozomunun daha fazla eksprese edilmesi, X kromozomunun yüksek yoğunlukta immün sistem ile ilişkili genler içermesi nedeniyle, erkeklerden daha güçlü kalıtsal ve adaptif bağışıklık tepkilerinin varlığıyla sonuçlanmaktadır. Bu durumun, kadınlarda erkeklere göre daha hızlı patojen klirensi ve daha etkin aşı yanıtı ile sonuçlanabileceği de düşünülmektedir (135, 136). ACE2 reseptörlerindeki cinsiyet ile ilişkili farklılıkların, erkek cinsiyetteki kötü sonuçların başka bir biyolojik nedeni olabileceği düşünülmektedir. Üreme organlarındaki ACE2 reseptörlerinin yoğunluğunda cinsiyete bağımlı olduğu saptanan anlamlı farklılık, virüsün konak hücreye girişini kolaylaştırabilir; testisler yumurtalıklardan çok daha yüksek ACE2 seviyelerine sahiptir. Yine gonadal hormonlar açısından kadın ve erkek cinsiyetteki

farklılıklar, konuyla ilişkilendirilmekte, kadınlarda estradiolün ACE2 reseptörlerinin aktivitesini azaltmasıyla sonuçların kadınlar lehine evirildiği düşünülmektedir (137).

Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalar, popülasyondaki risk, enfeksiyon ve hastalık dağılımını ve cinsiyetin klinik sonuçları ne ölçüde etkilediğini anlamak için gereklidir. En önemlisi, cinsiyete göre karşılaştırmalar yapılması, klinik yaklaşım modalitelerini revize etmeye yardımcı olabilir ve komorbiditeleri olan yaşlı erkeklerin kadınlara, gençlere veya komorbiditesi olmayanlara göre ek önlem, gözetim veya daha erken yoğun müdahaleye tabii tutulmasını sağlayabilir (132).

Sigara

Tüm dünyada önlenebilir mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelen sigara, kullanımıyla birlikte kanser, kardiyovasküler hastalık ve KOAH başta olmak üzere pek çok komorbiditeyi de beraberinde getirmektedir. DSÖ'nün 2020'de yayımladığı dünya sağlık raporuna göre, dünya genelinde 1.3 milyar kişi sigara kullanmaktadır ve sigara kullanımına bağlı nedenlerden her yıl yaklaşık 7 milyon kişi hayatını kaybetmektedir. Her ne kadar hem erkek hem kadın cinsiyette sigara kullanım oranları 2000'li yılların başından bu yana azalma eğiliminde olsa da kullanım oranları halen yüksektir ve DSÖ hükümetleri kanıta dayalı önlemlerin uygulanmasını güçlendirerek vatandaşları tütünle ilgili zararlardan korumaya teşvik etmektedir (138). Sağlık Bakanlığı'nın 2018 Sağlık İstatistikleri Yıllığı Raporu verilerine göre ise Türkiye'de 15 yaşın üzerindeki nüfusun %26,5'i her gün düzenli olarak tütün ürünü kullanmakta ve ülkemiz dünya ülkeleri arasında tütün kullanımında 3. sırada yer almaktadır (139). Sigara kullanımı, tüm kronik akciğer hastalıklarının %80'inden, kansere ve kalp hastalığına bağlı ölümlerin de üçte birinden sorumludur. Hem aktif içiciliğin hem pasif maruziyetin solunum sistemi ve diğer sistemik enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı da bilinmektedir (140). Sigara kullanımı, alt solunum yollarında patofizyolojik değişimlere sebep olarak hem yapısal hem immünolojik değişiklikler üzerinden enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır (141). 4700'den fazla kimyasal ajanın kompleks bir karışımı olan sigara dumanı, içeriğiyle oksidan-antioksidan dengesini bozarak oksidatif bir yük oluşturur ve akciğerlerde hücresel düzeyde hasarlanmaya, alveoler duvarların tahrip olmasına ve hava yolu genişlemesine neden olmaktadır (142). Sigara kullananlarda birçok solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği, kronik öksürük, balgam ve hırıltı gibi belirtilerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Yapısal değişiklikler; temel olarak peribronşiyal ve alveoler enflamasyon ve fibrozis, artmış mukozal geçirgenlik, mukosiliyer temizlikte yetersizlik, solunum yolu epitelinde bozulma şeklinde özetlenebilir (143).

Sigara kullanımı ile ilişkili genel mortalite ve morbiditenin artış gösterdiğine ilişkin bilgiler ışığında, COVID-19'un yarattığı klinik durumlardaki değişkenliğe hangi faktörlerin yol açtığı konusunun ilgi alanlarından biri de sigara olmuştur. Bazı kanıtlar, sigara içenlerin hava yolları ve oral mukoza epitelinde ACE2 gen ekspresyonunun ve reseptör seviyelerinin yükseldiğini, dolayısıyla SARS-CoV-2'ye yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. (144). Cai ve ark. sigara içen ve içmeyenlerin hava yolu örneklerini karşılaştırmış, sigara içenlerde daha fazla ACE2 gen ifadesi saptamışlardır (145). Ancak bunun karşıtı olarak nikotinin ACE2 reseptörü gen ifadesinde azalmaya sebep olduğuna dair çalışmalar da vardır (146). Patofizyolojik mekanizmalar SARS-CoV-2 ve sigara ilişkisini tam olarak aydınlatamamış olsa da sigara içimi sırasında el-ağız temasının artıyor olması, sigaranın immün-yapısal mekanizmaları değiştirerek viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratması, sigara dumanının aerosol saçılımını direkt olarak etkilemesi, COVID-19 için risk faktörü olabilecek diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve kanser gibi komorbiditelerin sigara içenlerde artmış oranda bulunması, sigara kullanımı ve erkek cinsiyet artmış ilişkisi gibi faktörler, sigara kullanımının SARS-CoV-2 enfeksiyonunun prognozunu kötüleştiren faktörler arasında sayılmasının altta yatan nedenleri olmaktadır. Simons D ve ark.'nın yapmış olduğu 233 çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analizin sonuçları, sigara içen COVID-19 hastalarında hastane yatış oranlarının, oksijen ihtiyacı, YBÜ ihtiyacı ve hastalık ciddiyetinin anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermiştir, ancak çalışmada sigara içenlerde SARS-CoV-2 enfeksiyon sıklığının içmeyenlere kıyasla artış göstermediği görülmüştür (147).

Sonuç olarak; sigara kullanımının hastalığın seyrini ve prognozunu kötüleştirdiğine ilişkin tek bir yayının varlığı bile pandemi süresince halkı bilinçlendirme kampanyalarına mutlaka sigara bırakma yöntem ve stratejilerinin eşlik etmesine sebebiyet vermektedir. Bu bağlamda hem DSÖ hem ülkemiz sağlık yönetim sistemleri tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı konusunda halkı bilinçlendirme çalışmalarına devam etmektedir (148, 149).

Komorbid hastalıklar

Kronik hastalıklar veya diğer adıyla bulaşıcı olmayan hastalıklar; üç ay ve daha uzun süreli, genetik, fizyolojik, çevresel ve davranışsal faktörlerin bir kombinasyonunun sonucu ortaya çıkan, yavaş ilerleyen, genellikle karmaşık bir seyir gösteren ve kişinin yaşam kalitesini etkileyen hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. DSÖ 2018 yılı verilerine göre, çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere dünya çapındaki ölümlerin yaklaşık %71'i kronik hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir. Kronik hastalıklara bağlı ölümlerin altta yatan sebeplerine baktığımızda, sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar,

kanserler, pulmoner hastalıklar ve diyabet olmak üzere ölümlerin %80'inden fazlasının bu 4 hastalık grubuyla ilişkili olduğu görülmektedir (150). Halihazırda yarattığı mortalite ve morbidite oranlarıyla kronik hastalıklar, sessiz bir küresel salgının kendisiyken, SARS-CoV-2'nin etkilerini ve şiddetini arttıran bir zemin hazırlamış olmalarıyla COVID-19 prognozu üzerinde anahtar rol edinmiş durumdadırlar. Erken dönemde elde edilen veriler, kronik hastalığı olan bireylerde hastalığın daha sık görüldüğüne ve daha ağır seyrettiğine dikkat çekmektedir. Bu bağlamda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için risk altındaki hastalar, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik pulmoner hastalık veya kanser gibi komorbiditeleri olanlar olarak karakterize edilmiştir. İtalya'da COVID-19 nedeniyle ölüm olarak belirlenmiş primer sonlanım noktasına ulaşan 355 hastanın mortalitelerini etkileyen faktörler incelenmiş ve sadece 3 hastada (%0,8) hiçbir komorbiditenin olmadığı bildirilmiştir (9). Aynı çalışmada komorbidite sayılarına göre yapılan incelemeyle %25,1 hastada tek, %25,6 hastada 2, %48,5 hastada ise 3 ve daha fazla komorbidite varlığı gösterilmiş, ve komorbidite sayısı arttıkça mortalite riskinin de arttığı ortaya konmuştur (9). 1305 hospitalize COVID-19 olgusunun incelenmesiyle elde edilmiş veriler, ileri yaş ve artan sayıda komorbidite varlığının hastane içi mortalite açısından bağımsız bir prediktör olduğunu göstermektedir (151). Yine obezitenin de (Beden Kitle İndeksi, BKİ>30) SARS-CoV-2 enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (152). Abdominal obezitenin azalmış akciğer ventilasyonu ve immün yanıtı bozabilen enflamatuvar yolakların aktivasyonu üzerinden bu riski arttırdığı düşünülmektedir (153). Şaşırtıcı bir şekilde BKİ yüksekliği Çin, İtalya ve ABD'den bildirilen erken dönem klinik raporlarda nadiren COVID-19 için risk faktörü olarak bildirilmesine rağmen (154-156), salgının ilerleyen dönemlerinde obezite ve kötü prognoz ilişkisine dair birçok çalışma yayımlanmıştır (157-159). Obezite ve SARS-CoV-2 arasındaki bağlantının daha iyi anlaşılması, immünomodülatör tedavilerin uygun şekilde kullanımına yardımcı olabileceği için de önemli bulunmuştur (160).

Hipertansiyonun eşlik ettiği COVID-19 hastalarında kötü sonuçları değerlendiren 6560 olgunun dahil edildiği bir meta-analizin sonuçlarına göre hipertansiyon, COVID-19 hastalarında artan mortalite, şiddetli COVID-19, ARDS ve artan YBÜ ihtiyacı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (161). 656 hastanın dahil edildiği başka bir meta-analizin sonuçları ise, başvuru anında herhangi bir komorbiditeye sahip hastaların yüzdesini %36,8 (%95 CI, %24,7-48,9) olarak, sıklık sırasına göre ise ilk sırada olmak üzere hipertansiyon varlığı yüzdesini %18,6 (%95 CI, %8,1-29,0) olarak bildirmişlerdir (162). Sang L ve ark.'nın Çin'de düzenledikleri ve COVID-19'da sekonder enfeksiyonların görülme sıklığı

ve hastalığın şiddeti üzerine etkilerini inceledikleri çok merkezli çalışmalarında özellikle YBÜ'nde takip edilmekte olan hastalarda sekonder enfeksiyon prevalansı artmış bulunmuş, sekonder enfeksiyon saptanan hastalarda en sık hipertansiyon olmak üzere komorbidite sıklığının da daha fazla olduğu bildirilmiştir (163). ABD'de yapılan başka bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 1482 hastanın %89,3'ünde en az bir kronik hastalık varlığı saptanmış, yine hipertansiyonun %49,7 sıklık ile hipertansiyonun ilk sırada yer aldığına vurgu yapılmıştır (164).

DSÖ verilerine göre, çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde kümülasyon göstermekle birlikte, dünya çapında yaklaşık 422 milyon insan Diyabetes Mellitus (DM) tanısı ile takip edilmektedir (165). Salgının erken dönemlerinde İtalya'dan araştırmacıların diyabetin SARS-CoV-2 ile ilişkisini bildirdikleri bir meta-analizin sonuçları, diyabetin COVID-19 insidansını artırmadığını, ancak sonuçları kötüleştirdiğini göstermiştir (166). Günümüze gelindiğinde ise klinik ve epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalar, DM hastalarında SARS-CoV-2 riskinin daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte, bu prevalans ilişkisinin altta yatan DM ile ilişkisi net olarak halen ortaya konamamıştır (167). Ancak bağışıklık sistemindeki zayıflıkları nedeniyle DM'li bireylerin solunum yolu enfeksiyonlarına daha yatkın olduğu teoreminden yola çıkılarak riskin SARS-CoV-2 için ne olduğunu belirleme çalışmaları devam etmektedir (168).

İtalya'da YBÜ'nde takip edilmekte olan 1591 COVID-19 hastası ile retrospektif olarak yapılan bir çalışmada DM olanların sayısı 180 (%17) iken (154), New York'tan bildirilen 393 hastanın dahil edildiği bir çalışmada sonuçlar, hastaların %25,2'sinde DM'nin eşlik ettiğini göstermiştir (169). Zhu ve ark.'nın 7.337 COVID-19 hastasında tip 2 DM'nin varlığının sonuçlar üzerindeki etkisini karşılaştırdıkları çalışmada diyabetik grupta tüm nedenlere bağlı 28 günlük ölüm oranlarının diyabetik olmayan gruba göre 2,9 kat fazla olduğu, eşlik eden diğer komorbiditelerin ve mekanik ventilasyon ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, dispne, ateş ve yorgunluk semptomlarının daha sık görüldüğü, lenfosit sayısında azalma, CRP ve LDH yüksekliği ve IL-6 artışının diyabetin varlığıyla birlikte daha sık görüldüğü saptanmıştır (170). CCDC'nin yayımladığı epidemiyolojik rapora göre ise 44.672 doğrulanmış vaka arasında komorbiditesi olmayanlarda ölüm oranları %0,9 iken, komorbid koşulları olan hastalarda bu oranın çok daha yüksek olduğuna vurgu yapılmış, ölüm oranları kardiyovasküler hastalığı olanlar için %10,5, diyabeti olanlar için %7,3, kronik pulmoner hastalığı olanlar için %6,3, hipertansiyon için %6 ve herhangi bir kanser varlığı için %5,6 olarak tespit edilmiştir (171).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda daha çok solunum semptomları ve komplikasyonları ön plandaymış gibi görünse de COVID-19'un tüm organ ve sistemleri etkileyebilen bir hastalık olarak ciddi kardiyak hasara yol açtığı ve altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı durumunda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (172). Wang ve ark.'nın yaptıkları bir meta-analizde, kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan COVID-19 hastalarında kötü sonuçların 3-4 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (173). Bu nedenle COVID-19 tedavisi sırasında kardiyovasküler korumaya özellikle dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (172). COVID-19, akut miyokardiyal hasar üzerinden akut koroner sendrom, miyokardit, kardiyomiyopati, aritmiler, kardiyojenik şok ve kardiyak arrest olmak üzere birçok kardiyovasküler komplikasyon yaparak mortalite ve morbidite oranlarına katkıda bulunmaktadır (174). COVID-19 hastalarında kardiyovasküler olayların etkisini araştıran bir çalışmada, altta yatan kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre troponin yüksekliğinin daha sık izlendiği (%13,2-54,5) ve yüksek troponin seviyesi olanlarda Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), malign aritmi ve akut böbrek hasarı gibi komplikasyonların daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır (175).

KOAH, DSÖ 2016 verilerine göre dünya üzerinde yaklaşık 251 milyon insanı etkilemekte ve 3.17 milyon hastada ölümle sonuçlanarak global ölümlerin %5'ini oluşturmaktadır (176). Viral solunum yolu enfeksiyonları, KOAH alevlenmelerinin yaygın bir nedenidir (177). SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye kabul edilen hastaların klinik özelliklerine ilişkin yayımlanmış mevcut verilere göre, KOAH hastalarında COVID-19 sıklığında artış gösterilememiştir ancak COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan KOAH hastalarının YBÜ desteğine ihtiyaç duyma ve diğer hasta gruplarına kıyasla daha yüksek ölüm oranlarına sahip olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (169, 178). Mevsimsel influenza dönemlerinin bilgi ve deneyimleri ışığında KOAH hastalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ciddi komplikasyonları açısından risk altında olduğu bilindiğinden, COVID-19 bulaş ve korunma önlemlerinin KOAH hastaları tarafından mutlaka takip edilmesi ve uygulanması gerekmektedir (179). 1592 hastanın dahil edildiği bir meta-analize göre KOAH'ın varlığı, COVID-19'un kritik seyri açısından 5 kattan daha fazla artmış risk ile ilişkilidir (180). SARS-CoV-2'nin klinik semptomatolojisi ve KOAH'ın akut alevlenmesini ayırt etmenin zorluğu, potansiyel olarak gecikmiş veya uygun olmayan tıbbi müdahaleye neden olabileceğinden prognozun kötüleşebileceği, yine KOAH hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansının ve sigara öyküsünün daha yüksek oluşunun da kötü sonuçlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (181).

Teknolojik gelişmelere paralel olarak tanı, tarama ve tedavi modalitelerinin iyileştirilmesi, uzamış yaşam süreleri, sigara kullanım oranlarının halen yüksek oluşu gibi faktörler, kanser sıklığını arttırmakta ve onkolojik hastalıklar COVID-19 için kötü prognoz haline gelmektedir. DSÖ 2018 verilerine göre, tüm dünyada 18.1 milyon kanser hastası vardır ve 2040 yılına gelindiğinde bu rakamların yaklaşık 29.4 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Dünya üzerinde 6 ölümden biri kanser nedeniyle olmaktadır ve 2018 yılında 9.6 milyon insan kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir (182). COVID-19 mortalitesi ve malignensi ilişkisi üzerine yayımlanan ilk çalışma, New York'ta hastalığa yakalanan 218 kanser hastası ile yapılmış olup sonuçlar artmış ölüm oranları lehinedir. Total ölüm oranları çalışma grubunda %28 olarak bildirilirken, altta yatan akciğer kanseri olanlarda bu oran %55, hematolojik malignensi varlığında %37 ve solid organ tümörlerinde %25 olarak saptanmıştır (183). Yine çalışmada ileri yaş, çoklu komorbiditelerin varlığı, yoğun bakım desteği ihtiyacı ve yüksek D-dimer, LDH ve laktat seviyeleri ile artmış mortalite istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur (183).

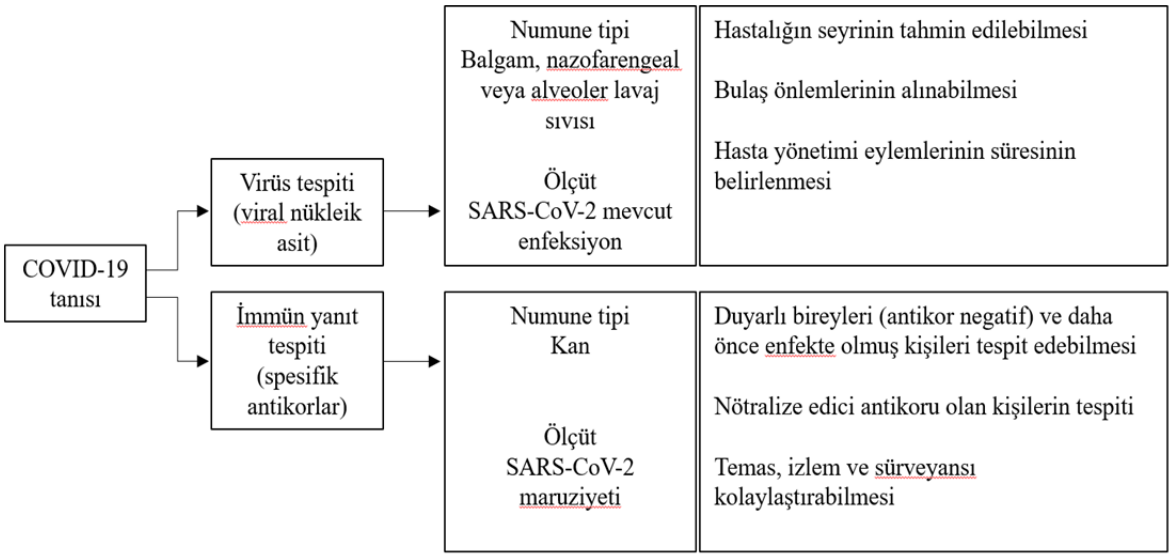
Böbrek transplantı öyküsü olan bireylerde immünsupresyon durumuna bağlı olarak COVID-19 pnömonisinin klinik belirtileri, tedavisi ve prognozunun genel popülasyondan farklı olabileceği üzerinde durulmuş, bu hasta grubunda SARS-CoV-2 şüphesi varlığında erken tarama ve erken tanının önemi vurgulanmıştır (184).

Sonuç olarak, kronik hastalıkların varlığı SARS-CoV-2 ile enfekte olma riskini arttırdığı gibi, enfekte hastalarda da hastalığın seyrini önemli derecede etkileyerek yoğun bakım ihtiyacının artmasına neden olmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır. Kronik hastalıkların yakın takibi ve kontrol altına alınması COVID-19 hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebileceği gibi, sağlık sektöründeki kısıtlı kaynakların doğru kullanılmasını da mümkün hale getirecektir.

2.2.4. Tanı

Acil servise başvuran hastalar için T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Olası COVID-19 Vaka Sorgulama Kılavuzu'nu temel alarak yapılan triyaj sonrasında eğer hasta olası vaka olarak değerlendirilmiş ise COVID-19 için ayrılmış alana alınmalı, bu aşamadan sonrası ise tanısal testleri uygulama kararı, klinik ve epidemiyolojik faktörlere dayanmalı ve enfeksiyon olasılığının değerlendirilmesiyle bağlantılı olmalıdır (2, 185). Hastalığın klinik yönetimi ve salgın kontrolünün sağlanabilmesi adına COVID-19 için olası vaka tanımını karşılayan hastalardan uygun örneklerin hızlı şekilde toplanması ve test edilmesi

gerekmektedir. COVID-19 için günümüzde kabul görmüş altın standart tanı yöntemi, bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) olan gerçek zamanlı RT-PCR ile viral RNA'nın saptanması işlemidir (186). RT-PCR, her ne kadar en yaygın tanısal yöntem olarak belirlenmiş olsa da hastalığın tanısında kullanılan testler tüm viral hastalıklarda olduğu gibi; virüsün kendisinin, genetik materyalinin ya da antijenik materyalinin ve virüse karşı oluşmuş antikorların gösterilmesi esasına dayanır. Virüsün kendisinin gösterilmesi için virüs kültürü yapılabilse de özel donanım gerektirmesi ve laboratuvarlar için virüsün yayılım riski taşıması nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır (187). Klinik tanı laboratuvarlarında SARS-CoV-2'ye ait genetik materyalin saptandığı moleküler testler ile, antijenlerinin veya virüse karşı oluşturulmuş antikorların saptandığı serolojik testler kullanılmaktadır. Hangi testin hangi koşulda uygulanacağına dair karar verilirken, testin yapılma amacı, tanısal değeri, zamanlama, sağlayacağı yarar, bireysel ve bölgesel faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Şekil 6). COVID-19 olası vaka tanımına uyan hastalarda moleküler testlerin SARS-CoV-2 açısından değerlendirilmesi ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından belirlenmiş olan illerde hizmet veren laboratuvarlarda yapılmaktadır (188).



Şekil 6. COVID-19 Tanı Yöntemleri Ve Kullanım Potansiyelleri (189).

2.2.4.1. Moleküler testler

COVID-19 teşhisi için kullanılan mevcut moleküler testler, PCR tabanlı bir yöntem ya da sekanslama ile virüsü tespit eden genomik tekniklerdir (190). Moleküler testler için farklı üreticiler tarafından N, E ve S yapısal proteinlerinin RNA gen sekanslarını, RNA

bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini ve *ORF1* genlerini hedefleyen farklı protokoller yayımlanmıştır (191). Bu yaklaşımla, ülkemizde testler T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı tarafından yetkilendirilmiş merkezlerde, RdRp gen fragmanını hedefleyen RT-PCR kiti ile yapılmaktadır (192).

Moleküler testin yapılacağı numunenin hangi vücut bölgesinden ne şekilde alınacağı, semptomların başlangıç zamanına bakılmaksızın, test yapılmaya karar verildiği an itibariyle olabilecek en kısa sürede ve en hızlı şekilde örneklendirmenin yapılması ve transferi, tüm bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi COVID-19'un tanısal süreçlerinin en önemli unsurlarıdır. Numune alındıktan sonra sürüntü çubukları hızla steril viral nükleik asit koruyucu sıvı ve/veya viral taşıma ortamına konulmalı ve laboratuvara gönderilene kadar ortalama +4°C'de tutulmalıdır. İlgili laboratuvara hızlı transportu söz konusu ise numuneler en fazla 72 saate kadar 2 ila 8°C'de korunarak gönderilebilir ancak daha uzun gecikmenin olacağı tahmin ediliyorsa -20°C'de veya ideal olarak -70°C'de dondurulup kuru buz üzerinde muhafaza edilmelidir (193). Dondurulmuş numunelerin RNA ekstraksiyonu öncesi ısıtılması önerilmemektedir (194). Numunelerin alınmasının eğitim ve tecrübe gerekliliği, konak ile ilgili faktörler ve materyalin uygun koşullarda laboratuvara transportu sırasında yaşanan sorunlar, düşük viral yük, farklı üreticiler arasındaki teknolojik varyasyonlar gibi birçok faktöre bağımlı olmasından dolayı yanlış negatif RT-PCR test sonuçları azımsanmayacak düzeydedir (195). Yüksek spesifiteye rağmen moleküler testlerin sensitivitesinin %45-70 arasında değiştiği bildirilmiştir (196).

COVID-19 kesin tanısı için yapılacak olan RT-PCR testi için materyal hem üst hem alt solunum yolundan toplanabilir. COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastadan negatif sonuç elde edildiğinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun varlığı dışlanamayacağından klinik şüphenin devam etmesi durumunda testin 24 veya 48 saat sonra yeni numune ile tekrarı önerilmektedir. Özellikle sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, sensitivitesinin daha yüksek olması nedeni ile alt solunum yolu örneklerini içeren ek örnekler alınması ve çalışılması düşünülebilir (197). Kabul görmüş örneklem bölgeleri aşağıdaki gibidir (198, 199):

1. Üst solunum yolu numuneleri: Üst solunum yolundan materyal toplanması sırasında yalnızca plastik veya tel şaftlı sentetik elyaf eküvyonların kullanılması önerilmektedir. Kalsiyum aljinat çubuklar veya tahta saplı eküvyonlar bazı virüsleri inaktive eden maddeler içerebileceği ve/veya moleküler testleri inhibe edebileceğinden kullanılmamalıdır (200).

- Nazofarengeal (NF) sürüntü örneği: Sağlık çalışanlarınca alınmalıdır (2). Hastanın burun pasajında deviasyon veya polip varlığı, epistaksis öyküsü ve sıklığı anamnezi alındıktan sonra, başına geriye doğru 70°lik pozisyon verilerek eküvyon burun deliğinden arka farenks duvarına değinceye kadar itilmelidir. İşlem sırasında nazik olunmalı, dirençle karşılaşılması halinde çubuğun yönü değiştirilerek engel aşılmaya çalışılmalıdır. İşlem, birkaç saniye burun deliğinde bekledikten sonra eküvyonu saat yönünde döndürmek suretiyle yavaşça dışarı çekerek sonlandırılmalıdır. Aynı eküvyon her iki burun deliği için de kullanılmalıdır (201).
- Orofarengeal (OF) sürüntü örneği: Eküvyonun her iki taraf tonsil ve arka farenks bölgesine sürülerek yine sağlık çalışanlarınca alınması gereken üst solunum yolu numune örneklendirmesidir. Diğer orofarenks ve ağız içi yapılarına temastan kaçınılmalıdır (2).
- Kombine sürüntü örneği (NF + OF): İdeal olarak önerilen materyal toplama yöntemidir. Aynı eküvyon ile önce OF sonra nazal sürüntü alınıp aynı virüs taşıma solüsyonu ile gönderilmelidir (202).

2. Alt solunum yolu numuneleri: DSÖ'nün de önerdiği üzere, yüksek aerosolizasyon riskinden ötürü enfeksiyon önleme ve kontrol prosedürlerine kesinlikle uyularak materyal toplanması yöntemidir (197).
    - Balgam: Hasta spontane balgam çıkaramıyorsa, indüklenmiş balgam örneği toplanması önerilmemektedir (2).
    - Trakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj (BAL): Entübe hastalarda alternatif solunum örneği toplanması yöntemleri olarak trakeal aspirat ve bronkoskopik olmayan alveoler lavaj kullanılabilir (202).

Hangi vücut bölgesinden, hastalığın hangi zamanında alındığından bağımsız olarak, materyal toplama ve transportu sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önleme ve kontrol komitelerinin uygun gördüğü koruyucu önlemlerin maksimum düzeyde uygulanması gerekmektedir. DSÖ, bu bağlamda çeşitli rehberler yayımlamış ve bu rehberlerin ışığında uygulanacak koruyucu önlemlerin pandemiyle mücadele konusundaki önemine vurgu yapmıştır (203-206).

2.2.4.2. Serolojik testler

Serolojik testler, henüz SARS-CoV-2'nin tespitinde moleküler testlerin önüne geçememiş olsa da zamanında ve doğru şekilde uygulandığında, salgını kontrol altına almada pandemi yönetiminin önemli bir parçası olmaktadır (207). Pandeminin ilerleyen dönemlerinde vaka sayılarının artması ve salgın kontrolünün giderek güçleşmesiyle birlikte, moleküler testlerin iyi donanımlı laboratuvarlar, nitelikli iş gücü ve daha çok personel gerektirmesinin de anlaşılması sonucu, enfekte ve asemptomatik taşıyıcı bireyleri olabildiğince erken ve doğru tespit edebilmek ve toplumdan izole edebilmek adına güvenilir hızlı tanı testlerine ihtiyaç artmış, birçok firma laboratuvar dışında da kullanılabilecek hızlı antijen testleri üretebilmek için yarış eder hale gelmiştir. DSÖ, test geliştiricilerin yenilik yapma ve nüfusun ihtiyaçlarına yanıt verme çabalarını desteklemekle birlikte, yanlış pozitivite veya yanlış negativite yüzdelerinden dolayı bu testlerin salgın yönetiminde klinik karar verme aşamalarını etkilememesi gerektiğine vurgu yapmıştır (208).

Günümüzde kullanımda olan ve geliştirilmekte olan iki tip hızlı immünodiyagnostik serolojik test yöntemi vardır. Bunlardan ilki, solunum yolu numunelerinde SARS-CoV-2'nin proteinlerinin (antijenlerinin) tespitine, ikincisi ise daha geç dönemde konakta enfeksiyona yanıt olarak üretilen insan antikorlarının kan veya serumdan tespitine dayanmaktadır. Hedef antijen, alınan solunum numunesinde yeterli miktarda mevcutsa, plastik bir kılıf içine yerleştirilmiş bir kâğıt şeride sabitlenmiş spesifik antikorlara bağlanacak ve tipik olarak 30 dakika içinde görsel olarak tespit edilebilir bir sinyal üretecektir. Hedef antijenler, yalnızca virüs aktif olarak replike oluyor ise tespit edilebileceğinden hızlı antijen testleri, akut veya erken enfeksiyonun varlığının tespitinde kullanılabilmektedir. İnfluenza gibi diğer viral solunum yolu hastalıkları için antijen bazlı hızlı tanı testleri ile olan deneyimlere dayanarak, test duyarlılığının %34 ila 80 arasında değişkenlik gösterdiği, bu nedenle triyaj testleri olarak kullanımlarının gündeme gelebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. DSÖ, hem daha maliyetli moleküler testlere olan bağımlılığı azaltmak, hem sonuçlara daha kısa sürede ulaşım sağlamak, hem de pandemi yönetiminin kalitesini artırmak amacıyla hızlı antijen testleriyle ilişkili çalışmaların yapılmasını teşvik etmeye devam etmektedir (208).

SARS-CoV-2 antikor tespiti için, rekombinant nükleokapsid proteini ve S proteinini hedef alan ELISA yöntemi kullanılmaktadır (33). S proteini, nötralize edici antikorları ortaya çıkaran ana antijen ve virüsün konak hücreye girişinden sorumlu tek yapısal protein olması nedeniyle en iyi hedef bölge olarak gözükmektedir (33).

Serolojik testlerin duyarlılığı, semptomların başlangıcından test yapılana kadarki süreye bağımlıdır. Hastalığı geçirenlerde ilk antikor yanıtı 6-7 günden sonra başlamakla birlikte hastaların çoğunda antikor pozitifliği belirtilerin başlamasından 10 gün sonra gelişmekte olduğundan, hastalığın erken döneminde tanı amaçlı kullanımlarının mümkün olmadığı söylenebilir (209). Çalışmalardan elde edilen yüzdeler, antikor testlerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tespit etme kabiliyetinin ilk hafta için sadece %30,1 (%95 CI %21,4-40,7) ile ne kadar düşük olduğunu göstermiştir (210).

Yapılan bir çalışmada İmmünglobulin M (IgM) ve İmmünglobulin G'nin (IgG) kombine edildiği testler, ayrı ayrı IgM veya IgG tespiti yapan testlere kıyasla daha yararlı ve duyarlı saptanmıştır (211). Bağışık yanıt olarak oluşan antikorların hastalık bağışıklığı sağlayıp sağlamadığı, günümüz koşullarıyla halen belirsizliğini korumaktadır.

Serolojik testler her ne kadar dezavantajlarıyla anılsa da birçok amaca hizmet etmektedir:

- ✓ RT-PCR testlerinin tekrarlarında dahi negatif olduğu olası/şüpheli COVID-19 vakalarında serolojik testler tanıyı destekleyici olabilir (209).
- ✓ Hastalık atak hızı ve salgının şiddetinin anlaşılmasına yardımcı olabilir (212).
- ✓ Aşı tedavisinin faydasının değerlendirilmesinde kullanılabilir ve Plazma tedavisi adayı bireyleri belirlemede kritik olabilir (212).

DSÖ 16 Aralık 2020'de vaka tanım algoritmalarını güncellemiştir ve buna göre, COVID-19 olgularını "şüpheli vaka", "olası vaka" ve "doğrulanmış vaka" olarak 3 ayrı grupta tanımlamıştır:

Tablo 4. DSÖ SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Şüpheli Vaka Algoritması (213).

A: Aşağıda belirtilen klinik ve epidemiyolojik kriterleri karşılıyor olmak		
Klinik kriterler		
Akut başlangıçlı ▪ Ateş VE ▪ Öksürük	VEYA	Aşağıdaki belirti ve bulgulardan akut başlangıçlı olarak en az 3 veya fazlasının bulunması ▪ Ateş ▪ Öksürük ▪ Halsizlik ▪ Baş ağrısı ▪ Miyalji ▪ Boğaz ağrısı ▪ Burun akıntısı ▪ Dispne ▪ Anoreksi/bulantı/kusma ▪ İshal

		▪ Bilinç değişikliği		
Epidemiyolojik kriterler ▪ *Semptomların başlangıcından önceki 14 gün içerisinde;*				
Virüs bulaşı için yüksek riskli bir ortamda yaşıyor veya çalışıyor olmak (kapalı ve kalabalık ortamlar, göçmen kampları gibi alanlar)	VEYA	Toplumsal olarak bulaşın yaygın olduğu bir bölgeye seyahat öyküsü	VEYA	Herhangi bir sağlık hizmeti sunan tesiste çalışıyor olmak

B: Şiddetli akut solunum yetmezliği tablosu varlığı
SARI (severe acute respiratory illness) ⇩ Akut solunum yolu enfeksiyonu ile aşağıdakilerin varlığı: Ateş öyküsü veya 38°C ve üzeri ölçülen yüksek ateş olması VE Son 10 gündür olan öksürük VE Hospitalizasyon gereksinimi
C: SARS-CoV-2 hızlı antijen testi pozitif olan ve epidemiyolojik kriterleri karşılamayan asemptomatik olgular

Yukarıdaki tabloya göre (Tablo 4) A, B veya C tanımına uyan olgular, DSÖ algoritmalarında şüpheli COVID-19 vakası olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 5. DSÖ SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Olası Vaka Algoritması (213).

A: Tablo 4'te belirtilen klinik kriterleri karşılıyor olması ve olası ya da doğrulanmış COVID-19 vakası ile temas öyküsü bulunması
B: Şüpheli vaka tanımına uyuyor olması ve COVID-19 düşündüren akciğer görüntülemesi bulguları mevcudiyeti
C: Yeni başlangıçlı koku veya tat kaybının başka bir hastalık ya da durum ile açıklanamıyor olması
D: Olası veya doğrulanmış COVID-19 vakası ile teması olması ve solunum sıkıntısı nedeniyle ölüm

Tablo 5'te belirtilen A, B, C veya D tanımına uyan olgular, DSÖ'ye göre olası COVID-19 vakası olarak tanımlanmaktadır. Tablo 5'te bahsi geçen COVID-19 düşündüren akciğer görüntülemesi bulguları; akciğer grafisi uygulanmış ise periferik ve alt akciğer

bölgelerine yerleşimli buzlu cam alanları olarak belirtilirken, toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesi için bilateral periferik ve alt akciğer alanlarına yerleşimli buzlu cam opasiteleri (BCO) olarak tanımlanmıştır. Şayet uygulanan görüntüleme yöntemi akciğer ultrasonografisi (AUS) olarak tercih edilmiş ise, kriterlere uyan bulgular plevra kalınlaşması, B çizgileri ve hava bronkogramları içeren veya içermeyen konsolidasyonlar olarak belirlenmiştir (213).

Tablo 6. DSÖ SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Doğrulanmış Vaka Algoritması (213).

A:
NAAT pozitifliğinin olması
B:
SARS-CoV-2 hızlı antijen testi pozitifliği ve aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığı: Olası vaka tanımına uyuyor olmak (A, B, C veya D) VEYA Şüpheli vaka tablosundan A veya B'yi karşılıyor olmak
C:
Olası veya doğrulanmış vaka ile teması olan asemptomatik olguların SARS-CoV-2 hızlı antijen testi pozitifliğinin olması

Tablo 6'da A, B veya C tanımına uyan olgular, DSÖ'ye göre doğrulanmış COVID-19 vakası olarak tanımlanmaktadır.

Ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 Rehberi ve literatürde bulunan çalışmalar kılavuz alınarak tüm kliniklerde standardize edilmiş tanı algoritmaları kullanılmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Vaka Yönetim Algoritması'na göre olası vakalar, 4 grup şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Olası Vaka Tanımı (2).

A:
▪ Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE ▪ Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE ▪ Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temaslısının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü
VEYA
B:
▪ Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE

- Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden

VEYA

C:

- Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) VE
- Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* VE
- Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması

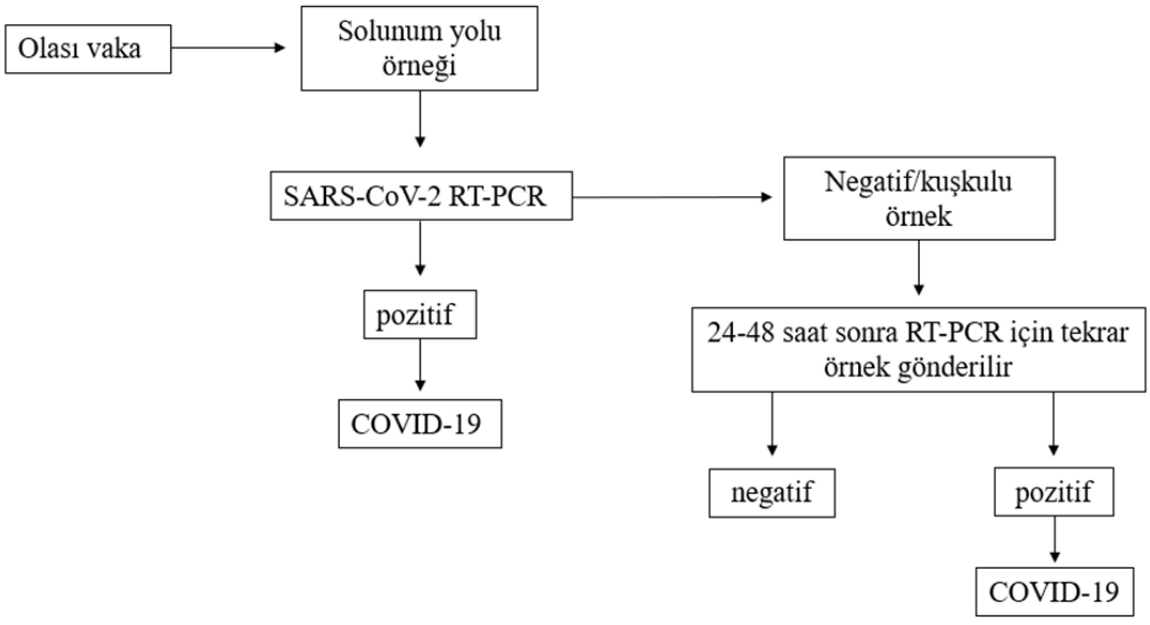
*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği

VEYA

D:

- 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 açıklanamaması.

Olası vaka tanımına uyan bireylerde moleküler testlerle SARS-CoV-2'nin saptanması durumunda COVID-19 için kesin tanı konulmuş olur (Şekil 7).



Şekil 7. COVID-19 Kesin Tanı Algoritması (2).

2.2.5. Laboratuvar özellikleri

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Rehberi'nde belirtildiği üzere şüpheli olgulardan gerektiğinde istenilecek rutin laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), D-dimer, ferritin, troponin ve C-reaktif protein (CRP) olarak belirlenmiştir (185). Kan lenfosit sayısının <800/µl olması, CRP'nin normal değerinin üst sınırının 10 katından daha yüksek bulunması, ferritin >500 ng/ml olması veya D-Dimer >1000 ng/ml olarak saptanması laboratuvar parametrelerinde kötü prognostik ölçütler olarak belirtilmektedir (185).

Tam kan sayımı parametrelerinden lökositle ilişkili olarak çalışmalar, COVID-19 hastalarında hem lökopeni hem de lökositoz görülebildiğini ancak başvuru anında normal lökosit değerlerinin ve lökopeni sıklığının daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (214). Hem lökopeni hem de lenfositopeni, şiddetli hastalık varlığı ile ilişkili bulunmuştur (78). Hastalık şiddeti ve bulguların karşılaştırıldığı bir çalışmada, kritik hasta grubunda lökopeni %61,1 iken, hafif seyirli COVID-19 olgularında %28,1 olarak bildirilmiştir (78). Kritik olmayan 1012 COVID-19 olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %75,3'ünde başvuru anında normal lökosit sayımı söz konusu iken, %23,7'nde lökopeni tespit edilmiştir (215).

Başvuru anında en yaygın görülen laboratuvar bulgularından biri de lenfositopenidir (216). Wang Z ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, SpO2<%90 olan hastalarda lenfositopeni sıklığının SpO2>%90 olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (%79'a %32, p=0,002). Aynı çalışmada enflamasyonun belirteçleri olan LDH, CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı da hastaneye yatırılan ve SpO2<%90 olan grupta daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %41, %67 ve %52) (217). Zu ve ark.'nın Çin'den bildirdikleri bir çalışmada, lenfositopeni veya lökopeni varlığının önemi üzerinde durulmuş, şüpheli temas ve Wuhan seyahat öyküsü ile birlikte ateş ve üst solunum yolu semptomları olan bir hastada özellikle lenfositopeni ve lökopeni de var ise mutlaka COVID-19'dan şüphelenilmesi gerektiği vurgulanmıştır (218). Mevcut çalışmalar, altta yatan patolojik mekanizmaların COVID-19 seyri sırasında anti-enflamatuvar sitokinlerin aşırı miktarda salınımının lenfosit apoptozunu indüklediği ve lenfositopeniye neden olduğu yönündedir (219). Hastalık ve kötü prognozla ilişkili olabilecek üç tam kan sayımı bulgusu lökositoz, trombositopeni ve lenfositopeni olmakla birlikte lenfositopeni, ko-enfeksiyondan bağımsız olarak COVID-19 popülasyonu genelinde ortaya çıkmaktadır (220). Sonuç olarak

lenfositopeni, COVID-19 hastalarında hastaneye yatış ve hastalık ciddiyetinin etkili ve güvenilir bir göstergesidir (221).

COVID-19'da akciğerlere yüksek oranda nötrofilin göçü, dolaşan nötrofil sayısının yüksekliği ve lenfositopeninin hastalarda bu kadar belirgin olması, "nötrofil-lenfosit oranını (neutrophil-lymphocyte ratio-NLR) önemli bir parametre haline getirmektedir (222). 349 doğrulanmış COVID-19 hastasının değerlendirildiği Wuhan'da yapılmış bir çalışmada, NLR'nin hastalık prognozu ile ilişkisi incelenmiş, başlangıç NLR ve pik NLR değerleri sırasıyla 7,13 ve 14,31 olmak üzere kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (223). Farklı çalışmalarda farklı cut-off değerler elde edilmesine rağmen birçok çalışmanın ortak sonucu NLR artışının yüksek mortalite ve kötü prognozun belirteci olduğu yönündedir (224).

Trombosit sayısı <150.000/µl olarak tanımlanan trombositopeni, YBÜ'ne kabul edilen kritik hastalarda görülen en yaygın laboratuvar anormalliklerinden biri olmakla birlikte, insidansı YBÜ hastalarında %15-60 arasında değişmektedir (225). Genellikle sepsis, yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC), masif kan transfüzyonu ve kemoterapi ile ilişkilidir (226). Trombositopeninin daha uzun YBÜ kalış süreleri, daha yüksek kanama komplikasyonu, daha fazla transfüzyon gereksinimi ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (227). Mukozal kanama gibi majör kanama olaylarının prevalansı trombositopenik hastalarda daha yüksektir. YBÜ'nde takip sırasında trombosit seviyelerinin düşmesi de mortalite için bağımsız bir prognostik belirteç olarak işlev görür (228). Tüm bu bilgilerin ışığında, COVID-19'da hastalık ciddiyeti ve trombositopeni ilişkisi pek çok çalışmayla ortaya konmuştur (78). 9 çalışmanın dahil edildiği ve 1779 COVID-19 olgusunun incelendiği bir meta-analizin raporları, şiddetli hastalık ve düşük trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuştur (229). Ayrıca alt grup analizinin yapıldığı çalışmada, hayatta kalan ve ölen hasta grupları karşılaştırılarak, ölen grupta trombositopeninin daha belirgin olduğu gösterilmiş, düşük trombosit sayıları 5 kattan fazla artmış kötü prognoz riski ile ilişkilendirilmiştir (OR=5,1; % 95 CI, 1,8-14,6) (229).

YBÜ'ne hospitalize edilen hastalarda, diğer hasta gruplarında olduğundan daha fazla laboratuvar anomalisi tespit edilmiştir. Başvuru anında protrombin zamanı (PTZ) ve D-dimer düzeyi YBÜ hastalarında daha yüksek iken (medyan PTZ 12,2 sn [IQR 11,2-13,4]; medyan D-dimer düzeyi 2,4 mg/l [0,6-14,4]) diğer hasta gruplarında daha düşüktür (medyan PTZ 10,7 sn [9,8–12,1], p=0,012; medyan D-dimer düzeyi 0,5 mg/l [0,3–0,8], p=0,0042) (91).

SARS-CoV-2'nin protrombotik değişikliklere sebep olarak ARDS ile sonuçlanan hastalarda kötü sonlanım ve ölüm sıklığını arttırdığı ortaya konulmuş, hiperkoagülabiliteyi ve dolayısıyla mortaliteyi erken öngördürtecek parametrelerin arayışına gidilmiştir. Bu bağlamda D-dimer, hem kötü prognostik indikatör olarak, hem de antikoagülan tedaviye karar vermede etkin bir laboratuvar testidir (230). 343 hastanın D-dimer değerleri üzerinden hastane mortalitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, cut-off değeri 2,0 µg/ml olarak alındığında %92,3 sensitivite ve %83,3 spesifite ile hastane içi mortaliteyi belirlemede optimal sonuçlar elde edilmiştir. D-dimer değeri ≥ 2.0 µg/ml olan hastaların, başvuru anındaki değeri < 2.0 µg/ml olan hastalara göre mortalite yüzdesi sırasıyla %12 ve %1 bulunarak rutin testler arasında D-dimerin, COVID-19 hastalarının yönetimini iyileştirmek için en iyi erken prognostik belirteç olabileceğine vurgu yapılmıştır (231).

Primer sonlanım noktasının ölüm olduğu 150 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, mortalitenin predüktörleri olarak ilişkilendirilen laboratuvar sonuçları olarak lökositler, lenfositler, trombositler, albümin, total bilirubin, BUN, kreatinin, miyoglobin, kardiyak troponin, CRP ve interlökin-6 (IL-6) değerlendirilmiş, taburcu edilen ve ölen hastalar arasında bu değerler anlamlı olarak farklı bulunmuştur (232).

Metkus ve ark.'ları 328 entübe COVID-19 hastanın sonuçlarını karşılaştırdıkları çok merkezli çalışmalarında, %51 ile hastaların yarısından fazlasında troponin seviyelerini yüksek bulmuş, level arttıkça miyokardiyal hasar ve mortalitenin anlamlı derecede artış gösterdiğini tespit etmişlerdir (233). Kardiyak belirteçlerdeki yükselme, COVID-19'lu hastaların olumsuz klinik sonuçlarını öngördüren bir uyarı işareti olarak düşünülmelidir (234).

CRP, karaciğerde IL-6 tarafından indüklenen spesifik olmayan bir akut faz proteini olup enflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının hassas bir biyobelirtecidir (235). CRP ekspresyon seviyesi genellikle düşüktür, ancak akut enflamatuvar yanıt sırasında vücutta hızla ve önemli ölçüde artar (236). CRP'nin tek başına veya diğer belirteçlerle kombinasyon halinde yükselmesi, bakteriyel veya viral enfeksiyonları ortaya çıkarabilir (235, 236). 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizin alt grup analizinin sonuçları, CRP yüksekliğinin hastalık ciddiyeti ve YBÜ ihtiyacını arttırdığını ancak mortalite üzerine etkimediğini göstermiş, çalışmada hastalık şiddeti için cut-off değerin %51 sensitivite ve %88 spesifite ile 10 mg/l ve üzeri olduğu bildirilmiştir (237). Ruan ve ark.'ları ise Wuhan'da dahil ettikleri 150 COVID-19 hastasında mortalite prekürsörlerini incelemiş, hayatta kalanların ortalama CRP değerlerinin yaklaşık 40 mg/l olduğunu, hayatta

kalamayanların ise 125 mg/l medyan değerleri ile mortalite açısından güçlü bir korelasyona işaret ettiğini söylemişlerdir (238).

IL-6, hücre sinyallerini ileten ve bağışıklık hücrelerini düzenleyen çok işlevli bir sitokin olup güçlü bir proenflamatuvar etkiye sahiptir ve enflamasyon, maligniteler ve hematolojik hastalıklarda önemli bir rol oynar (239, 240). IL-6, sitokin fırtınaları için birincil tetikleyici olduğundan COVID-19'da özel bir ilgiyi hak ettiği düşünülerek çalışmalara konu olmuştur. Bu bağlamda Yang ve ark.'nın yaptıkları çalışma, periferik kanda IL-6 seviyelerinin, COVID-19'un progresyonunu tahmin etmede bağımsız bir faktör olarak kullanılabileceğine dikkat çekmiştir (241).

Prokalsitonin, mikrobiyal toksinlere yanıt olarak tiroidin c hücrelerinden salgılanan proenflamatuvar bir polipeptittir ve kalsitonin prekürsörü olarak üretilir (242). Normal zamanda kanda düşük/normal oranlarda bulunması, hızlı yükselmesi ve yarılanma ömrünün uzunluğu, enfeksiyöz hastalıklarda bir avantajdır. Viral enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde, prognoz tayininde ve antibiyoterapinin başarısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (242). COVID-19'da 0,5 ng/ml ve üzeri değerlerin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş bir çalışmada, non-survival grupta %25 hastada prokalsitonin ≥0,5 ng/ml iken, survival grupta bu oran sadece %1'dir ($p<0,0001$) (85).

Bir akut faz reaktanı olarak görev yapan ferritin, COVID-19 hastalarında değişen düzeylerde yüksek bulunmuş ve mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Yüksek ferritin düzeyinin kötü prognostik belirteç olabileceği; hatta yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve ölen hasta gruplarında daha da yüksek seyrettiği ortaya konmuştur (237).

COVID-19'u olan 8719 hastayı içeren 56 çalışmayla ilgili bir meta-analiz, WBC, CRP, PCT, ESR, IL-6 ve IL-10 olmak üzere daha yüksek enflamatuvar belirteç seviyelerinin COVID-19'un ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle hastalığın önemli prognostik faktörleri olarak kullanılabileceğini göstermiştir (243).

Yine COVID-19 tanısı doğrulanmış 5196 hastayı içeren 37 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 18 farklı laboratuvar bulgusu incelenmiş, %60,6 hastada düşük albümin düzeyleri, %57,4 hastada ise artmış LDH sonuçları ile karşılaşılmıştır (244).

Yapılan mevcut çalışmaların verileri ışığında COVID-19 hastalarının %2-11'inin karaciğer komorbiditesine sahip olduğu; %14-53'ünde hastalığın ilerlemesi sırasında anormal seviyelerde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri bildirilmiştir (245). Şiddetli COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma hafif hastalığı olanlara göre daha sık görülmektedir (246). Birçok YBÜ hastasında AST, ALT ve total bilirubin düzeylerinde artış gözlenmiştir (245). COVID-19

hastalarının yaklaşık %2-10'unda GİS semptomlarının varlığı ve bazı hastaların dışkı numunelerinde viral RNA'nın tespit edilmesi nedeniyle, karaciğer hücrelerinin SARS-CoV-2 ile enfekte olabildiğine işaret etmektedir (247). Ayrıca, özellikle immün aracılı enflamasyonun (sitokin fırtınası) ve pnömoni ile ilişkili hipoksinin, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında sekonder yolaklar üzerinden karaciğer hasarına yol açması muhtemeldir (245).

2.2.6. Görüntüleme

Tanıda altın standart yöntem RT-PCR olmasına rağmen; ulaşılabilir olması, erken dönemde RT-PCR sonuçlarının yalancı negatifliği nedeniyle oluşan tanısal gecikmeleri erken tanı olanağı sağlamasıyla engellemesi gibi avantajları bağlamında kontrastsız toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesi, COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalarda klinisyenleri görüntülemeyi sıkça kullanmaya itmiştir (196). Üstelik ikinci kez alınacak olan RT-PCR numune örneklerinin ancak 24-48 saat sonra tekrarlanabilir olması, buna karşılık görüntüleme yöntemlerinin uygulandığı an hastalıkla ilgili bilgi verebilmesi de rutin bir görüntüleme aracı olarak BT'nin kullanılarak pnömoni teşhisini, COVID-19'dan etkilenen hastaların erken teşhis ve tedavisinde anahtar yardımcı tetkik haline getirmektedir (248). Ancak burada unutulmaması gereken, radyolojik yöntemlerin COVID-19 tanısında tarama testi olmadığı; tanı koyma ve hastalığın takibine yardımcı bir yöntem olarak kullanılması gerektiğidir. Toraks BT, özellikle epidemik bölgelerde hastalığı teşhis etmek ve değerlendirmek için güvenilir, pratik ve hızlı bir yöntem olarak öne çıkmış olsa da radyasyon, maliyet ve hastalık bulaş riskini arttırması gibi dezavantajları düşünüldüğünde farklı radyolojik yöntemlerin değerliliği gündeme gelmiştir. Bu bağlamda göğüs radyografilerinin COVID-19 tanı tedavi algoritmalarındaki yeri incelendiğinde, ilk tercih görüntüleme yöntemi olması önerilmekte, ancak buzlu cam opasitelerini (BCO) saptama konusunda hassas olmaması ve erken evre hastalıkta yüksek oranda normal bulunması gibi dezavantajları nedeniyle, kullanılsa bile yetersiz kalmaktadır. Aksine, özellikle ince kesitli toraks BT incelemesi yüksek çözünürlüklü görüntüye ulaşılabilirliği, yapıların üst üste binmeden doğru ve farklı açılardan ve hatta 3 boyutlu olarak incelenmesine olanak sağlaması ile tanısal aşamada önemli bir rol oynar (249). Başvuru anında negatif RT-PCR sonuçları olmasına rağmen pozitif BT bulguları elde edilebildiği gibi, görüntülemede COVID-19 varlığına işaret eden bulguların saptanamadığı erken evre vakalar da görülebilmektedir. Bazı çalışmalar ile, hastalığın

erken döneminde olguların yaklaşık olarak %50'sinde pozitif BT bulgusu izlenmeyebileceği rapor edilmiştir (250). Hastalık bireylerde farklı aşamalardayken semptom verebilir veya şüpheli vakanın başvuru anındaki hastalık evresi değişkenlik gösterebilir. Salgının zaman sürecine dayalı görüntüleme paternlerini tanıyabiliyor olmak, yalnızca enfeksiyonun patofizyolojik özelliklerini anlamak için değil, aynı zamanda hastalığın ilerlemesini ve olası komplikasyon gelişimini tahmin etmeye yardımcı olmak açısından da önemlidir (251). Bu nedenle, COVID-19 düşündüren solunum sistemi bulguları ile hastaneye başvuran hastalarda, Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT) görüntülemesi, rutin görüntüleme yöntemi olarak kabul görmektedir (252).

Tekrarlanan sürüntü testleri ve BT taramasının bir kombinasyonu, COVID-19 enfeksiyonu konusunda yüksek klinik şüphesi olan ancak RT-PCR testi negatif olan kişiler için yararlı olabilir. (253). Bu bağlamda, ilk RT-PCR testi negatif gelen ancak BT bulguları olan olgular yüksek şüpheli olarak atfedilmeli, uygun sürelerde tekrarlayan sürüntü örnekleri alınarak, pandemi yönetim ve tedavi algoritmaları erken dönemde başlatılarak yönetilmelidir (253). Semptomatik hastaların yanı sıra, asemptomatik ancak yüksek düzeyde şüphe duyulan hastaların erken tanınmasında da toraks BT görüntülemesinin yararlı olabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir (254).

BT pozitifliği ile ilgili çalışmalara bakıldığında, 16 çalışmanın dahil edildiği ve 3186 hastanın incelendiği bir meta-analizde, COVID-19'un erken dönem teşhisinde toraks BT'nin sensitivitesi, Wuhan gibi daha fazla etkilenen epidemi bölgelerinde daha yüksek olmak üzere (%97, %96, ve %99) %61 ila %98 gibi değişen oranlarda bulunmuştur (255).

RT-PCR ile karşılaştırıldığında toraks BT sensitivitesinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, 51 hastanın 50'sinde BT'de COVID-19 pnömonisi varlığına işaret eden bulgular tespit edilmiş, BT sensitivitesi RT-PCR ile karşılaştırıldığında %98'e karşılık %71 oranıyla daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (256). BT bulgularının varlığı ve semptomatolojinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, BT bulguları olmayan hasta grubunda GİS semptomlarının daha sık izlendiği ortaya konmuştur (257). Toraks BT bulgularının şiddetinin hastalığın şiddeti ve prognoz ile ilişkisini anlamak amacıyla birçok skorlama sisteminin değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. 130 semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olgusunun dahil edildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada semi-kantitatif BT ciddiyet skorlaması kullanılarak hastalar gruplandırılmış, BT skorları ile klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Anatomik olarak 5 loba ayrılmış olan akciğer parankiminde bulguların dahil olduğu lob sayısına göre 0'dan 5'e kadar her bir sayı için belli bir katılım yüzdesi belirlenmiştir (0: pnömoni yok, 1: <%5 AC tutulumu 2:

%5-25 AC tutulumu, 3: %26-50 tutulum, 4: %51-75 tutulum, 5: >%75 tutulum) lober BT ciddiyet skorunun numerik olarak artmasıyla mortalitenin, CRP ve d-dimer düzeylerinin doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur (258).

En sık görülen BT bulguları SARS-CoV ve MERS-CoV'da görülen bulgularla benzer şekilde salgının erken dönemlerinde bilateral (%76), periferal (%33), BCO (%86) olarak bildirilmiştir (259). Bao C ve ark.'nın dahil edilme kriterlerini karşılayan 13 çalışmayı inceledikleri meta-analizde, anatomik dağılım en sık bilateral (%78,2) ve periferal (%76,95) yerleşimli olmak üzere en sık görülen BT bulguları; BCO (%83,31), BCO ve konsolidasyon birlikteliği (%58,42), plevral kalınlaşma (%52,46), interlobüler septal kalınlaşma (%48,46) ve hava bronkogramları (%46,46) olarak bildirilmiş ve tüm bu bulgular tipik COVID-19 pnömoni bulguları olarak gruplandırılmıştır (249). Aynı çalışmada diğer BT bulguları arasında azalan sıklıkta kaldırım taşı manzarası (%14,81), plevral efüzyon (%5,88), bronşektazi (%5,42), perikardiyal efüzyon (%4,55) ve lenfadenopati (%3,38) tespit edilmiştir. 2.738 vakadan oluşan bu meta-analizde pozitif toraks BT bulguları hastaların %89,76'sında izlenmiştir (249).

Akciğer ultrasonu (AUS), B çizgilerinin, plevral düzensizliklerin, nodüllerin veya konsolidasyonların değerlendirilmesi ve miktarının belirlenmesi yoluyla interstisyel akciğer sendromunu teşhis etmek için kullanılan, gelişmekte olan, non-invaziv yatak başı bir görüntüleme tekniğidir. COVID-19 pnömonisi olan hastalarda AUS, umut vadeden bir tanısal araç olarak gösterilmekte, toraks BT bulgularıyla oldukça korele sonuçlar elde edilebilmektedir. Üstelik BT ile karşılaştırıldığında, yatak başı yapılabilirliği ile tekrarlanabilir olması, daha kolay uygulanabilmesi, radyasyon maruziyetini ortadan kaldırması, hasta transportu gerektirmediğinden daha az personel ihtiyacı ile bulaş riskini azaltması ve düşük maliyet gibi avantajlarıyla da öne çıkmaktadır. AUS, COVID-19 pnömonisinin erken teşhisinde, tedavi kararlarında ve takip takibinde, özellikle kritik bakım ortamında ve toplumda bulaş oranlarının yüksek olduğu endemik bölgelerde, hamile kadınlarda, çocuklarda yardımcı bir görüntüleme tekniği olarak kullanılabilmektedir (260).

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Toraks BT Bulguları ve Raporlama Önerileri'ne göre hastalar BT bulgularına göre yine 4 kategoriye ayrılmışlardır (Tablo 8).

Tablo 8. Toraks BT Sınıflaması (2).

BT bulguları	Sınıflandırma
•BCO ve konsolidasyon birlikteliği	

•Periferal ve bilateral dağılım •Bilateral yerleşimli multifokal/diffüz dağılım • ‘halo sign’	Tipik BT bulguları
•Tipik BT bulgularının yokluğu VE •Tek BCO •Az miktarda küçük BCO ve konsolidasyon birlikteliği •Periferik yerleşim olmadan multifokal/diffüz dağılım	Belirsiz BT bulguları
Tipik veya olası BT bulgularının yokluğu VE •İzole lober veya segmenter konsolidasyon •Plevral efüzyon ile interlobüler septal kalınlaşma • ‘three in bud’ görünümü ile ufak sentrilobüler nodüller	Atipik BT bulguları
•Pnömoni şüphesi içeren herhangi bir BT bulgusunun olmaması	Negatif BT bulguları

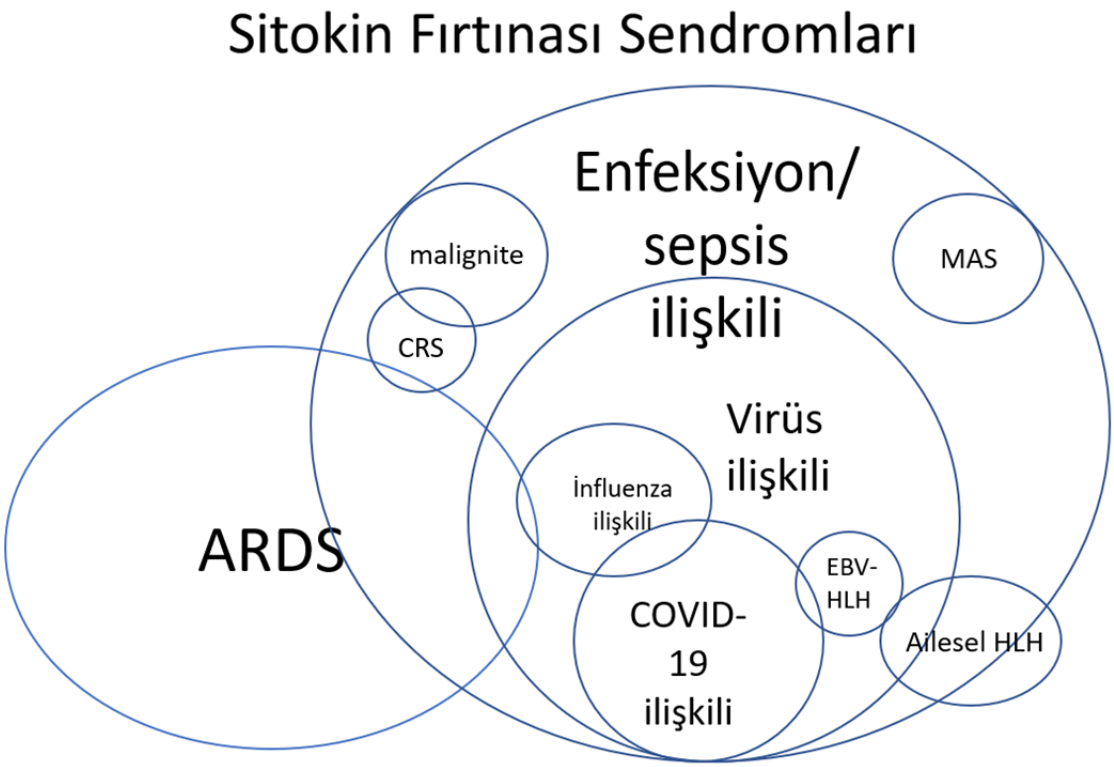
2.2.7. Komplikasyonlar

Hastalığın etkeni olan SARS-CoV-2’nin birçok organ sistemini etkileyebildiği görülmüştür. Solunum yolları dışında, böbrekler, karaciğer, kalp, beyin için de organotropizm gösterdiği ve bu durumun hastalığın gidişatını etkiliyor olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, hastalığın ilk tanındığı günlerden itibaren, COVID-19’la ilişkili bir çeşit akut enflamatuvar sendrom (sitokin fırtınası) tanımlanmış ve etkilenen hastalarda yıkıcı etkileri gözlemlenmiştir. COVID-19’lu çoğu insan sadece hafif veya orta şiddette hastalığı geçirirken (%40), yaklaşık %15 oranında oksijen desteği gerektiren ciddi hastalık gelişmekte ve %5 hastada solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı, miyokardiyal hasar, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis/septik şok,

tromboembolizm ve çoklu organ yetersizliği (multiorgan disease sendrom- MODS) gibi komplikasyonları olan kritik hastalık tablosu görülmektedir (171).

2.2.7.1. Sitokin fırtınası

"Sitokin fırtınası" terimi, ilk olarak 1993 yılında Graft-versus-Host hastalığını (GVHD) tanımlamak için ortaya çıkmıştır (261). O zamanlardan bu yana, ani sitokin salınım sendromlarından çok geniş bir yelpaze altında bahsetmek mümkündür (otoimmün ilişkili, sepsis ilişkili, kanserler ile ilişkili, hemofagositik lenfohistiyositoz ile ilişkili, enfeksiyöz ve viral hastalıklarla ilişkili, vb.) (Şekil 8). Konakçıda oluşan hiperenflamasyon, bağışık yanıtın doğal süreci iken, proenflamatuvar-antienflamatuvar dengelerin aşırı immün yanıt lehine kaydığı durumlarda sitokin fırtınasından bahsedilir ve neredeyse her zaman yarattığı hücresel ve sistemik harabiyetler nedeniyle patolojiktir. Tam olarak hangi mekanizmaların sitokin salınım sendromunu başlatarak sitokin fırtınasını tetiklediği bilinmese de, COVID-19 da ARDS ve çoklu organ yetersizliğine sebep olarak fatal seyrin sorumlusu olarak görülmektedir (262). Sitokin fırtınasının riskini ve varlığını öngördüren laboratuvar bozuklukları arasında; nonspesifik olanlar CRP, prokalsitonin ve IL-6 artışı olarak, trombositopeni, d-dimer yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, LDH, AST ve ALT yüksekliği olası öngördürücüler olarak, hiperferritinemi ise yüksek ilişkili olarak gösterilebilir (263). Tedavide antisitokin ajanlar, kök hücre tedavisi, konvelesan plazma terapisi, klorokinler, kortikosteroidler, IL-6 inhibitörü olan tocilizumab gibi seçenekler gündemdedir (264).



Şekil 8. Sitokin Fırtınası İle Karakterize Edilen Koşullar Ailesi (263).
ARDS= Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu; CRS= sitokin salınım sendromu; EBV= Epstein-Barr virus; HLH= Hemofagositik Lenfohistiyositoz; MAS=Makrofaj Aktivasyon Sendromu

2.2.7.2. Akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury, AKI)

Akut böbrek hasarı (AKI) ile CoV enfeksiyonları arasında daha önceki SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarından deneyimlendiği üzere hatırı sayılır bir yakın ilişki söz konusudur. SARS-CoV'de bildirilen AKI prevalansı %6,7 iken, SARS-CoV'den daha yüksek mortalite oranlarına sahip olan MERS-CoV'de şaşırtıcı olmayan bir artışla %43'e kadar çıkmıştır (265). Enfeksiyonun şiddeti, komorbid hastalık varlığı ve organ yetmezliği bulguları AKI oluşumu ile ilişkili faktörler iken AKI gelişen hastalarda mortalite oranları da yüksek bulunmuştur (SARS-CoV, %91,7; MERS-CoV, %70) (265). COVID-19 ve AKI ilişkisi açısından bakıldığında DM, HT, önceden var olan kronik böbrek hastalığı (KBH), kalp hastalığı ve kronik pulmoner hastalık varlığı, hastalık boyunca AKI geliştirme riski ile yüksek oranda ilişkilidir (266). 632 COVID-19 olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, %39,4 (AKI olmayan %18,3, $p<0,001$) oranında artmış mortalite riski ile hastaların %34,2'sinde AKI geliştiği gözlemlenmiş (AKI evre 1 %20,3, AKI evre 2 %8,5, AKI evre 3 %5,4) ve ölüm oranlarının artışının AKI evresi ile ilişkisi ortaya konmuştur (AKI evre 1 %32,8, AKI evre 2 %48,1, AKI evre 3 %50) (267). Aynı çalışmada hastane kalış sürelerinin de AKI varlığı ile uzadığı belirtilmiştir ($p=<0,001$) (267). Altta yatan

patofizyolojik mekanizmalar henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da böbrekte fazla miktarda eksprese edilen ve SARS-CoV-2 için konak hücre reseptörü görevi gören ACE2 aracılığıyla hücre içine giren virüsün yarattığı direkt hücresel hasar, renin-anjiotensin aldesteron sistemi (RAAS) dengesindeki bozulma, viral enfeksiyonun salınımlarını arttırdığı proenflamatuvar sitokinler aracılıklı oksidatif stres ve sonucu oluşan endotel disfonksiyonu ile mikrovasküler zedelenme suçlanmakta, ayrıca spesifik olmayan mekanizmalar arasında hemodinamik değişiklikler, sağ kalp yetmezliği, mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda yüksek PEEP seviyeleri, hipovolemi, nefrotoksik ilaçların uygulanması ve nazokomiyal sepsis sayılmaktadır (268). COVID-19 hastalarında AKI gelişimin engellemek veya gelişen AKI'yı tedavi etmek için kanıtlanmış bir tedavi rejimi yoktur. COVID-19'da renal replasman tedavisi (RRT) ile ilgili olarak, modalite, zamanlama ve dozaj kararı, COVID-19 dışı nedenlerle kullanılan endikasyonlarla benzerdir (268). RAAS aktivasyonu ve SARS-CoV-2 ile ACE2 arasındaki etkileşim, RAAS inhibitörlerinin COVID-19 hastalarında potansiyel tedavi seçeneği olup olamayacağı sorusunu akıllara getirmiştir (269). RAAS inhibitörleri olan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ)/anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımının COVID-19'da hastalık şiddetini, komplikasyon riskini ve mortalite oranlarını nasıl etkilediğine dair literatürde görüş ayrılıkları mevcut olduğundan RAAS blokajı rutin tedavide yerini alamamıştır (270-273).

2.2.7.3. Kardiyak etkilenim

COVID-19, halihazırda kardiyovasküler komorbiditelere sahip hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırırken, virüsün kendisinin yol açtığı akut miyokardiyal hasar da beraberinde ek kardiyak komplikasyonlara yol açarak riski daha da belirgin hale getirmektedir. Özellikle kritik hastalarda kötü prognoz riskini iki kattan daha fazla arttırabilmektedir (233). Miyokardiyal hasarın olası mekanizmaları; kardiyomiyositlere doğrudan hasar, sistemik enflamasyon, miyokardiyal interstisyel fibrozis, interferon aracılı immün yanıt, tip 1 ve tip 2 yardımcı T hücrelerinin neden olduğu aşırı sitokin yanıtı, koroner plak destabilizasyonu ve hipoksi olarak özetlenebilir (274). Yine hastalığın tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin, alfa-interferon ve lopinavir gibi mediyatörlerin ilaç etkileşimleri yoluyla QT aralığında uzama, aritmiler ve artmış ani kardiyak ölüm riski üzerinden kardiyak etkilenime katkısının olabileceği düşünülmektedir (275). Özetle COVID-19'da miyokardiyal hasarın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da

hasta, hastalık ve tedaviye özgü faktörlere bağlı olarak muhtemelen çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Hastalığın kardiyak etkilenim yaratması, alta yatan kardiyovasküler komorbiditelerin olup olmamasından bağımsızdır (276). COVID-19'un sebep olduğu kardiyak komplikasyonlar ise Tablo 9'da olduğu gibidir:

Tablo 9. COVID-19 Ve Kardiyovasküler Sistem Arasındaki İlişki (277).

En sık ortaya çıkan kardiyak komplikasyonlar, koroner okluziv olaylar, aritmik durumlar ve kalp yetersizliği olarak bildirilmiştir (275).

COVID-19 ve atriyal aritmilerin ilişkisini inceleyen bir çalışmanın sonuçları, COVID-19 hastalarında yeni gelişen en sık aritmik durumların atriyal fibrilasyon (n=12/115), atriyal flutter (n=6/115) ve atriyal taşikardi (n=1/115) olduğunu, tüm aritmi saptanan hastaların YBÜ'nde hospitalize edilenler olduğunu tespit etmişlerdir (278). Klinik manifestasyonları incelemeye almış olan Liu ve ark.'nın çalışmasında COVID-19 tanılı 137 hastanın %7,3'ünde başvuru semptomu olarak çarpıntı görülmüştür (87). Enfeksiyonun yarattığı sekonder sinüs taşikardisi dışında, atriyoventriküler (AV) bloklardan sinüs bradikardisine, atriyal fibrilasyon daha sık olmak üzere atriyal taşiaritmilere, ölümcül olabilecek ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) olmak üzere ventriküler aritmilere, hidroksiklorokin ve azitromisinin neden olduğu QT

uzamasına bağlı olarak oluşan *Torsades de pointes*'e (TdP) kadar birçok aritminin tetiklenebildiği söylenebilir (276).

Enflamatuvar miyokarditler, immün ve otoimmün mekanizmalarca tetiklenmekte ve kalp kasının enflamasyonu sonucu miyokardiyal disfonksiyonla sonuçlanmakta olup etiyolojide en sık viral enfeksiyonlar yer almaktadır (279). Miyokardiyal hasara neden olan ilk virüs ailesi elbette ki CoV'ler değildir ancak son iki dekaddaki global pandemi deneyimleri SARS-CoV ve MERS-CoV ile enfekte hastalarda kalp yetersizliği, aritmi, sistolik/diyastolik disfonksiyon ve kardiyak kökenli ani ölümlerin görülebileceğini göstermiştir (280). SARS-CoV-2 için de durum benzerdir ve akut miyokardiyal hasarın prevalansı %5 ila %38 arasında değişmektedir (281). Miyokardiyal hasarı gösteren belirteçler, diğer CoV'lere göre daha somut şekilde ortaya konmuş durumdadır. Özellikle COVID-19 kritik hastalarında miyokardiyal hasar ve enflamasyonun belirteçleri olan yüksek NT-proBNP, yüksek troponin, yüksek CRP gibi faktörler ve ileri yaş, erkek cinsiyet, bilinen hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı varlığı gibi risk faktörleri, yoğun bakım gereksiniminde ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (175, 282).

Nadir de olsa COVID-19 hastalarında perikardiyal efüzyon geliştiğini ortaya koyan çalışmalar da vardır (283, 284). Wu ve ark.'ları BT bulgularını inceledikleri 80 hastanın görüntülemelerinde %5 oranında perikardiyal efüzyona rastladıklarını bildirirken (283), başka bir çalışmada dahil edilen hastaların sadece %1'inde görülmüş, perikardiyal efüzyonun, nadir görülen BT bulguları arasında olduğu söylenmiştir (284). Perikardiyal efüzyon varlığının kötü prognostik prediktör olup olmadığı ile ilgili görüş ayrılıkları vardır ve veriler sınırlıdır ancak, şiddetli enflamasyonun şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu, şiddetli enflamasyonun bir sonucu olarak da perikardiyal efüzyonun varlığının mortaliteyi etkileyebileceğini gösteren çalışmalar da vardır (285).

2.2.7.4. Tromboembolik komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında miyokardiyal enfarktüs, iskemik inme ve venöz tromboembolizm trombotik komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmakta, akciğerler, kalp böbrekler gibi çoklu organ sistemlerinde, otopsi bulgusu olarak görülen mikrotrombüsler, şiddetli COVID-19 vakalarında çoklu organ yetersizliği durumuna neden olarak mortaliteyi olumsuz etkilemektedir (286). COVID-19 hastalarında yüksek D-dimer düzeyleri, yüksek fibrinojen düzeyleri ve yüksek faktör VIII düzeyleri gibi hiperkoagülabilite parametrelerinin, tromboembolik komplikasyonlarla ilişkisi olduğu

ortaya konmuştur (287). Bunun yanında, antifosfolipid antikorları, azalmış protein C, protein S ve antitrombin seviyeleri de görülmekte, koagülasyon anomalilerinin inme, periferik arteryel iskemi ve venöz tromboemboli ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (287). Histopatolojik olarak bakıldığında, altta yatan tetikleyici mekanizmalar olarak makrofaj aktivasyonu ile birlikte, perivasküler T hücre infiltrasyonu, endotelyal hücrelerin doğrudan viral enfeksiyonu, endotelyal ve enflamatuvar hücre ölümü, trombotik mikroanjiopati ve sonrasında artmış anjiogenez suçlanmaktadır (288). Birleşik Devletler'de yapılan bir çalışmada, hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan 229 durumu kritik olmayan hastada, trombotik komplikasyon oranı %2,6 olarak saptanırken, bu oranın hastaneye yatırılarak tedavi alan 170 durumu kritik olan hastada %35,3 olduğu ortaya konmuştur (289). Yine başka bir çalışmada hastanede yatan 400 COVID-19 olgusu geriye dönük olarak incelenmiş, tromboembolik komplikasyonların mortaliteyle doğrudan ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada trombozis riskinin öngördürücüleri, başvuru anındaki d-dimer değerinin >2500 ng/ml olması, eritrosit sedimantasyon hızının >40 mm/h olması, CRP >100 mg/l olması trombosit sayımının >450 $x10^9$/L olması olarak rapor edilmiştir (290).

2.2.7.5. ARDS

COVID-19 hastalığı ile ilgili ilk raporlardan bu yana, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), SARS-CoV ve MERS-CoV için tarif edilene benzer şekilde SARS-CoV-2'nin sebep olduğu ölümlerin çoğunda sorumlu komplikasyon olarak görülmektedir (291). ARDS, pnömoni, sepsis, pankreatit, kan transfüzyonu gibi enfektif veya enfektif olmayan çeşitli klinik durumlarda ortaya çıkabilmektedir. ARDS patogenezi, akciğer geçirgenliğinde artışa ve proteinden zengin pulmoner ödem sıvısının hava boşluklarına sızmasına neden olan alveolo-kapiller membranda enflamatuvar hasarı içerir (291). Yüksek miktarda sitokin yanıtının bir diğer sonucu ise akciğer epitelyal ve endotelyal hücrelerinde apoptozisin indüklenmesidir. Apoptozis ile pulmoner mikrovasküler yatakta hasarlanma ve vasküler kaçak ortaya çıkar. Bunun sonucunda alveoler ödem, hipoksi ve nihayetinde ARDS tablosu oluşur (66,67). Farklı nedenlerle gelişebilen ARDS ve sepsis tablolarının seyrinde glukokortikoidlerin ve antisitokin tedavilerinin yararlı olabileceğine dair kesin bir veri bulunmamakta ve bu ilaçlar rutin tedavide kullanılmamaktadır. ARDS tedavisinde randomize kontrollü çalışmalar ile sağkalımı arttırdığı gösterilen tek uygulama da akciğer koruyucu mekanik ventilasyon olarak gösterilmiştir (292).

2.2.7.6. Sepsis-Septik şok

Sepsis ve septik şokun erken tanınması, COVID-19 hastalarının morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak açısından önem taşımaktadır. Hastalık seyri sırasında gelişen sepsis ve septik şok tanımları, evrensel tanımlamalarla aynıdır. Bu bağlamda COVID-19'a bağlı viral sepsis şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyona eşlik eden organ yetmezliği bulguları (bilinç değişiklikleri, solunum güçlüğü, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, kreatinin artışı, artmış kalp hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, koagülopati bulguları, trombositopeni, asidoz, artmış laktat düzeyi veya hiperbilirübinemi) olmasıdır. Septik şok ise sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon, hipovolemi olmaksızın ortalama arteryel basıncın (MAP) ≥ 65 mmHg olarak tutulabilmesi için vazopressör ihtiyacı ve laktat düzeyi > 2 mmol/l olması olarak tanımlanır (293).

2.2.8. Tedavi

COVID-19 tedavisinde güncel literatür, bazı ajanların tedavi lehine faydası olduğunu göstermiştir ancak hiçbir ajanın birbirine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Hastalıktan koruyucu ajanlar olarak profilaktik kullanımları önerilmemektedir. En önemli profilaksi, bulaş yollarından korunma önlemleridir. Hastalıktan korunma ile ilişkili olarak tüm dünyada aşılama faaliyetleri devam etmektedir. Kritik hastalığa sahip hastalarda komplikasyonların yönetimi ve destek tedavisi ön plandadır.

2.2.8.1. COVID-19 için antiviraller, immünomodülatörler ve diğer yardımcı tedaviler

SARS ve MERS salgınlarından sonra, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için virüs proteaz, polimeraz ve konak hücre proteinlerinin hedef olduğu etkili antiviral ilaçlar geliştirmek için büyük çabalar sarf edilmiş olsa da ortaya çıkan spesifik bir antiviral ajan rejimi yoktur. Pandeminin başından bu yana pek çok ilaç tedavide denenmiştir ve bazıları halen güncel kılavuzlarda ve pratik uygulamalarda yerini korumaya devam etmektedir.

Klorokin (CQ) / Hidroksiklorokin (HCQ):

Klorokin (CQ) ve ilk olarak 1946 yılında CQ'ne bir hidroksil grubu eklenerek sentezlenmiş bir klorokin analoğu olan hidroksiklorokin (HCQ), hem malarya hem de Sistemik Lupus Eritematozis (SLE), Romatoid Artrit (RA) ve Sjögren Sendromu gibi yaygın romatizmal hastalıkların tedavisinde 70 yılı aşkın süredir immünomodülatör olarak kullanılagelmektedir (294). Uzun yıllardır çeşitli endikasyonlarla kullanılıyor olmaları

nedeniyle etki-yan etki profillerinin iyi biliniyor olması, nispeten ucuz olmaları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak bulunabiliyor olmaları, hızlı emilmeleri ve uygulama dozundan sonra kısa sürelerde vücutta terapötik konsantrasyonlara ulaşabilmeleri ve de en önemlisi in vitro olarak hücre membran pH'sını değiştirerek virüs-konak hücre fagolizozomal aktivite yolaklarını bozmak suretiyle SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini engellediğinin gösterilmesi ile COVID-19 tedavisindeki yeri konusunda dikkatleri üzerlerine çekmiş ajanlardır (295). Kısa bir zamanda birçok in vitro çalışma yapılarak HCQ'nin SARS-CoV-2 üzerine etkisinin CQ'e kıyasla daha potent olduğu ortaya konmuştur (294, 295). Pandeminin şartlarının kısa zamanda global olarak kötüleşmesi ve tedavide etkili olabilecek ajanların bir an önce uygulanabilirliğinin gündeme gelmesinin kaçınılmaz sonucu olarak 28 Mart 2020 tarihi ile Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), yeterli sayıda randomize kontrollü çalışmadan elde edilmiş klinik kanıt olmamasına rağmen yalnızca in vitro çalışmaların ışığında CQ/HCQ'nin COVID-19 hastalarında kullanılabileceğini deklare etmiştir (296). CQ/HCQ kullanımının hastalığın seyri, morbidite ve mortalite üzerine etkileri, viral klirens, hastanede kalış süreleri ve advers etkileri üzerine ortaya konan pek çok çalışmanın sonuçlarının birbirinden farklı olması, kısa süre sonra 15 Haziran 2020 tarihi itibariyle FDA'nın, etkilerinin yan etkilerinden daha fazla olmaması, standart bakımla kıyaslandığında sonuçları iyileştirmediği, belirlenen dozlarda antiviral etkinliğinin yeterli olmadığı gerekçeleriyle, yayımlanan çok merkezli randomize klinik çalışmaların sonuçları ışığında, klinik araştırmalar kapsamı dışında CQ/HCQ'nin COVID-19 hastalarında rutin olarak uygulanmasını önermediğini açıklamasıyla sonuçlanmıştır (297-299). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'nin 9 Ekim 2020 tarihli son güncellemesi dahil olmak üzere HCQ, erişkin hasta tedavisinde halen yerini korumaktadır (300). DSÖ ise 17 Aralık 2020'de yayımladığı son güncelleme ile COVID-19 hastalarında rutin HCQ terapisini önermediğini bildirmiştir (301).

Salgının erken dönemlerinde HCQ terapisinin özellikle azitromisin ile kombine kullanımlarında COVID-19 hastalarında viral klirensi hızlandırdığı gösterilirken (302), daha sonraki meta-analizlerin sonuçları, CQ/HCQ verilmesinin hastalarda viral yükü azaltmadığı gibi tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine de etkisiz olduğu ve advers olay insidansını arttırdığı görülmüştür (303). COVID-19 hastalarında standart bakımla HCQ tedavisinin 28 günlük mortalite açısından karşılaştırıldığı önemli bir çalışma RECOVERY çalışmasıdır (304). Çalışmanın sonuçları, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda, HCQ terapisinin 28 günlük mortalitede azalma sağlamadığı, ancak artmış hastanede kalış

sürelerinde ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında artış ile ilişkilendirilmiştir (304). Her iki ajanın da QTc uzaması, hipoglisemi, nöropsikiyatrik etkiler ve retinopati dahil olmak üzere, nadir ve ciddi yan etkilere (<%10) neden olabileceği gösterilmiştir (305). Kardiyak aritmi öyküsü bulunan, uzun QT sendromu olan veya halihazırda QT uzatan ilaç kullanım öyküsü bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalı, hepatik ve renal fonksiyonlar yakın takip edilmelidir (301).

Favipiravir:

Favipiravir, pürin (guanin) analoğu olarak işlev gören antiviral bir ön ilaç olup, aktif ajana dönüştüğünde RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enziminin selektif ve güçlü inhibisyonu ile RNA virüslerinde viral replikasyonu inhibe etmektedir (305). İlk olarak 2014 yılında Japonya'da influenza tedavisinde kullanım için onaylanmış olmakla birlikte, Ebola virüs, Lassa ateşi, Arenavirüs, Bunyavirüs, Filovirüs, Batı Nil virüsü ve sarı humma gibi hayatı tehdit edici viral enfeksiyonları da içeren geniş bir klinik kullanım spektrumuna sahiptir ve bu hastalık gruplarında terapötik faydası gösterilmiştir (306). Salgının hızla global tehdit haline gelmesi ve hızla tedavi arayışı, viral RdRp inhibitörlerinin COVID-19 üzerine etkileri nedir sorusunun konusu olmuşlardır ve bu bağlamda Çin'den bildirilen ilk çalışmaların sonuçları umut verici olarak tanımlanmıştır. Cai ve ark.'ları tarafından doğrulanmış COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada, favipiravir ve lopinavir/ritonavir tedavileri; viral klirens, toraks BT bulgularında gerileme ve yan etki profili açılarından karşılaştırılmış ve favipiravir açısından yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Viral klirens favipiravir grubunda 4 gün iken lopinavir/ritonavir grubunda 11 gün olarak saptanmış ($p<0,001$), yine toraks BT bulgularındaki iyileşme oranları da iki grup arasında favipiravir lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (favipiravir grubunda %91,43 iken, lopinavir/ritonavir grubunda %62,22, $p=0,004$) (307). Yine COVID-19 hastalarında favipiravir kullanımının, standart destek tedavisi ile karşılaştırıldığı meta-analizin sonuçları, viral klirens, oksijen desteği gereksinimi ve yan etki profillerinde anlamlı bir farklılık olmaksızın, standart bakım ile karşılaştırıldığında favipiravir ile tedaviyi takiben önemli bir klinik ve radyolojik iyileşme olduğunu göstermiştir (308). Bu verilere dayanarak, ülkemiz de dahil olmak üzere birçok ülke tedavi protokollerinde ve kılavuzlarında favipiraviri benimsemiştir. İlk olarak pandeminin merkez üssü olan Wuhan'da kullanılmasının ardından, hastalığın Avrupa ülkelerine de yayılım göstermesiyle birlikte önce İtalya'da acil kullanım onayı almış, sonrasında Japonya, Rusya, Ukrayna, Özbekistan, Moldova ve Kazakistan'da tedavi protokollerindeki yerini almıştır.

Suudi Arabistan ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde de kullanım onayı aldıktan sonra sırasıyla ülkemiz, Bangladeş, Mısır ve Hindistan'da da kılavuzlara girmiş bulunmaktadır (309). ABD'de halen tedavi protokollerinde yer almamaktadır (305). Ülkeden ülkeye değişkenlik gösteren kullanımının, yapılan etkinlik çalışmalarının sonuçları arasındaki değişkenlik olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır (306, 310). Chen ve ark.'nın yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, COVID-19 tanısı alan hastalar 2 gruba randomize edilmiş ve bir gruba favipiravir (n=120), diğer gruba arbidol (n=120) tedavisi uygulanarak sonuçlar 7. günün sonundaki iyileşme durumu açısından değerlendirilmiştir. Orta şiddette hastalık seyrine sahip hastalarda klinik iyileşmede farklılık gösterilirken, şiddetli hastalık seyrine sahip hastalarda iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (311).

Her ne kadar klinik etkinliği ile ilgili daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olsa da biyoyararlanımının yüksek (yaklaşık %94) olması, oral yoldan alınabilirliği ve yan etki profilinin güvenli olması avantajları göz önünde bulundurulduğunda, favipiravir COVID-19 tedavisinde dikkate değer bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Oral yoldan uygulanması ve bu nedenle semptomatik ancak hastaneye yatırılacak kadar hasta olmayan hastalarda verilebilmesi, COVID-19 hastalarının çoğunun hafif ila orta şiddette hastalığa sahip olduğu ve evde tedavi edilebildiği göz önünde bulundurulduğunda, potansiyel olarak çok sayıda hastada kullanılabilmesini sağlamaktadır (309). En sık gözlenen yan etkiler; ishal, hiperürisemi, serum transaminaz (ALT, AST, ALP) ve total bilirubin düzeylerinde artış ve nötrofil düzeyinde azalma olarak bildirilirken, QT süresi üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır (312). Gebeler ve emzirenlerde teratojenik olması nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (300).

Remdesivir:

Başlangıçta Ebola virüsünün tedavisi için kullanımı gündeme gelmiş olan remdesivir, favipiravirde olduğu gibi nükleotid (adenozin) analoğu olarak görev yaparak RdRp enzim inhibisyonu yoluyla antiviral etkinlik gösterir. SARS-CoV-2 dahil olmak üzere birçok virüse karşı in vitro ve in vivo antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterildiğinden COVID-19 hastalarında kullanımını öneren birçok kılavuz önderliğinde birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır (313).

1062 hastanın dahil edildiği çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, hastalar remdesivir tedavisi alan grup ve plasebo alan grup olarak iki gruba randomize edilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. 15. günün sonunda ve 29. günün sonunda tüm nedenlere bağlı mortaliteler değerlendirildiğinde 15. günde remdesivir grubunda %6,7

iken, plasebo grubunda %11,9, 29. günün sonunda ise yine remdesivir grubu lehine (%11,4 ile remdesivir grubu, %15,2 ile plasebo grubu) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, hospitalizasyon süreleri, iyileşmeye kadar geçen süreleri, yan etkiler açısından da remdesivir grubunda sonuçların daha iyi olduğu gözlenmiştir (314).

Üzerinde çok konuşulan ve FDA onayı almış olan remdesivirin etkinlik analizlerinin yapıldığı meta-analizler, 28 günlük mortalite, ciddi advers olaylar, mekanik ventilasyonda kalma süreleri, hastane yatış süreleri, klinik iyileşme süreleri ve viral klirens gibi sonlanım noktalarına remdesivirin minimal olumlu etki gösterdiğini veya hiç etkinliğinin olmadığını tespit etmiştir. Bu sebeple DSÖ, standart bakım ve destek tedavilerine ek olarak rutin remdesivir kullanımını önermemekte, seçilmiş hastalarda şiddetli kliniğe sahip kritik COVID-19 vakalarında intravenöz (iv) olarak ve yatarak önermektedir (315). Yine Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) COVID-19 Tedavi Kılavuzu'nda ciddi hastalığa sahip yatan COVID-19 hastalarında, herhangi bir antiviral tedavi almamasına karşı remdesivir terapisinin üstün olduğunu bu nedenle ciddi hastalık olarak tanımlanan; oda havasında oksijen saturasyonu ≤ %94 olan ve/veya oksijen desteği, mekanik ventilasyon ya da ECMO ihtiyacı olan kriterlere sahip ağır hasta grubunda kullanımına onay verildiği bildirilmiştir (316). Yaygın olarak kullanımı önerilmekte olan dozu 200 mg iv yükleme dozu takiben 5-10 gün süre ile 100 mg/gün iv şeklindedir. Sadece iv olarak kullanılabiliyor olması, kullanımını sınırlar. Karaciğer fonksiyon bozukluğu (AST değerinin normalin 5 katından yüksek olması) ve böbrek fonksiyon bozukluğu (glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nın altında olan hastalar) olanlarda kullanımının kontrendike olduğu bildirilmiştir (315).

Lopinavir/ritonavir:

Lopinavir ve ritonavir, günümüzde HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleridir (317). CoV'un poliproteinlerinin işlenmesinde proteinaz enziminin öneminin anlaşılmasıyla, son iki dekadda SARS ve MERS üzerine in vivo ve in vitro çalışmalarda etkinliği gösterilmiş, SARS-CoV-2'ye karşı antiviral ajan olarak kullanılabilecekleri gündeme gelmiştir (318). Proteinaz inhibisyonunu gerçekleştiren esas ajan lopinavir olarak gösterilmiş olsa da sitokrom P-450 3A (CYP3A) inhibisyonu üzerinden lopinavirin serum konsantrasyonlarını artırarak sinerjistik etki oluşturması sebebiyle ritonavir ile kombine kullanılmaktadır (318). 199 COVID-19 hastasının dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada, 99 hasta lopinavir/ritonavir alan tedavi grubuna, 100 hasta standart destek tedavisinin uygulandığı gruba randomize edilmiş ve

sonuçlar karşılaştırılmıştır. 28 günlük mortaliteler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, lopinavir/ritonavir alan tedavi grubunda gastrointestinal advers olayların daha sık geliştiği gözlemlenmiştir (319). Çin'de yapılmış başka bir çalışma, 7 gün boyunca lopinavir/ritonavir terapisi alan ve herhangi bir antiviral tedavi almayan iki grubu karşılaştırmıştır. Semptomların azalması ve viral klirens açısından bakıldığında, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (χ^2=2,37, p=0,31 ve χ^2=0.46 p=0,79) (320). Yapılan çalışmalar sonucu bu tedavinin SARS-CoV-2 yönetiminde yeri olup olmadığı tartışmalıdır. Lopinavir/ritonavir kombinasyonunun azalmış mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı, klinik iyileşme süresi ve viral klirens gibi hasta açısından önemli sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt eksikliği olması nedeniyle DSÖ rutin olarak COVID-19 tedavisinde bu ajanları önermemektedir (301).

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'nin önerisi doğrultusunda tanısı doğrulanmış gebelerde HCQ terapisine alternatif olarak 10-14 gün süreyle lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg tablet 2x2 tablet/gün pozolojisi ile verilebilmektedir. Ayrıca 14 günden büyük pediatrik olgularda klinik kötüleşmenin gerçekleştiği durumlarda veya alternatif olarak kılavuz dahilinde endikedir (321).

Ribavirin:

Önceleri hepatit C virüsü (HCV) ve solunum sinsityal virüs (RSV) tedavisinde kullanılmış olan bir diğer guanin nükleotid analoğu olan ribavirinin, SARS ve MERS salgınlarında da tedavi seçeneği olduğunun bilinmesiyle, COVID-19 hastalarında da kullanımı gündeme gelmiş, yan etkilerini en aza indirgemek amacıyla interferon ile kombine kullanımları söz konusu olmuştur (322). Tong ve ark.'nın 115 COVID-19 olgusunu dahil ederek ribavirin tedavisi alan ve almayan grup arasında viral klirens ve mortalite oranları karşılaştırılmış, her iki sonuç için de gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı rapor edilmiştir (323).

Tocilizumab:

Anti-enflamatuvar bir ajan olan ve etkisini IL-6 blokajı üzerinden gösteren tocilizumab, proenflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı sonucu tetiklenen sitokin fırtınasına engel olabileceği gerekçesiyle COVID-19'da kullanımı gündeme gelmiştir (324). Xu ve ark., kritik hastalığa sahip COVID-19 hastalarında tocilizumab tedavisinin oksijen ihtiyacında azalma, BT bulgularında düzelme, lenfositopeni ve CRP yüksekliğini düzeltme, semptomların iyileşme sürelerini kısaltma gibi sonuçları iyileştirdiğine vurgu

yapmışlar ve tocilizumab tedavisinin etkili bir terapi olduğu sonucuna varmışlardır (325). Ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'nin önerisiyle kritik hastalık geçirmekte olan veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) geliştirenlerde verilmektedir (292).

İnterferon-β-1a:

Henüz rutin olarak kullanımını öneren randomize kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte, bazı yayımlanmamış araştırmaların verileri, in-vitro olarak kullanımlarında SARS-CoV-2 inhibisyonu yanıtı alındığını göstermiştir. Daha çok ribavirin veya lopinavir/ritonavir olmak üzere antiviral terapilerle kombine edildiği çalışmalar vardır. DSÖ, şu an için deneysel araştırmalar dışında rutin kullanımını önermemektedir (118).

Konvelesan Plazma terapisi:

Konvelesan plazma (CP) ile tedavi yöntemi bir enfeksiyon etkeni ile enfekte olup iyileşen hastaların o etkene karşı oluşturduğu antikorların aferez ile alınması ve enfekte hastaya verilmesi ile pasif bağışıklık elde etmek işlemidir (326). Dünyada 20. yüzyılın başlarından beri İspanyol gribi, batı Nil virüsü, SARS ve Ebola gibi enfeksiyonların tedavisinde kullanıldığı çalışmalar vardır (145). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Mart 2020'de geçmişteki influenza, SARS ve MERS salgınlarında immün plazma kullanıldığını ve COVID-19 seçilmiş hasta gruplarında hem acil tedavi amaçlı hem deneysel olarak kullanılabileceğinin vurgulayan bir tavsiye metni yayınlamıştır (327). Günümüzde hala araştırmalar devam etmekle beraber SARS-CoV-2 ile yapılan çalışmalarda da viral yükü azalttığı ve klinik iyileştirmeyi arttırdığı ortaya çıkmıştır (147). Klinik kullanıma uygun koşulların sağlandığı hasta grubunun kimler olacağı T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Konvelesan Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi'nde aşağıdaki gibi belirtilmiştir (328):

COVID-19 kesin tanısı alan hastalarda semptomların başlamasından itibaren ilk 7 gün içerisinde olan hastalar ve aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı;

- ✓ 60 yaş üzeri olmak
- ✓ 18-60 yaş arası olmak ve ciddi komorbidite varlığı
- ✓ 18-60 yaş arası olmak ve immünsupresyon varlığı (ilaç kullanımı/immünsupresyon yapan hastalık varlığı)
- ✓ Pnömoni yokluğu
- ✓ Henüz YBÜ ihtiyacı gelişmemiş olmak

- ✓ IgA eksikliğini dışlamış olmak.

Sitokin fırtınası varlığını düşündüren bulgular başladıysa, konvelesan plazma terapisi önerilmemektedir (328).

T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi Erişkin Hasta Tedavisi Rehberinin 9 Ekim 2020 güncellemesine göre ülkemizde COVID-19 tedavi karar algoritmaları şu şekildedir (Tablo 10-13):

Tablo 10. Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (300).

Asemptomatik vaka			
Tedavi	İlaç adı	Günlük doz	Tedavi süresi
Ayaktan	Hidroksiklorokin 200 mg tablet	2x200 mg tablet	5 gün
	VE / VEYA		
	Favipiravir 200 mg tablet	2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame	5 gün

Tablo 11. Komplike Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (300).

A: **Komplike olmamış hastalık (pnömoni yok)**			
Kriterler	Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24, oda havasında SpO2 >%93) VE Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar		
Tedavi	İlaç adı	Günlük doz	Tedavi süresi
Ayaktan	Hidroksiklorokin 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
	VE/VEYA		
	Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
Yatarak	Hidroksiklorokin 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
	VE/VEYA		
	Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

Tablo 12. Hafif-Orta Pnömonisi Olan Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (300).

	B: **Hafif-orta seyirli pnömoni**		
Kriterler	Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi >%90 üzerinde olan VE Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar		
Aşağıdakiler varlığında yatış endikasyonu yoktur: ▪ Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/µl veya CRP >10 x Normal değerin üst sınırı veya ferritin >500 ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb.) bulunmayan VE ▪ Solunum sayısı <24/dk olan, oda havasında SpO2 düzeyi >%93 olan hastalar VE ▪ Akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayanlar			
Tedavi	İlaç adı	Günlük doz	Tedavi süresi
Ayaktan	Hidroksiklorokin 200 mg tablet VE/VEYA Favipiravir 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame	5 gün 5 gün
Yatarak	Hidroksiklorokin 200 mg tablet VE/VEYA Favipiravir 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame	5-10 gün 5-10 gün

Tablo 13. Ağır Pnömonili Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri (300).

C: **Ağır pnömoni** **(Bu gruptaki olgular mutlaka yatarak tedavi edilir)**			
Kriterler	Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (≥30/dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi ≤ %90 altında olan VE Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar		
YBÜ yatış endikasyonları ▪ Dispne ve solunum distresi olan ▪ Solunum sayısı ≥30/dk ▪ PaO2/FiO2 <300 olan ▪ Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren ▪ 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 <%90 veya PaO2 <70 mmHg olan ▪ Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg ve olağan SKB'dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı <5 mmHg, taşikardi >100/ dk) ▪ Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsupresyonu olan hastalar ▪ Troponin yüksekliği ve aritmi ▪ Laktat >2 mmol ▪ Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmaratus gibi cilt bozukluklarının varlığı			
Tedavi	İlaç adı	Günlük doz	Tedavi süresi
Yatarak	Hidroksiklorokin 200 mg tablet VE/VEYA	2x200 mg tablet, oral	5-10 gün
	Favipiravir 200 mg tablet	2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame	5-10 gün

2.2.8.2. Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi

Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği'nin (ACCP) Eylül 2020'de yayımladıkları COVID-19 hastalarında venöz tromboembolinin (VTE) önlenmesi, tanısı ve tedavisine ilişkin kılavuzda, belirgin kontrendikasyon olmaması durumunda, hastanede yatan hastalarda veya kritik hastalığa sahip hastalarda rutin antikoagülasyon profilaksisi önerilmektedir. Antikoagülasyon profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuks tercih edilmeli, unfraksiyone heparin (UFH), direkt oral antikoagülan (DOAC) veya antiplatelet ajanların profilakside kullanımı tercih edilmemelidir. Eğer kanıtlanmış VTE var ise, profilaksi değil kilo bağımlı tedavi dozlarına geçilmeli, DMAH altında rekürren VTE söz konusu ise tedavi dozu %25-30 artırılmalıdır. DOAC/OAC kullanımı sırasında VTE rekürrensi gösteren COVID-19 hastalarının antikoagülasyonu, DMAH'la değiştirilmelidir. (329).

COVID-19 nedeniyle hastanede yatmış olan veya kritik hastalığa sahip bireylerde, taburculuk sonrası da VTE riskinin devam ettiği gösterildiğinden, bu hastalara uzamış tromboprofilaksi uygulanıp uygulanmayacağı tartışma konusu olmuştur. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH), DMAH veya bir DOAC ile taburculuk sonrası tromboprofilaksiyi yüksek riskli hasta grubunda (>65 yaş, kritik komorbidite varlığı, malignensi, eski VTE öyküsü, trombofili, immobilite, d-dimer değerinin normalin 2 katından daha yüksek olması) 14-30 gün boyunca önermekte iken, ACCP taburculuk sonrası rutin uzamış tromboprofilaksiyi önermemektedir (329, 330). Yine her iki kılavuz da hospitalizasyon ihtiyacı olmayan hasta grubunda rutin tromboprofilaksi önerisinde bulunmamaktadır (329, 330). DSÖ'nün önerileri de mevcut kılavuzlarla paraleldir (331).

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde de dünya literatürü ve kılavuzlarıyla paralel şekilde, hastanede yatan tüm hastalara aktif kanama/trombositopeni yok ise rutin tromboprofilaksi önerilmektedir. Seçilecek ajan önerileri DSÖ, ACCP ve ISTH önerileriyle paraleldir ve koagülopati etkin yönetimi için öncelikle hastalarda koagülopatinin varlığının araştırılması tavsiye edilmektedir. Düşük riskli hasta grubunda tromboprofilaksi tedavi süreleri 14-30 gün olarak belirlenmişken, D-dimer değerlerinin 2 kat ve üzerinde seyrediyor olması durumunda antikoagülan profilaksisinin >45 güne uzatılması önerilmektedir. ISTH ile benzer şekilde hastaneden taburculukta VTE riski yüksek hastalara uzamış tromboprofilaksi önerilmektedir (292).

2.2.8.3. Glukokortikoidler

Pandeminin başından bu yana COVID-19 hastalarında glukokortikoid tedavisinin yeri tartışma konusu olmuş, kılavuzların bazıları kullanımının karşısında durmakta iken, bazı yayınlar ve kılavuzlar kullanımını önermişlerdir (332, 333). COVID-19 olan kritik hastalar, muhtemelen düzensiz bir bağışıklık tepkisine bağlı olarak yüksek ölüm oranına sahiptir ve kortikosteroidler bu uygunsuz yanıtı hafifleterek mortalite oranlarının düşürülmesine katkıda bulunabilirler; ancak kullanımı, zamanlaması ve dozu ile ilgili hala bazı endişeler vardır (334). Erken dönemlerde glukokortikoidlerden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak zorunlu durumlarda dirençli şok ve ARDS geliştiğinde Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (ESICM) kılavuzunda belirtildiği şekilde kullanımı önerilmekteydi (118). Yapılan meta-analizler, kısa ve uzun dönem mortaliteler ve majör advers olaylar açısından kortikosteroid tedavisinin üstünlüğünü gösterememiş ancak septik şoktaki hastalarda YBÜ kalış ve şok sürelerini kısalttığını göstermişlerdir. Bu nedenle rutin uygulama önerilmemekte, refrakter şok ve septik şok varlığında düşük kanıt düzeyi ile düşük dozlarda kortikosteroid tedavisi önerilmekte (200 mg/gün hidrokortizon, iv), mekanik ventilatör ihtiyacı olan solunum yetmezliği tablosundaki COVID-19 hastalarında ARDS eşliği yok ise yine rutin uygulama önerilmemekteydi (118).

İngiltere'den yayımlanan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, deksametazonun COVID-19 hastalarında 28 günlük mortaliteye etkisi değerlendirilmiş, oksijen veya mekanik ventilasyona ihtiyacı olan COVID-19 pnömonili hastalarda 28 günlük mortaliteyi anlamlı oranda azalttığı gösterilirken, solunum desteği ihtiyacı olmayan hasta grubunda deksametazon tedavisinin herhangi bir katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır (304).

Dünyanın birçok yerindeki klinik uygulamaların birbiri ile çelişmesinin sebebi ise yeterli sayıda kanıta dayalı bilgi olmamasıdır. Bugün için randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoid tedaviler sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla rehberlere girmiştir (315, 316). Erken kullanımının gecikmiş kullanıma göre sağkalım ve komplikasyonlar üzerinde etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (334).

DSÖ, şiddetli ve kritik hastalığa sahip COVID-19 vakalarında, deksametazon tedavisinin 28 günlük mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane kalış sürelerini belirgin olarak azalttığı gerekçeleriyle rutin glukokortikoid tedavisini önermektedir. Önerilen doz 6 mg/gün deksametazondur. Eşdeğerleri 150 mg hidrokortizon, 8 saatte bir

50 mg; 40 mg prednizon günde bir; 32 mg metilprednizolon , 6 saatte bir 8 mg veya 12 saatte bir 16 mg şeklindedir (315).

2.2.8.4. Aşılar

Aşılar, her yıl dünya genelinde milyonlarca hayat kurtarmakta, bunu hedef aldıkları viral veya bakteriyel patojenleri tanıyıp onlarla savaşmak için vücudun doğal savunmasını yani immün yanıtı eğiterek ve hazırlayarak yapmaktadırlar. Aşılama ile etken patojene karşı önceden oluşması sağlanmış humoral immün yanıt ile, aşı sonrası hastalık yapıcı etken maruziyeti söz konusu olur ise, antikor yanıtı hızlıca aktive olarak hastalık önlenir.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19, global olarak iki milyondan fazla ölüme neden olmuş, uluslararası alanda büyük ekonomik ve sosyal problemlerin oluşmasıyla sonuçlanmıştır. Gelişmesi muhtemel daha fazla morbidite ve mortaliteyi önlemek için etkili bir aşının geliştirilmesi gerekliliği tartışılmazdır.

18 Şubat 2021 itibariyle, dünyada yedi farklı aşı piyasaya sürülmüştür. Aynı zamanda, 60'tan fazlası klinik geliştirme aşamasında olan 200'den fazla ek aşı adayının çalışmaları devam etmektedir. Aşılar, COVID-19 ile mücadelede kritik rolü olan yeni araçlardır ve bu kadar çok aşının başarılı olduğunu ve geliştirilmeye başladığını görmek son derece cesaret vericidir. Olabildiğince hızlı çalışarak, dünyanın dört bir yanından araştırmacılar, pandemiyi sona erdirecek testler, tedaviler ve aşılar getirmek için yenilikler yapmaktadırlar. Güvenli ve etkili aşılar pandemi yönetiminde kritik bir role sahip olmakla birlikte, aşıların enfeksiyon ve bulaşmaya karşı ne ölçüde koruyabileceği henüz netlik kazanana kadar öngörülebilir gelecekte maskeler takmaya, sosyal mesafeye dikkat etmeye ve kalabalıklardan kaçınmaya devam edilecek gibi gözükmektedir (335).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

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 COVID-19 şüpheli olarak değerlendirilerek dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalarda yürütülecek araştırmanın hastane tabanlı tek merkezli bir çalışma olarak, retrospektif ve kesitsel olması planlandı.

3.2. 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/ sayı 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 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.

3.3. Araştırma Evren ve Örneklemi

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. 591 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra kalan 1277 hasta, araştırmamızın örneklem grubunu oluşturdu.

3.4. Araştırma Planı

Verilerin standart bir şekilde toplanabilmesi amacıyla, hazırlanan veri toplama formu kullanıldı (EK 1). Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Proje no: KA20/221) (EK 2). Çalışmaya başlanmadan önce, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Hakkında Bilimsel Araştırma Çalışmaları Başvurusu onayı alındı (EK 3). Araştırmaya alınacak hastalar Hastane İçi Bilgi Yönetim Sistemi'nden ardışık olarak belirlendi. Çalışma formlarına, acilde kaydı tutulan dosya notları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendikten sonra hastaların sosyodemografik verileri, vital bulguları (sistolik kan basıncı, dakika solunum sayısı, pulse oksimetre ile ölçümü yapılan saturasyon değerleri, ateş ve dakika nabız ölçümleri), Glasgow Koma

Skalası (GKS) kullanılarak belirlenen bilinç durumları, hastaların geliş anındaki başvuru yakınması, bilinen ek hastalıkları, sigara kullanım durumları, şüpheli temas/maruziyet öykülerinin olup olmadığı, semptomların başlangıcından başvuru anına kadar geçen süreleri, çalışılan laboratuvar tetkiklerinden elde edilen değerler, toraksa yönelik yapılan Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulguları, RT-PCR sürüntü örneği neticeleri, hastane yatışı gerçekleştiyse hospitalizasyon süreleri, tedavi modaliteleri bilgileri, morbidite ve mortaliteleri belirlenerek kaydedildi. Süreler gün formatında kaydedildi ve 30 günlük mortalite durumu kayıt altına alındı.

Hastalar son tanılarına göre; son tanısı COVID-19 olanlar, COVID-19 dışı herhangi bir tanı almış olanlar ve semptomları neticesinde COVID-19 ön tanısı/ayırıcı tanısı ile değerlendirilmiş olup bir tanı almayanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Hastalar gruplara kategorize edilirken, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Kesin Tanı Algoritması uygulandı (2). Örneklem grubunun tümü yaş aralıklarına göre 18-44, 45-64 ve ≥65 olmak üzere yine 3 gruba kategorize edildi. Aldıkları tedaviler açısından hastaların verileri; antiviral, hidroksiklorokin, antikoagülan, antibiyotik ve kortikosteroid alıp almadıkları yönünde incelendi. Hiçbir tedavi almayanlar da veri toplama formuna kaydedildi. Solunum desteği ihtiyacı açısından hastalar basit düşük akımlı oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyon ve yüksek akımlı oksijen tedavisi alıp almamalarına göre incelendi ve aldı/almadı formatında kayıtları tutuldu.

Tüm hastalara ait bilgiler tamamıyla toplandıktan sonra istatistiksel analizlerinin yapılabilmesi için elde edilen verilerin SPSS Statistics Version 25.0 yazılımı ile elektronik formatta kaydı gerçekleştirildi.

3.5. Hastaların Değerlendirilmesi

3.5.1. Dahil edilme kriterleri

- Acil servise başvuru anında COVID-19 ön tanısı ile değerlendirmeye alınan hastalar
- 18 yaş ve üzerinde olan hastalar

3.5.2. Araştırmadan dışlama kriterleri

- 18 yaş altında olan hastalar

- Herhangi bir nedenle hastane bilgi yönetim sisteminde verilerine ulaşılamayan hastalar

3.6. Teknik

Toraks BT görüntülemesi yapılan hastalarda cihaz aracılıklı olası bulaş riskini en aza indirgemek 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.

COVID-19 olası vaka tanımına uyan hastalarda solunum yolu numunelerinin SARS-CoV-2 açısından değerlendirilmesi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından belirlenmiş olan illerde hizmet veren laboratuvarlarda yapılmakta, araştırmamızın gerçekleştiği kurumumuz da pandeminin başından bu yana "Başkent Ankara Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji-PCR" adıyla COVID-19 Yetkilendirilmiş Tanı Laboratuvarları arasında yer almaktadır (337). Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nin münferit laboratuvarının mevcudiyeti, COVID-19'un klinik özelliklerini ve epidemiyolojik kriterlerini taşıyan şüpheli hastalarda tanı için altın standart yöntem olan RT-PCR sürüntü örneklerinin olası vakadan alınması ile test sonucuna ulaşılması arasında geçen zamanı kısaltarak erken ve hızlı çalışılıyor olmasına imkân tanıması ve materyal transportu sırasındaki sorunları azaltması bağlamında avantaj olarak görülmektedir.

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 °C ise düşük, 36-37,6 °C ise normal, >37,6 °C ise yüksek olarak; doğrulama için yapılan timpanik ateş ölçümü <36,5 ise düşük, 36,5-37,8 °C ise normal, >37,8 °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. Çalışılan laboratuvar tetkiklerinden elde edilen değerler, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda sonuçların analizi için kullanılan cihazların referans değerleri baz alınarak normal veya anormal olarak kaydedildi. RT-PCR sürüntü örneklerinin analizi için Rotor-Gene Q marka RT-PCR cihazı kullanılarak sürüntü numunelerin sonuçlarının yaklaşık 80-90 dk ile elde edilmesi sağlandı.

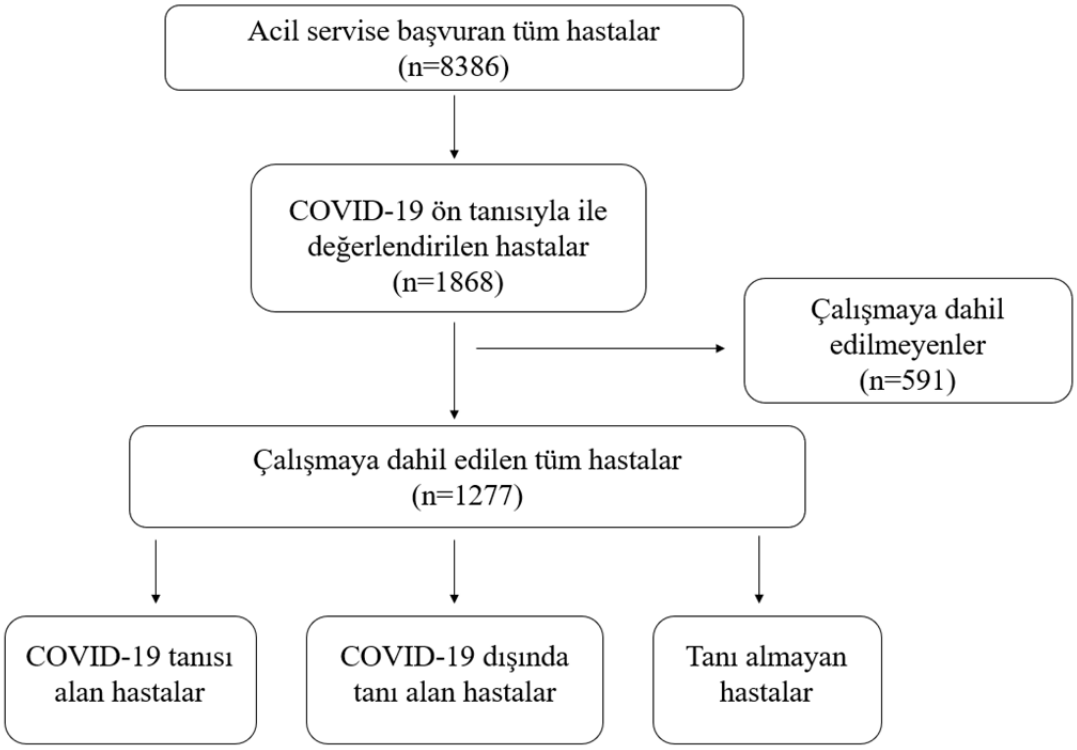
3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile incelenmiş ve sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygun olmaması nedeniyle tanımlayıcı istatistik olarak medyan(minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Sayısal değişkenlerin dağılımları arasında istatistiksel açıdan farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile incelenmiştir. Sayısal ölçümler arasında ilişki olup olmadığının incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısının önemlilik testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık durumunun test edilmesinde test varsayımları

sağlandığında Pearson Ki-Kare Testi, sağlanmadığında Fisher Exact testi sonuçları elde edilmiştir. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiş ve istatistiksel değerlendirmeler için SPSS v25.0 paket programı kullanılmıştır.

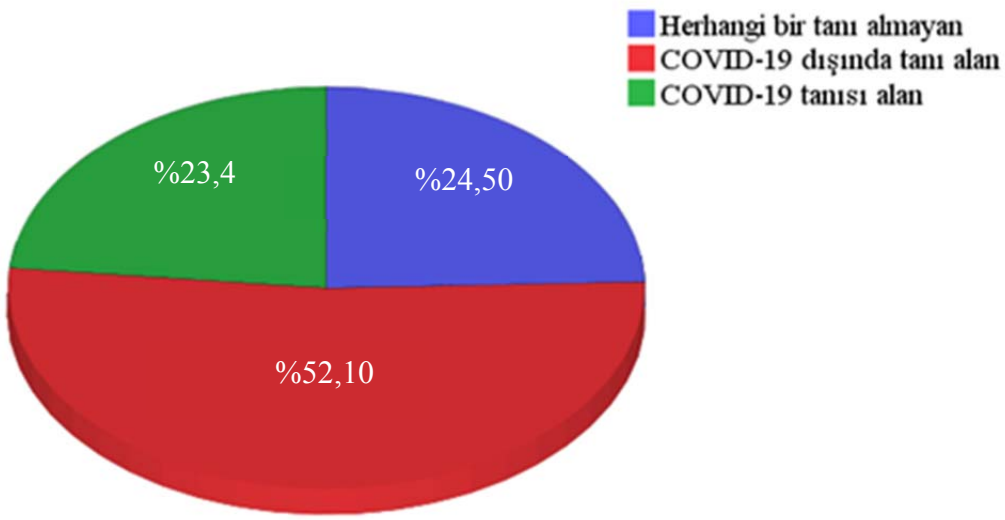
4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 11 Mart 2020 ile 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında toplam 8386 hasta başvurmuş olup, bu hastalardan 1868'i ilgili acil servis hekimleri tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi Olası Vaka Tanımları baz alınarak COVID-19 ön tanısı ile değerlendirmeye alındı. COVID-19 ön tanısıyla acil serviste değerlendirilen hastaların verileri, geriye dönük olarak incelenerek verilerine ulaşılamayan/verileri eksik bulunan 591 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 1277 hasta dahil edilmiş olup, olgular son tanılarına göre son tanısı COVID-19 olanlar, son tanı olarak COVID-19 dışında tanı alanlar ve tanı almayanlar olarak 3 gruba ayrıldı (Şekil 9).



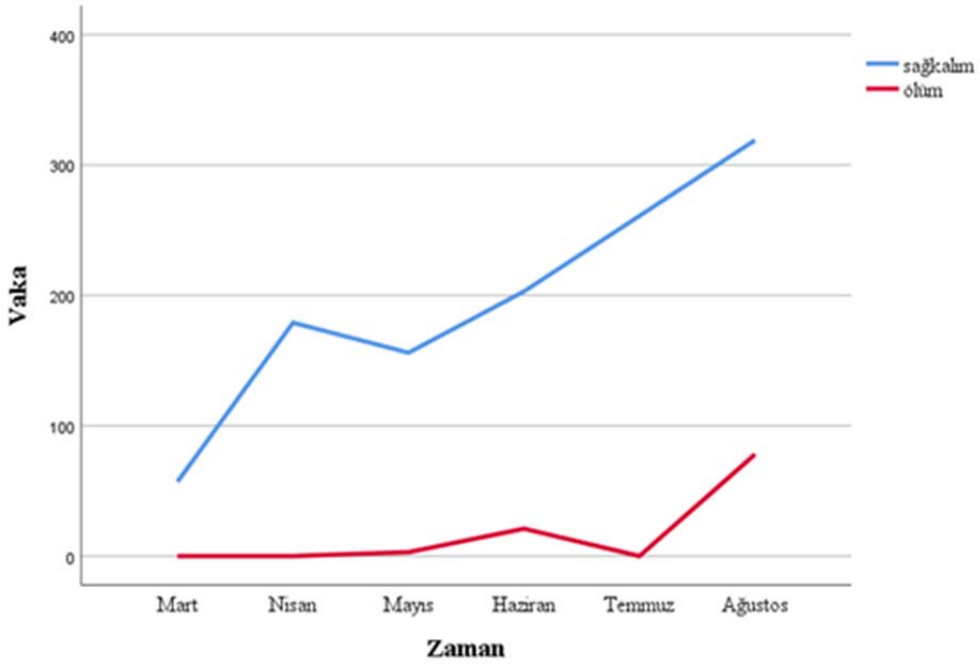
Şekil 9. Çalışmanın akış diyagramı (flowchart)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların son tanılarına göre dağılım grafiği Şekil 10'da verilmiştir. Örneklem grubunun %23,4'ünün doğrulanmış COVID-19 vakası olduğu, %52,1'inin COVID-19 dışında bir tanı aldığı ve %24,5'inin herhangi bir tanı almadığı görüldü.



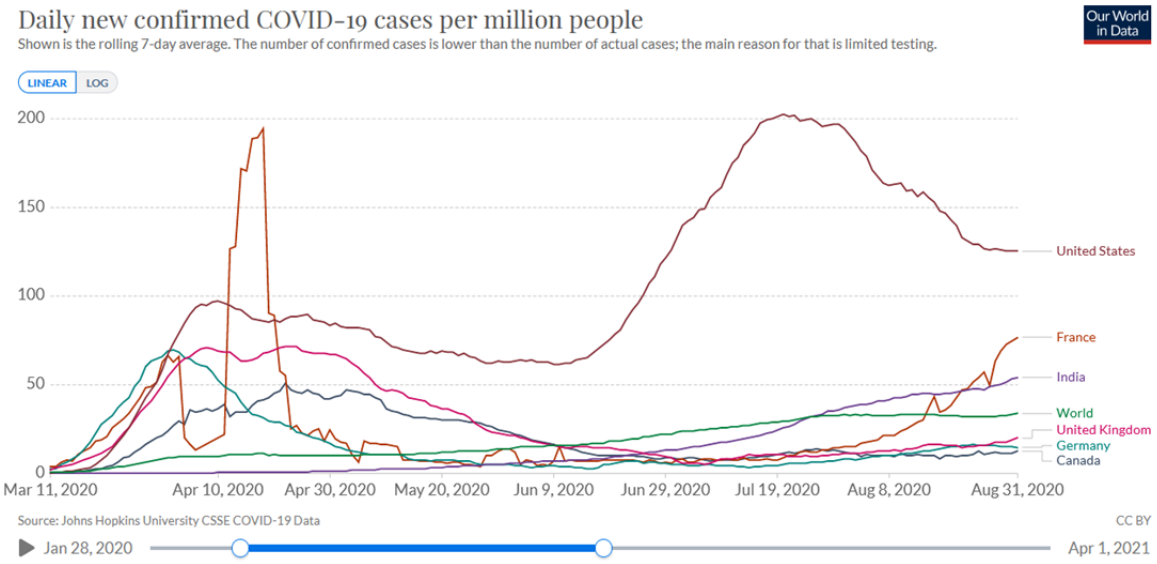
Şekil 10. Son Tanılarına Göre Örneklem Grubunun Dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda COVID-19 tanısı alan hasta grubu için vaka-zaman eğrisi Şekil 11'deki gibidir:

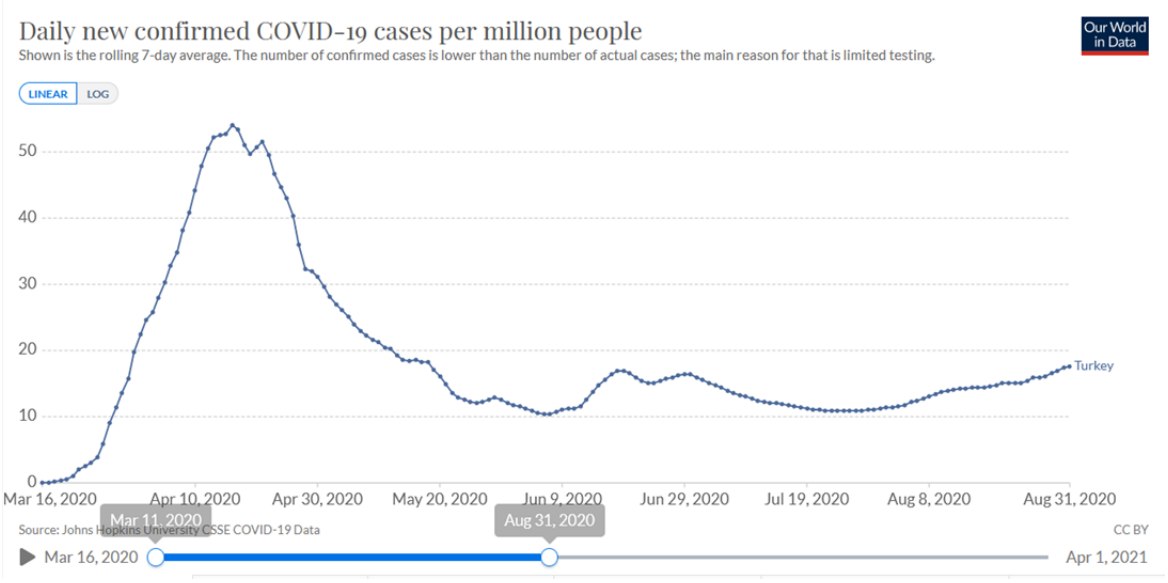


Şekil 11. COVID-19 Tanısı Alan Hastaların Sağkalım Ve Ölüm Dağılımını İçeren Vaka-Zaman Eğrisi

COVID-19 tanısı alan hastaların %35,2'sinin temmuz ayında, %55,1'inin ise ağustos ayında başvurduğu tespit edildi. Örneklemimizdeki COVID-19 tanısı alan hastaların dünyadaki pandemi pik dönemleriyle paralel olarak kümülasyon gösterdiği, ancak ülkemizde ikinci dalganın, çalışmamızdakinden daha geç başladığı görülmüştür. DSÖ verilerine göre ülkemiz ve dünyada, çalışmamızın hasta grubunun dahil edildiği tarihler arasındaki vaka-zaman eğrileri Şekil 12 ve 13'te gösterilmiştir.



Şekil 12. 11 Mart 2020-31 Ağustos 2020 Tarihleri Arasındaki Global Vaka-Zaman Eğrileri (338).



Şekil 13. 11 Mart 2020-31 Ağustos 2020 Tarihleri Arasındaki Türkiye Vaka-Zaman Eğrisi (338).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanımlayıcı özelliklerinin bazılarının dağılımı Tablo 14-16'da görülmektedir. Toplam 1277 hastanın %48,7'si erkek (n=622), %51,3'ü kadın (n=655) iken, COVID-19 tanısı alan grupta erkek cinsiyet yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (COVID-19 tanılı hastaların %56,9'u erkek, %43,1 kadındı; p=0,004). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 18-99 arasında değişmekte olup tüm hastalarda ortalama yaş 53,89±21,351 idi. COVID-19 tanısı alan grubun yaş ortalamasının 54,32±20,177 ile tüm örneklem grubundaki yaş ortalamasına benzer olduğu görüldü. Tüm hastalarda erkeklerde ortalama yaş 53,69±20,536 iken, kadınlarda 54,07±22,11 idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar COVID-19 şüpheli temas öyküleri açısından incelendiğinde, tüm hastaların %16,2'sinin (n=207) şüpheli temas öyküsü vardı. COVID-19 hastalarında temas öyküsü, non-COVID-19 grubuna göre beklenen şekilde anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla %28,5'a %9,6; p<0,001).

Tablo 14. Tüm Hastalarda Cinsiyet, Sigara ve COVID-19 Şüpheli Temas Öyküsü Durumu

		TÜM HASTALAR n (%)
Cinsiyet	Kadın	655 (51,3)
	Erkek	622 (48,7)
	toplam	1277 (100)
Sigara kullanımı	Aktif	287 (22,5)
	Bırakmış	151 (11,8)
	Yok	839 (65,7)
	toplam	1277 (100)
COVID-19 temas öyküsü	Var	207 (16,2)
	Yok	1069 (83,8)
	toplam	1277 (100)

Tablo 15. Hastaların Son Tanılarına Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		SON TANI			
		Yok n (%)	**non-COVID-19 n (%)**	**COVID-19 n (%)**	***p***
Cinsiyet	Kadın	168 (54,4)	354 (53,9)	127 (43,1)	***0,004****
	Erkek	141 (45,6)	303 (46,1)	168 (56,9)	
COVID temas	Var	60 (19,4)	63 (9,6)	84 (28,5)	***<0,001****

	Yok	249 (80,6)	593 (90,4)	211 (71,5)

[a]: *Pearson Chi-Square Test* **p:<0,05*

Tablo 16. Hastaların Son Tanı ve Cinsiyet Dağılımına Göre Ortalama Yaş Değerleri

			YAŞ
		n	**Ort.±Ss.**
Son Tanı	Non-COVID-19	657	57,32±21,699
	COVID-19	295	54,32±20,177
Cinsiyet	Kadın	655	54,07±22,111
	Erkek	622	53,69±20,536
Tüm hastalar		1277	53,89±21,351

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma

Hastalar yaş gruplarına göre 3 gruba kategorize edildiklerinde, tüm hastaların %39'u 18-44, %25'i 45-64 ve %36'sı 65 yaş ve üzeri grupta yer almakta idi. 65 yaş ve üzeri grubun %53,6'sını kadınlar, %46,4'ünü erkekler oluşturmasına rağmen, yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımı analizinde erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü (p=0,244) (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm Hastalarda Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

		CİNSİYET			
		Kadın n (%)	**Erkek n (%)**	Toplam n (%)	***p***
Yaş Grubu	18-44	254 (51,6)	238 (48,4)	492 (100)	
	45-64	154 (47,5)	170 (52,5)	324 (100)	[a]*0,244*
	≥65	247 (53,6)	214 (46,4)	461 (100)	
Toplam n (%)		655 (51,3)	622 (48,7)	1277 (100)	

[a]: *Pearson Chi-Square Test*

Çalışmaya dahil edilen hastalar, Tablo 18'de görüldüğü üzere, sigara kullanım öykülerine göre aktif sigara içen, kullanıp bırakan ve hiç içmemiş olarak 3 grupta analiz edilmiş olup, tüm hastaların %22,5'i aktif sigara kullanırken, erkeklerde bu oran daha yüksek idi (tüm erkeklerde %28; tüm kadınlarda %17,3; p<0,001).

Son tanılara göre sigara kullanımı analiz edildiğinde COVID-19 tanısı alan grubun %25'inin, non-COVID-19 tanısı alan grubun %21,6'sının aktif sigara kullandığı görüldü

ve iki grup arasında COVID-19 tanılı hasta grubu yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,037).

Tablo 18. Cinsiyete Göre Sigara Kullanımının Dağılımı

			SİGARA KULLANIMI			
		n	**Aktif n (%)**	**Bırakmış n (%)**	**Yok n (%)**	***[a]p***
Cinsiyet	Kadın	655	113 (17,3)	42 (6,4)	500 (76,3)	***<0,001****
	Erkek	622	174 (28,0)	109 (17,5)	339 (54,5)	
		1277	287 (22,5)	151 (11,8)	839 (65,7)	

*[a]: Pearson Chi-Square Test *p:<0,05*

Sigara kullanımının örneklem grubunda ve COVID-19 hastalarında toraks BT'de infiltrasyon varlığı ve sağkalım ile ilişkisi Tablo 19'da görülmektedir. İki grupta da sigara kullanımı ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (p=0,323 ve p=0,111). Yine COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon ihtiyacı ve YBÜ yatış oranları ile sigara kullanımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla p=0,226 ve p=0,139). COVID-19 tanısı alan hastalarda BT'de infiltrasyon varlığı sigara kullanımıyla ilişkiliydi (p=0,03). Aktif sigara kullanımı öyküsü olan tüm hastaların %22,3'ünde, COVID-19 tanılı hastaların yarısından fazlasının toraks BT'sinde infiltratif görünüm vardı (%56,6).

Tablo 19. Sigara Kullanımının Örneklem Grubu ve COVID-19 Hastalarında Toraks BT'de İnfiltrasyon Varlığı ve Sağkalım ile İlişkisi

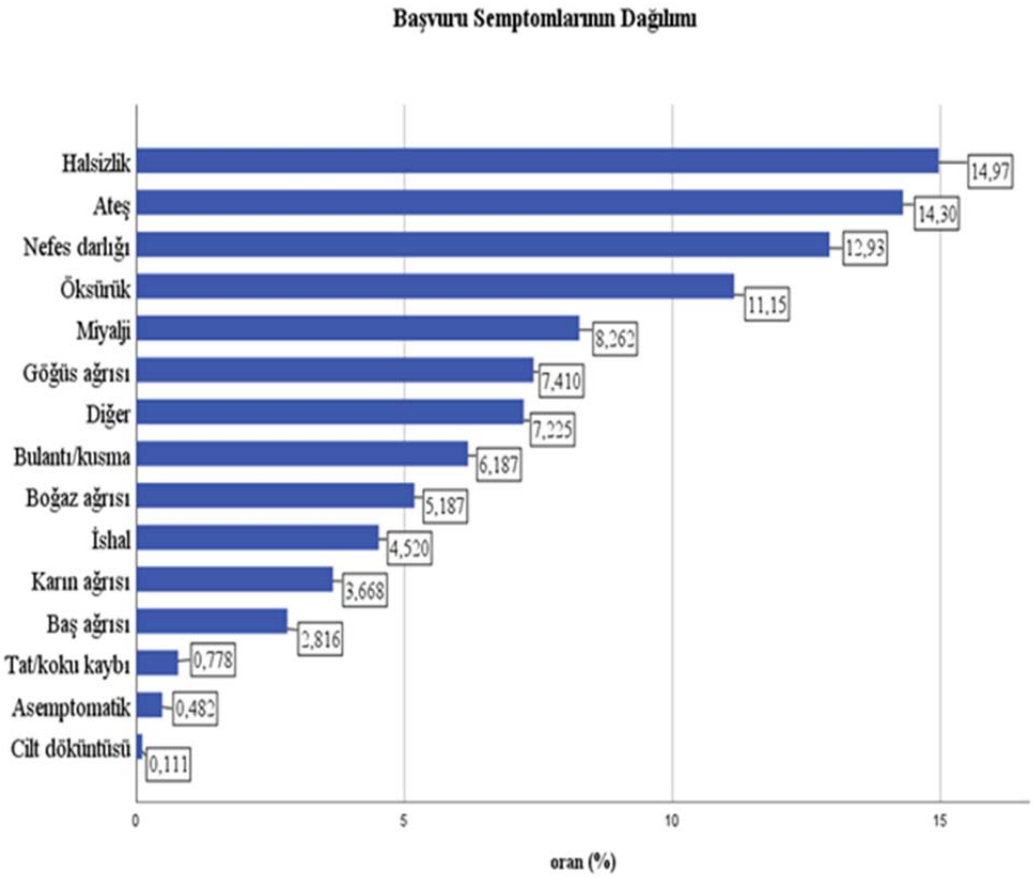
				SİGARA KULLANIMI			
			n	**Aktif n (%)**	**Bırakmış n (%)**	**Yok n (%)**	***[a]p***
Tüm hastalar	BT Bulgusu	var	396 (31,0)	64 (22,3)	54 (35,7)	278 (33,1)	***0,003****
		yok	740 (58,0)	187 (65,2)	87 (57,6)	466 (56,0)	
	BT çekilmemiş		141 (11,0)	36 (12,5)	10 (6,7)	95 (11,3)	
	Sağkalım		1175 (92,1)	258 (89,9)	140 (92,7)	777 (92,6)	*0,323*
	Ölüm		102 (7,9)	29 (10,1)	11 (7,3)	62 (7,4)	
COVID-19	BT Bulgusu	var	210 (71,2)	30 (56,6)	31 (72,1)	149 (74,9)	***0,03****
		yok	64 (21,7)	19 (35,8)	11 (25,6)	34 (17,1)	
	BT çekilmemiş		21 (7,1)	4 (7,6)	1 (2,3)	16 (8,0)	

	Sağkalım	255 (86,5)	48 (90,6)	33 (76,7)	174 (87,4)	*0,111*
	Ölüm	40 (13,5)	5 (9,4)	10 (23,3)	25 (12,6)	

[a]*: Pearson Chi-Square Test* ***p:<0,05***

Tüm örneklem grubunda başvuru şikayetlerinin dağılımı Şekil 14'te gösterilmiştir. Hastaların %31,8'inde halsizlik, %30,3'ünde ateş, %27,4'ünde nefes darlığı ve %23,7'sinde öksürük görülürken, %17,5'inde miyalji ve %15,7'sinde göğüs ağrısı olduğu tespit edildi. Tüm hasta grubundaki GİS semptomlarının dağılımı; %13,1 bulantı kusma, %9,6 ishal, %7,8 karın ağrısı şeklinde idi. Yine tüm hastaların %11'inde boğaz ağrısı, %6'sında baş ağrısı ve %1,7'sinde tat koku kaybı vardı. Son tanısı COVID-19 olan grupta ise (n=295) hastaların %44,7'sinde ateş, %43,1'inde halsizlik, %36,6'sında öksürük, %24,7'sinde miyalji, %23,7'sinde nefes darlığı, %14,9'unda boğaz ağrısı, %11,5'inde bulantı/kusma, %8,5'inde ishal, %6,8'inde göğüs ağrısı, %6,8'inde baş ağrısı, %5,4'ünde karın ağrısı, %4,4'ünde tat/koku kaybı izlendi. Tüm hastaların %1'inde asemptomatik başvuru mevcuttu; asemptomatik başvuruların %30,8'inde ise son tanının COVID-19 olduğu görüldü.

Tüm hasta grubunda semptomların başlamasından acil servise başvurana geçen ortalama süreler ise 2,91±1,92 gün olarak hesaplandı (medyan değer; 2 (0-21) gün).



Şekil 14. Başvuru Semptomlarının Tüm Hasta Grubunda Dağılım Grafiği

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda en sık halsizlik, ateş, nefes darlığı ve öksürük görülürken, COVID-19 tanılı alt grupta en sık ateş, halsizlik, öksürük ve miyalji vardı. YBÜ'ne yatırılan hastalarında nefes darlığının oranı, servise yatan hastalardakine kıyasla beklenen şekilde daha yüksek idi (YBÜ hastalarının %29'u, servis hastalarının %13'ü). Yine YBÜ yatış ihtiyacı olan hastalarda en sık eşlik eden semptomun nefes darlığı olduğu görüldü. Tüm örneklemde ölen hastaların COVID-19 tanısı ile ölen ve COVID-19 dışında bir tanıyla ölen hasta alt grupları, semptomların dağılımı açısından analiz edildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,384). COVID-19 tanısıyla ölen hastalarda en sık görülen başvuru semptomları ateş, halsizlik, öksürük ve nefes darlığı olarak kaydedildi (Tablo 20).

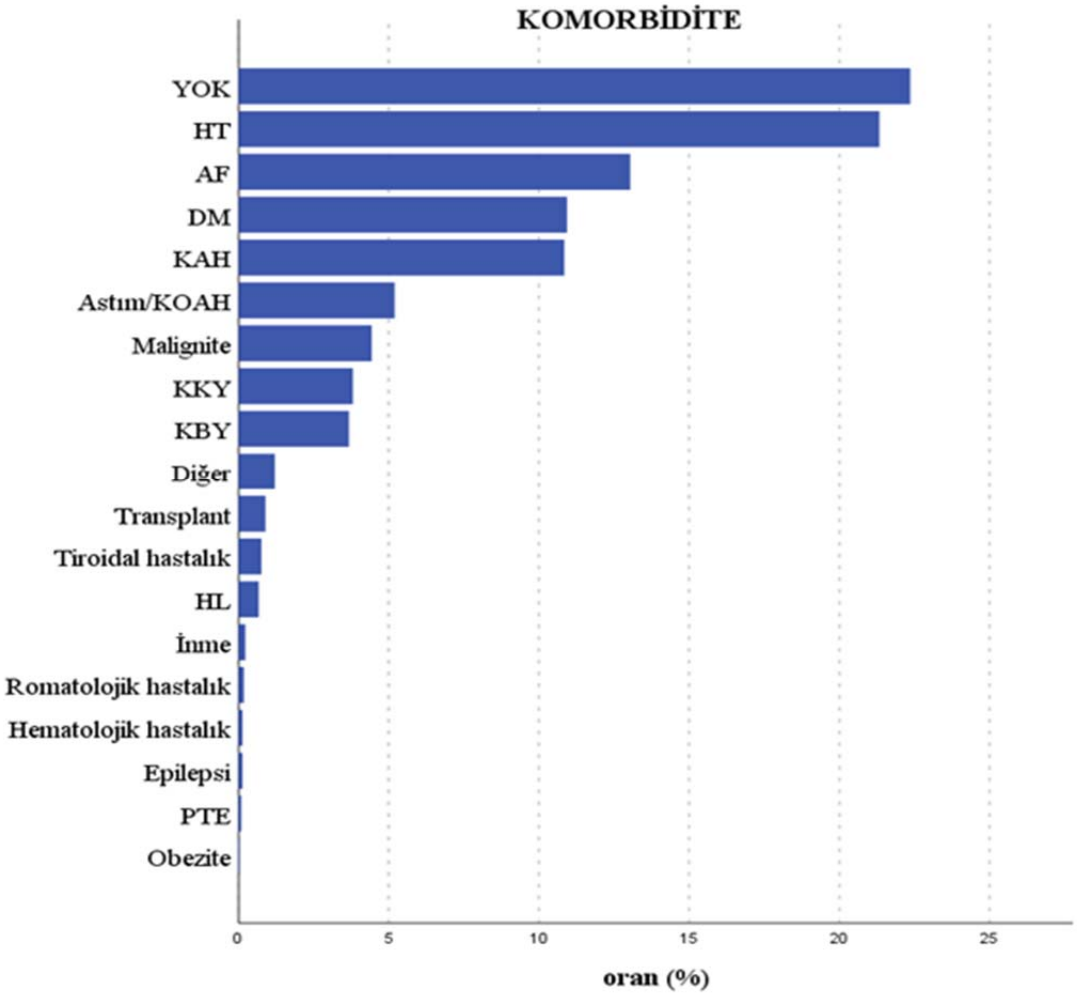
Tablo 20. Tüm Örneklemde, COVID-19 Hastalarında ve Hospitalize Edilen/Ölen Hastalarda Başvuru Semptomlarının Dağılım Yüzdeleri

	Tüm hastalar	
	Yatırılan	**[b]Ölen**

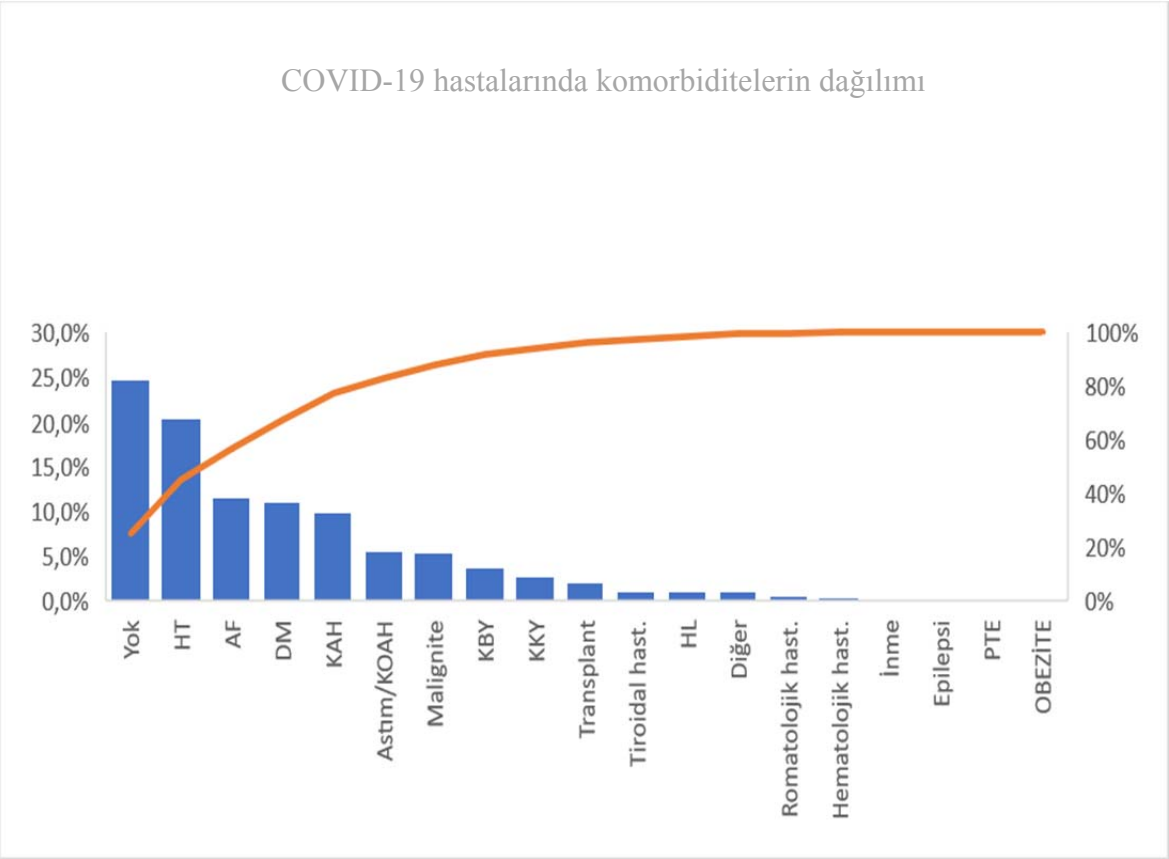
		Tüm hastalar %	COVID %	Non-COVID			
				Servis %	YBÜ %	Non-COVID %	COVID %
[a]***Başvuru Semptomu***	*Halsizlik*	31,8	43,1	15,6	14,1	14,5	16,3
	Ateş	30,3	44,7	17,8	11,1	13,5	16,6
	Nefes Darlığı	27,4	23,7	13,0	29,0	13,5	11,3
	Öksürük	23,7	36,6	11,4	10,2	11,0	11,4
	Miyalji	17,5	24,7	6,9	2,5	8,3	8,3
	Göğüs ağrısı	15,7	6,8	3,6	6,7	7,6	6,9
	Diğer	15,3	10,2	8,7	14,5	7,4	6,8
	Bulantı/Kusma	13,1	11,5	7,7	6,4	6,4	5,7
	Boğaz ağrısı	11,0	14,9	3,0	0,7	5,8	5,8
	İshal	9,6	8,5	2,8	1,4	4,8	3,7
	Karın Ağrısı	7,8	5,4	5,9	2,1	3,7	3,6
	Baş Ağrısı	6,0	6,8	2,0	1,4	3,0	2,3
	Tat/Koku Kaybı	1,7	4,4	0,8	0,0	0,8	0,8
	Asemptomatik	1,0	1,4	0,6	0,0	0,0	0,4
	Cilt Döküntüsü	0,2	0,3	0,3	0,0	0,1	0,1

[a]*: Hastalarda birden fazla başvuru semptomu gözlenmiştir.*
[b]*: Pearson Chi-Square Test*

Dahil edilen tüm hastaların komorbiditelerin sıklığı açısından analizi Şekil 15'te gösterilmiştir. Tüm olguların %37,4'ünde HT, %22,8'inde AF, %19,2'sinde DM ve %19'unda KAH vardı. Kronik pulmoner hastalıkların %9,1, malignite öyküsünün %7,8, kalp yetmezliğinin %6,7, kronik böbrek yetmezliğinin %6,4 transplant öyküsünün ise %1,6 olduğu tespit edildi. COVID-19 tanılı hastalarda en sık görülen komorbiditeler; tüm örneklem grubunda olduğu gibi sırasıyla HT (%20,3), AF (%11,6), DM (%11) ve KAH (%9,7) olarak izlendi (Şekil 16). Tüm hastalarda en az 0, en fazla 8 komorbidite vardı.



Şekil 15. Tüm Hastalarda Komorbiditelerin Dağılım Grafiği



Şekil 16. COVID-19 Hastalarında Komorbiditelerin Dağılım Grafiği

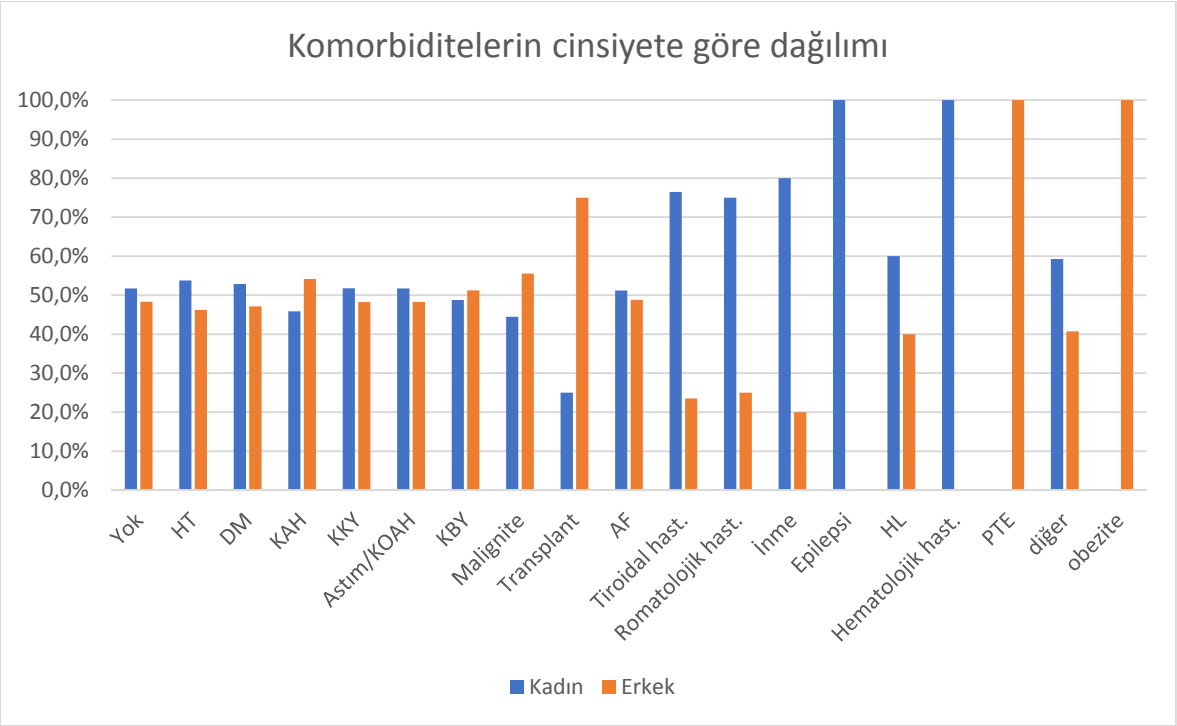
Hastalarda komorbiditelerin son tanılara göre dağılımı analiz edildiğinde, öyküsünde transplantasyon geçmişi olan hastaların %52,6'sının COVID-19 tanısı aldığı görüldü. Tüm grupta en sık görülen komorbiditeler incelendiğinde DM hastalarında %22,4, HT hastalarında %21,5, AF hastalarında %20,3, KAH hastalarında %20,2 sıklığıyla COVID-19 var idi (Tablo 21).

Komorbiditelerin cinsiyetlere göre dağılımını gösteren grafik ise Şekil 17'de verilmiştir. Tüm örneklem grubunda en sık görülen HT; kadınlarda %53,8, erkeklerde %46,2 olarak, AF; kadınlarda %51,2, erkeklerde 48,8 olarak ve DM kadınlarda %52,9, erkeklerde %47,1 olarak tespit edilerek bu yüzdelerin, kadınlar lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,045). KAH ise erkeklerde daha fazla izlendi (%54,1'e %45,9). Transplant geçmişi (%75'e %25), kronik böbrek hastalıkları (%51,2'ye %48,8) ve malignite öyküsü de (%55,6'ya 44,4) erkek cinsiyette kadınlara göre daha sık görülmekte idi.

Tablo 21. Komorbiditelerin Son Tanılara Göre Dağılımı

		SONTANI					
		yok		non-COVID-19		COVID-19	
		n	%	n	%	n	%
[a]***Komorbidite***	*Yok*	169	33,9	207	41,6	122	24,5
	HT	89	19,1	276	59,4	100	21,5
	DM	37	15,4	150	62,2	54	22,4
	KAH	40	16,8	150	63,0	48	20,2
	KKY	15	17,9	56	66,7	13	15,5
	Astım/KOAH	26	23,0	60	53,1	27	23,9
	KBY	15	18,5	48	59,3	18	22,2
	Malignite	7	7,1	65	66,3	26	26,5
	Transplant	1	5,3	8	42,1	10	52,6
	AF	35	12,5	189	67,3	57	20,3
	Tiroidal hast.	4	23,5	8	47,1	5	29,4
	Romatolojik hast.	0	0,0	2	50,0	2	50,0
	İnme	1	20,0	4	80,0	0	0,0
	Epilepsi	2	66,7	1	33,3	0	0,0
	HL	3	20,0	7	46,7	5	33,3
	Hematolojıik hast.	1	33,3	1	33,3	1	33,3
	PTE	0	0,0	2	100,0	0	0,0
	Obezite	0	0,0	1	100,0	0	0,0

[a]*: Hastalarda birden fazla komorbidite gözlenmiştir.*



Şekil 17. Tüm Hastalarda Komorbiditelerin Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği

Komorbiditelerin tüm hastalarda yaş gruplarına göre dağılımı ise Tablo 22'de görüldüğü gibidir. Örneklem grubumuzda ≥65 yaş (n=461) olanların %28,7'sine HT, %16,4'üne AF, %14,9'una KAH, %13,7'sine DM, %6,6'sına kronik pulmoner hastalık, %6,1'ine kalp yetmezliği ve %5,6'sına malignite eşlik ettiği görüldü. Komorbiditelerin dağılımının yaş gruplarıyla ilişkisinde 65 yaş ve üzeri grup yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). 65 yaş ve üzeri hastaların sadece %1,4'ünde eşlik eden komorbidite yok iken, 18-44 yaş grubunda bu oran %72,8'e varan yüzdelerde idi.

Tablo 22. Komorbiditelerin Tüm Hastalarda Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		YAŞ GRUBU			
		18-44 n (%)	**45-64 n (%)**	**65 ve üstü n (%)**	***[b]p***
[a]Komorbidite	*Yok*	378 (75,8)	104 (20,8)	17 (3,4)	
	HT	18 (3,8)	117 (24,6)	341 (71,6)	
	DM	14 (5,7)	67 (27,5)	163 (66,8)	
	KAH	4 (1,7)	61 (25,2)	177 (73,1)	
	KKY	0 (0,0)	12 (14,1)	73 (85,9)	

ASTIM-KOAH	21 (18,1)	17 (14,7)	78 (67,2)	
KBY	10 (12,2)	32 (39,0)	40 (48,8)	
Malignite	7 (7,1)	26 (26,3)	66 (66,7)	
Transplant	11 (55,0)	9 (45,0)	0 (0,0)	
AF	34 (11,7)	62 (21,3)	195 (67,0)	***<0,001****
Tiroidal hast.	6 (35,3)	4 (23,5)	7 (41,2)	
Romatolojik hast.	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	
İnme	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	
Epilepsi	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	
HL	4 (26,7)	2 (13,3)	9 (60,0)	
Hematolojik hast.	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	
PTE	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	
Diğer	9 (33,3)	6 (22,2)	12 (44,4)	
Obezite	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

[a]: *Hastalarda birden fazla komorbidite gözlenmiştir.*
[b]: *Pearson Chi-Square Test* ***p:<0,05***

Tüm hasta grubunda YBÜ yatış ihtiyacı olan ve olmayan grupların eşlik eden komorbiditelerinin dağılımı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla HT grupların %22,4'e %21,2'sinde; DM %9,4'e %11,1'inde; KAH %12,2'ye %10,7'sinde AF %12,5'e, %13,1'inde; p=0,450).

Tüm hasta grubunda komorbiditelere göre mekanik ventilasyon ihtiyacının olup olmadığı arasındaki ilişkiye baktığımızda, kronik pulmoner hastalığı olanların %11,2'sinin, romatolojik hastalığı olanların %50'sinin, inme öyküsü olanların %40'ının, epilepsi tanılı hastaların %33,3'ünün IMV ihtiyacı olduğu görüldü. Komorbiditelerin dağılımı ve IMV ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,002). Tüm bu tanıların yüzdesi kadın cinsiyette daha fazlaydı (Şekil 17). Tüm hasta grubunda IMV ihtiyacı olan hastaların sayısı 101 olarak tespit edildi. kadınların %11,6'sının, erkeklerin ise %4'ünün IMV ihtiyacı vardı ve bu fark kadınlar yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Ölen hastalarda son tanıya göre komorbidite dağılımı analiz edildiğinde, COVID-19 tanısı ile ölen ve non-COVID-19 bir tanıyla ölen gruplar arasında en sık görülen komorbiditelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (HT olguların %20,9'a %21,5'inde; AF %12,4'e 13,3'ünde; DM %12,2'ye 10,5'inde; KAH %10,5'e 11'inde; p=0,232).

Hastaların başvuru anındaki vital bulgularına göre değerlendirmesi analizi Tablo 23'te görülmektedir. Son tanıya göre alt grup analizi yapıldığında son tanısı COVID-19 olan ve non-COVID-19 tanısı almış olan olgular arasında vital bulguların değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 24).

Tablo 23. Tüm Hastalarda Vital Parametrelerin Medyan Değerleri

Vital Bulgular	**Medyan (min.-maks.)**
Ateş (°C)	36.8 (33-39,5)
SS (/dk)	16 (0-38)
SpO_2 (%)	97 (0-100)
Nabız (/dk)	83 (0-190)
SKB (mmHg)	127(0-250)
DKB (mmHg)	74(0-140)

min.-maks.: minimum-maksimum, SS: solunum sayısı, SKB: sistolik kan basıncı, SpO_2: saturasyon, DKB: diyastolik kan basıncı

Tablo 24. Vital Bulguların Son Tanısı COVID-19 Olan ve Olmayan Gruplarda Sayısal Dağılımı ve İlişkisi

Vital Bulgular		**Medyan (min.-maks.)**	**[a]*p***
Ateş (°C)	*non-COVID-19*	36,8 (33-39,5)	*0,161*
	COVID-19	36,8 (34-39,4)	
SS (/dk)	*non-COVID-19*	16 (0-38)	*0,301*
	COVID-19	16 (10-32)	
SpO_2 (%)	*non-COVID-19*	97 (0-100)	*0,888*
	COVID-19	97 (50-100)	
Nabız (/dk)	*non-COVID-19*	83 (0-190)	*0,960*
	COVID-19	83 (48-148)	
SKB (mmHg)	*non-COVID-19*	127 (0-213)	*0,761*
	COVID-19	128 (77-250)	
DKB (mmHg)	*non-COVID-19*	74 (0-140)	*0,430*
	COVID-19	74 (40-119)	

min.-maks.: minimum-maksimum, SS: solunum sayısı, SKB: sistolik kan basıncı, SpO_2: saturasyon, DKB: diyastolik kan basıncı
[a]*: Mann-Whitney U Test*

Çalışmamıza dahil edilen hastaların başvuru anında bakılan vital bulgularıyla toraks BT bulgularının ilişkisine baktığımızda, BT'de infiltrasyonu olan hastaların ortalama SpO_2 değerleri %91,99±9,76 iken, BT bulgusu olmayan hastalarda SpO_2 ortalama 95,80±6,56 idi. BT bulgusu olanlar ile infiltrasyonu olmayan ve BT çekilmemiş hastaların SpO_2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0,001$). Dakika solunum sayıları gruplar arasında değişmekte olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). BT'sinde bulgusu olanlarda dakika solunum sayıları ortalama 17,98±3,62 iken, BT'sinde infiltrasyon olmayan olguların ortalama dakika solunum sayıları 16,75±3,26 idi. Sistolik kan basıncı ölçümleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Ateş, nabız ve diyastolik kan basınçları parametreleriyle BT bulguları arasında ilişki yok idi (Tablo 25).

Tablo 25. Tüm Hastalarda Toraks BT'de İnfiltrasyon Durumu ve Vital Bulguların İlişkisi

	Ort.±Ss. **Medyan (min.-maks)**			
	BT BULGUSU			
Vital Bulgular	**var**	**yok**	**BT çekilmemiş**	***[a]p***
Ateş (°C)	36,95±0,94	36,93±0,79	36,81±0,63	*0,552*
	36,8 (33-39,5)	36,8 (33-39,5)	36,8 (35,4-39,2)	
SS (/dk)	17,98±3,62	16,75±3,26	15,55±3,38	***<0,001****
	18 (0-32)	16 (0-38)	15 (0-35)	
SpO_2 (%)	91,99±9,76	95,80±6,56	96,70±8,98	***<0,001****
	95 (32-100)	98 (0-100)	98 (0-100)	
Nabız (/dk)	87,62±20,18	85,31±16,6	84,40±15,9	*0,267*
	84 (0-168)	82 (0-190)	84 (0-155)	
SKB (mmHg)	128,95±27,84	129,90±16,22	121,82±19,05	***<0,001****
	128 (0-250)	128 (0-213)	126 (0-186)	

DKB (mmHg)	72,84±15,31	74,26±11,26	72,24±12,30	*0,129*
	74 (0-140)	74 (0-117)	72 (0-95)	

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma
min.-maks.: minimum-maksimum, SS: solunum sayısı, SKB: sistolik kan basıncı, SpO_2: saturasyon, DKB: diyastolik kan basıncı
[a]: *Kruskal□Wallis Test* *: *p<0,05*

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda bazı başvuru semptomlarının toraks BT'de infiltrasyon varlığı ile ilişkisinin olup olmadığını değerlendirdiğimizde, sonuçlar Tablo 26'da gösterildiği şekilde idi. Ateş ve tat/koku kaybı varlığı ile toraks BT'de infiltrasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken (sırasıyla p=0,790 ve p=0,161), tat/koku kaybı olanların %42,9'unda görüntülemelerde infiltrasyon tespit edildi. Nefes darlığı olanların %39,3'ünde, öksürüğü olanların %36,2'sinde, ateşi olanların %31,1'inde, halsizliği olanların %30,7'sinde ve göğüs ağrısı olan hastaların %18,5'inde görüntülemelerde infiltrasyon var idi. BT bulguları ile nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı ve halsizlik semptomları ilişkiliydi (sırasıyla p<0,001, p=0,017, p<0,001 ve p<0,001).

Tablo 26. Tüm Hastalarda Sık Görülen Semptomların Toraks BT'de İnfiltrasyon Varlığı ile İlişkisi

			TORAKS BT BULGUSU			
		n (%)	**var n (%)**	**yok n (%)**	**BT çekilmemiş n (%)**	**[a]*p***
Nefes darlığı	var	349 (100)	137 (39,3)	194 (55,6)	18 (5,2)	***<0,001****
	yok	928 (100)	259 (27,9)	546 (58,8)	123 (13,3)	
Ateş	var	386 (100)	120 (31,1)	220 (57,0)	46 (11,9)	*0,790*
	yok	891 (100)	276 (30,9)	520 (58,4)	95 (10,7)	
Öksürük	var	301(100)	109 (36,2)	153 (50,8)	39 (13,0)	***0,017****
	yok	976 (100)	287 (29,4)	587 (60,1)	102 (10,5)	
Göğüs ağrısı	var	200 (100)	37 (18,5)	156 (78,0)	7 (3,5)	***<0,001****
	yok	1077 (100)	359 (33,3)	584 (54,2)	134 (12,4)	
Halsizlik	var	404 (100)	124 (30,7)	206 (51,0)	74 (18,3)	***<0,001****
	yok	873 (100)	272 (31,2)	534 (61,2)	67 (7,7)	

Tat/Koku kaybı	var	21 (100)	9 (42,9)	8 (38,1)	4 (19,0)	*0,161*
	yok	1256 (100)	387 (30,8)	732 (58,3)	137 (10,9)	

[b]: Pearson Chi-Square Test **p:<0,05*

Çalışmamızın örneklem grubundaki GİS semptomların toraks BT'de infiltrasyon durumuna göre dağılımları ise Tablo 27'de verilmiştir. BT'de infiltrasyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla GİS semptomları daha düşük yüzdelerde görüldü.

Tablo 27. Tüm Hastalarda GİS Semptomların Toraks BT'de İnfiltrasyon Varlığı ile İlişkisi

			TORAKS BT BULGUSU		
			var	**yok**	**BT çekilmemiş**
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
GİS semptomlar	*Bulantı/Kusma*	167 (100)	52 (31,1)	96 (57,5)	19 (11,4)
	Karın ağrısı	52 (100)	26 (26,3)	69 (69,7)	4 (4,0)
	İshal	122 (100)	20 (16,4)	69 (56,6)	33 (27,0)

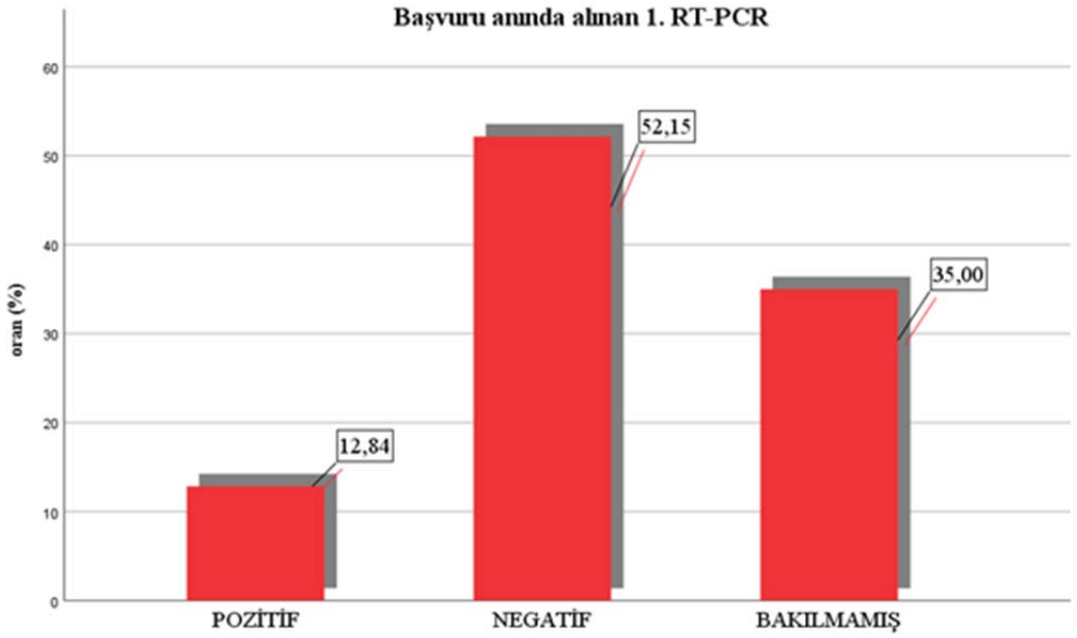
Başvuru anında toraks BT görüntülemesi yapılan hastaların (n=1136) %34,9'unda infiltrasyon varlığı tespit edildi. BT'sinde infiltrasyonu olan hastaların yarısından fazlası 65 yaş ve üzeri grupta idi (%54,8). BT'de infiltrasyon varlığı ile ileri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p<0,001) (Tablo 28).

Tablo 28. Toraks BT Bulgularının Yaş Gruplarında Dağılım Analizi

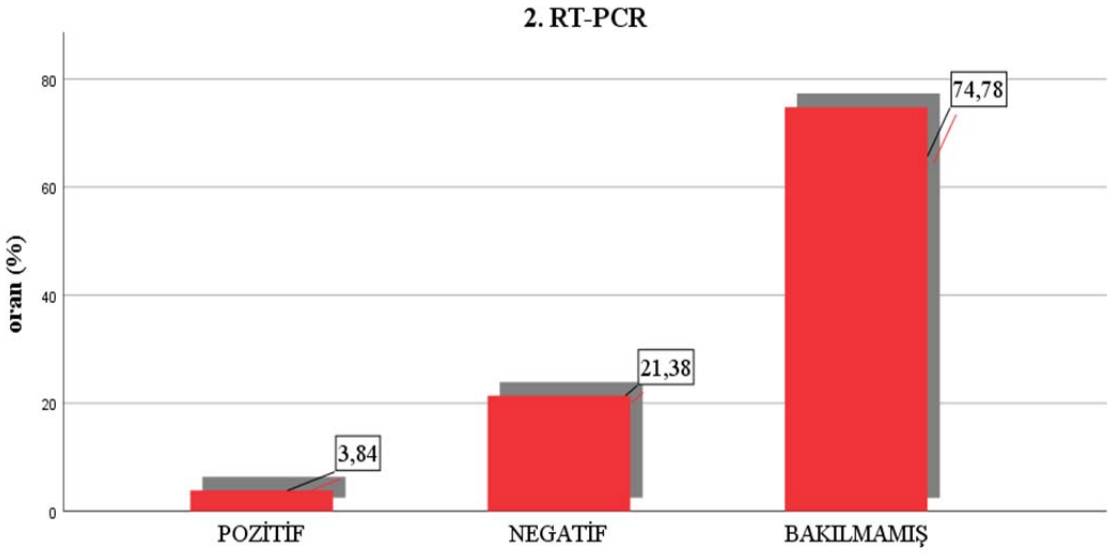
		YAŞ GRUBU				
		18-44	**45-64**	**≥65**		
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	*toplam*	***[a]p***
BT	var	70 (17,7)	109 (25,5)	217 (54,8)	396 (100)	
Bulgusu	yok	305 (41,2)	199 (26,9)	236 (31,9)	740 (100)	***<0,001****
BT çekilmemiş		117 (83,0)	16 (11,3)	8 (5,7)	141 (100)	
toplam		492 (38,5)	324 (25,4)	461 (36,1)	1277 (100)	

[a]: Pearson Chi-Square Test **p:<0,05*

Hastaların başvuru anında ilk bakılan RT-PCR sonuçlarının ve 24-48 saat içerisinde kontrol bakılan 2. RT-PCR sonuçlarının tüm örneklemdeki dağılımları Şekil 18 ve 19'da verilmiştir:



Şekil 18. Başvuru Anında Bakılan RT-PCR Test Sonuçlarının Tüm Hasta Grubunda Dağılım Grafiği



Şekil 19. Tüm Hasta Grubunda Kontrol 2. RT-PCR Sonuçlarının Dağılım Grafiği

RT-PCR bakılmamış olan hastalar dışlanarak hesaplanmış olan yüzdeler ise Tablo 29'daki gibidir. Çalışmamıza dahil edilen 1277 hastanın, başvuruda RT-PCR bakılan 830 olguda pozitif gelme oranı %19,7 iken, 2. kez RT-PCR bakılan 322 hastada pozitif gelme oranı %15,2 idi. Uygun sürelerde RT-PCR sürüntü örneği 3. kez tekrarlanan 116 hasta vardı ve bu hastalardan 14'ünün (%12,1) 3. RT-PCR numune neticelerinin pozitif sonuçlandığı görüldü.

Tablo 29. RT-PCR Sürüntü Örneği Alınan Hastalarda Sonuçların Dağılımları

	1. RT-PCR	**2. RT-PCR**	**3. RT-PCR**
Pozitif	164 (19,7)	49 (15,2)	14 (12,1)
Negatif	666 (80,2)	273 (84,8)	102 (87,9)
total	830 (100)	322 (100)	116 (100)

Tekrarlayan testlerde numune neticelerinin negatiften pozitife dönüş yüzdelerini değerlendirdiğimizde ise, başvuru anında RT-PCR testi negatif gelen 666 COVID-19 şüpheli hastanın 243'ünden takiplerde alınan 2. RT-PCR numunelerinin %8,6'sının pozitif sonuçlandığı tespit edilirken, 2. RT-PCR testi negatif sonuçlanan 222 hastanın 88'ine kontrol bakılan 3. RT-PCR numunelerinden %11,4'ünün neticesi pozitif idi.

Tablo 30. 1.RT-PCR testi negatif hastalarda 2.RT-PCR sonuçlarının, 2. RT-PCR testi negatif hastalarda 3. RT-PCR test sonuçlarının dağılımı

	2. RT-PCR	**3. RT-PCR**
Pozitif	21 (8,6)	10 (11,4)
Negatif	222 (91,4)	78 (88,6)
total	243 (100)	88 (100)

Başvuru anında bakılan ilk RT-PCR testi negatif sonuçlanan hastaların ise %37,7'sinde toraksa yönelik görüntülemeler, COVID-19 ile ilişkili olarak şüpheli bulgular içermekte idi (Tablo 31).

Tablo 31. 1. RT-PCR Testi Sonucu Negatif Gelen Hastalarda BT Bulgularının Dağılımı

1.RT-PCR negatif olan hastaların BT sonuç dağılımı

		n	%
BT Bulgusu	*İnfiltrasyon var*	251	37,7
	İnfiltrasyon yok	298	44,7
	BT Çekilmemiş	117	17,6
	Total	666	100,0

Başvuru anında bakılan RT-PCR testi negatif sonuçlanan, ancak toraks BT'sinde infiltrasyon varlığı saptanan olgularda son tanıların dağılımı ise Tablo 32'de görüldüğü gibidir:

Tablo 32. Başvuru Anında RT-PCR Testi Negatif Gelen ve Toraks BT'de İnfiltrasyonu Olan Hastaların Son Tanılarının Dağılımı

		n (%)
Son tanı	COVID-19	70 (27,9)
	non-COVID-19	181 (72,1)
	total	251 (100,0)

Tablo 33. Laboratuvar Parametrelerinin Tüm Örneklemde Sayısal Dağılımı ve Son Tanılara Göre Alt Gruplarda Karşılaştırmalı Analizi

	Medyan (min.-maks.)			
	Tüm Hastalar	**non-COVID-19**	**COVID-19**	***[a]p***
Hgb (g/dl)	13,9 (5-19,6)	13,8 (5-18,6)	14,3 (5,1-19,6)	***0,001****
Platelet (bin/mcl)	220 (2-719)	221 (2-719)	216 (53-538)	*0,265*
Platelet/lenfosit (bin/mcl)	123,9 (3,1-2081,8)	122,8 (3,1-2081,8)	127,8 (16,9-696,9)	*0,552*
WBC (bin/mcl)	8,33 (0,31-54,8)	8,33 (0,31-54,8)	8,28 (2,57-34,29)	*0,714*
Nötrofil (bin/mcl)	5,45 (0,01-81,51)	5,43 (0,01-81,51)	5,61 (1-70,09)	*0,732*
Lenfosit (bin/mcl)	1,74 (0,02-13,44)	1,76 (0,02-10,35)	1,68 (0,22-13,44)	*0,262*
CRP (mg/dl)	7,8 (0-406)	7,35 (0-406)	8,8 (2-394,4)	*0,385*
D-dimer (mg/l)	0,54 (0,19-63,6)	0,55 (0,19-63,6)	0,52 (0,19-35,2)	*0,430*
LDH (U/l)	215 (30-7946)	214 (30-7946)	217 (85-3689)	*0,625*
CK (U/l)	86	85	90	*0,166*

	(0-6461)	(0-6461)	(0,4-2974)	
CK-MB (ug/l)	1	1	1	*0,767*
	(0-266)	(0-266)	(0,2-40)	
Hs-troponin (ng/l)	3	3	3	*0,778*
	(0-250000)	(0-250000)	(0-1925)	
Na (mmol/l)	138	138	137	*0,535*
	(109-1394)	(109-1394)	(114-170)	
K (mmol/l)	4,2	4,2	4,2	*0,298*
	(0,38-8,8)	(2,8-7,9)	(0,38-8,8)	
AST (U/l)	19	19	19	*0,243*
	(5-804)	(5-804)	(8-153)	
ALT (U/l)	18	18	20	***0,007****
	(5-598)	(5-598)	(6-268)	
T. Bil. (mg/dl)	0,6	0,6	0,6	*0,296*
	(0-18,2)	(0,2-18,2)	(0,0-8,1)	
D. Bil. (mg/dl)	0,3	0,3	0,3	*0,650*
	(0-13,3)	(0,1-13,3)	(0,0-5,9)	
Glukoz (mg/dl)	105	104,5	106	*0,327*
	(0,8-1172)	(0,8-1172)	(15-800)	
Kreatinin (mg/dl)	0,9	0,88	0,93	*0,057*
	(0,47-11,7)	(0,47-11,7)	(0,5-8,9)	
BUN (mg/dl)	15	15	15	*0,121*
	(1-124)	(1-118,2)	(6-124)	
GFR (ml/dk/1.73m2)	85	85	85	*0,946*
	(3-167)	(3-167)	(5-152)	
pH	7,4	7,4	7,4	*0,453*
	(6,8-7,65)	(6,8-7,65)	(7,02-7,6)	
pCO2 (%)	40	39,9	40	*0,796*
	(18-402)	(18-402)	(20,10-73,40)	
HCO3 (mmol/l)	24,8	24,6	25,6	*0,351*
	(3,6-55,7)	(3,6-55,7)	(8,3-36,9)	
Laktat (mmol/l)	1,6	1,6	1,6	*0,721*
	(0,3-13,8)	(0,3-13,8)	(0,3-11,6)	

[a]: Mann-Whitney U Test **: p<0,05*

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başvuru anında bakılan laboratuvar tetkiklerinin sonuçlarının son tanısı COVID-19 olan, olmayan ve tüm örneklem gruplarındaki dağılım analizi Tablo 33'te verilmiştir. COVID-19 ve non-COVID-19 hastaları arasında laboratuvar değerleri açısından başvuru anındaki hemoglobin (hgb) ve ALT dışındaki değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (gruplar arasında hgb için p<0,001 iken ALT için p=0,007 idi). Anlamlı farklılık olmamasına rağmen, son tanısı COVID-19 olan grupta laboratuvar testlerinin medyan değerlerinin tüm örneklemle karşılaştırmalı analizinde, platelet daha düşük, platelet/lenfosit oranları daha yüksek idi (platelet (bin/mcl) için 216'ya 220; platelet/lenfosit (bin/mcl) oranları için 127,8'e 123,9; p=0,552). Yine COVID-19 grubunda medyan değerler açısından baktığımızda tüm örnekleme kıyasla lenfosit daha düşük; CRP, CK ve kreatinin daha yüksekti.

Her ne kadar laboratuvar değerleri son tanılara göre alt grup karşılaştırmasında benzerlik gösterse de BT bulgularına göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak bazı

laboratuvar değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Toraks BT bulguları ve laboratuvar değerleri ilişkisi Tablo 34'te verilmiştir. BT'sinde infiltrasyon saptanan hastaların trombosit ve lenfosit sayımları diğer iki gruba göre daha düşük iken, platelet/lenfosit oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p=0,002). Yine nötrofil değerleri, infiltrasyonu olan grupta diğer gruplara göre daha yüksekti (p=0,01). Hgb değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, anlamlı fark tespit edildi (p<0,001). İnfiltrasyonu olan hastalarda CRP medyan değeri 25,8 (0,2-406) iken, infiltrasyonu olmayan hastalarda 5,9 (0-402) olarak izlendi (p<0,001). D-dimer, LDH ve CK-MB açısından da gruplar arasında BT bulgusu olanlar yönünde anlamlı fark vardı (p<0,001). CK değerleri sayısal olarak infiltrasyonu olan grupta diğer gruplardan daha yüksek bulundu ancak gruplar arasında CK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Böbrek fonksiyon testleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, BT bulgusu olan hastaların kreatinin, BUN ve GFR değerleri diğer gruplardan daha yüksek, kan gazı analizinde HCO3 değerleri daha düşüktü (p<0,001). Laktat, toraks görüntülemesinde infiltrasyonu olan grupta daha yüksek olmak üzere gruplar arası karşılaştırmalı analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,001).

Tablo 34. Laboratuvar Değerlerinin Sayısal Dağılımı ile Toraks BT Bulgularının Karşılaştırmalı Analizi

	BT BULGUSU		**BT çekilmemiş**	
	var	**yok**		
Laboratuvar Değerleri				[a]***p***
Hgb (g/dl)	13,4 (5,4-18,8)	14,2 (5-19,6)	14,6 (5,1-18,2)	***<0,001****
Platelet (bin/mcl)	201 (11-712)	226 (2-618)	229 (68-719)	***<0,001****
Platelet/lenfosit (bin/mcl)	140,2 (4,3-2081,8)	120,5 (3,1-1023,1)	110,7 (40,2-694,1)	***0,002****
WBC (bin/mcl)	8,22 (0,31-54,8)	8,44 (1,94-39,0)	8,05 (3,34-32,50)	*0,065*
Nötrofil (bin/mcl)	5,77 (0,01-81,51)	5,44 (1,04-70,09)	4,72 (1,12-28,90)	***0,01****
Lenfosit (bin/mcl)	1,37 (0,02-13,44)	1,86 (0,16-8,72)	2,05 (0,48-5,95)	***<0,001****
CRP (mg/dl)	25,8 (0,2-406)	5,9 (0-402)	3,1 (2-258,4)	***<0,001****
D-dimer (mg/l)	0,83 (0,19-35,2)	0,51 (0,19-63,6)	0,29 (0,19-3,77)	***<0,001****
LDH (U/l)	255	210	178	***<0,001****

	(66-7946)	(30,2-3689)	(102-536)	
CK (U/l)	94,5	84,5	79	*0,199*
	(4-36,95)	(0-6461)	(13-1640)	
CK-MB (ug/l)	1,2	0,9	0,8	***0,001****
	(0,1-224,9)	(0,2-266)	(0-54)	
Hs-troponin (ng/l)	8	2	2	***<0,001****
	(0,4-118376)	(0-250000)	(0-224)	
Na (mmol/l)	137	138	138	***0,007****
	(112-1123)	(109-1394)	(131-170)	
K (mmol/l)	4,3	4,2	4,1	***0,003****
	(0,38-7,30)	(2,9-8,8)	(3,5-5,8)	
AST (U/l)	21	19	16	***<0,001****
	(7-636)	(5-804)	(8-59)	
ALT (U/l)	18	18	17	*0,180*
	(5-598)	(5-564)	(7-97)	
T. Bil. (mg/dl)	0,6	0,6	0,6	*0,177*
	(0,2-18,2)	(0,2-5,8)	(0-2,5)	
D. Bil. (mg/dl)	0,3	0,29	0,2	***0,041****
	(0,1-13,3)	(0,1-2,9)	(0-1,6)	
Glukoz (mg/dl)	115	105	93	***<0,001****
	(22-1172)	(0,8-620)	(62-800)	
Kreatinin (mg/dl)	1	0,87	0,81	***<0,001****
	(0,55-11,7)	(0,47-10,28)	(0,56-5,87)	
BUN (mg/dl)	19	15	12	***<0,001****
	(4-124)	(1-118)	(6-77)	
GFR (ml/dk/1.73m2)	69	87	105	***<0,001****
	(3-128)	(4-167)	(10-137)	
pH	7,4	7,4	7,4	***<0,001****
	(6,8-7,65)	(6,86-7,6)	(7,05-7,6)	
pCO2 (%)	39,9	40	40	*0,651*
	(20,1-402)	(18-75)	(23-106)	
HCO3 (mmol/l)	24,2	24,9	25,9	***<0,001****
	(4,6-55,7)	(3,6-51,9)	(6,90-30,4)	
Laktat (mmol/l)	1,8	1,4	1,3	***<0,001****
	(0,3-13,8)	(0,3-13,8)	(0,6-12)	

[a]: Kruskal□Wallis Test **: p<0,05*

Tüm örneklem grubunda 244 hastanın servis yatış ihtiyacı olurken (%19,1), yatan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı analiz edildiğinde 46 hastanın (%18,9) 18-44, 72 hastanın (%29,5) 45-64, 126 hastanın (%51,6) 65 yaş ve üzeri yaş grubunda yer aldığı ve servis yatış ihtiyacı olan hastaların yarısından fazlasının 65 yaş ve üzeri grupta olduğu görüldü. Yatan hastaların yaş ortalaması 62,76±18,33 olarak hesaplandı. COVID-19 hastalarında servis yatışı süreleri ortalama 2,77±3,90 idi.

Tablo 35'te COVID-19 hastalarında servis yatış sürelerinin cinsiyet, komorbidite sayısı ve yaş grupları ile ilişkisi analiz edilmiştir. İleri yaşın COVID-19 hastalarında servis yatış süreleri ile ilişkisi olduğu izlendi (p<0,001). Cinsiyet ve komorbidite sayısının servis yatış sürelerini etkilemediği görüldü (p=0,637 ve p=0,088). COVID-19 tanısı alan hastalarda en uzun yatış süresi 21 gün idi. Servise yatırılan hastaların %24,2'sinin HT, %14,3'ünün AF, %11,6'sının DM, %11,1'inin KAH ve %9,2'sinin eşlik eden malignite öyküsü mevcuttu.

Tablo 35. COVID-19 Hastalarında Servis Yatış Sürelerinin Komorbidite Sayıları ve Yaş Gruplarıyla İlişkisi

		SERVİS YATIŞ SÜRESİ		
		Ort.±Ss.	**Medyan (min.-maks.)**	***p***
Cinsiyet	Kadın	2,70±3,96	0 (0-16)	[a]*0,637*
	Erkek	2,82±3,87	0 (0-21)	
Komorbidite	0-3 komorbidite	2,74±3,90	0 (0-21)	[a]*0,088*
	4-8 komorbidite	6,5±0,70	6.5 (6-7)	
Yaş grubu	18-44	1,62±3,64	0 (0-21)	[b]***<0.001****
	45-64	3,09±3,82	0 (0-16)	
	≥65	3,62±3,99	3 (0-16)	

[a]*: Mann-Whitney U Test* [b]*: Kruskal□Wallis Test* **: p<0,05*

Çalışmamıza dahil edilen hastaların başvuru anındaki vital bulguları ile servis yatış süreleri arasındaki korelasyon durumunu değerlendirdiğimizde, başvurudaki SpO_2 ve dakika solunum sayıları, servis hospitalizasyon süreleri ile ilişkili bulundu (her iki değişken için de p<0,001). Başvuru anında bakılan laboratuvar parametrelerinden servis yatış süreleri ile ilişkili bulunanlar Tablo 36'da gösterildiği gibidir:

Tablo 36. COVID-19 Hastalarında Vital Bulguların ve Laboratuvar Parametrelerinin Servis Yatış Süreleri ile İlişkisi

Vital bulgular	**rho**	**p**
Ateş (°C)	*0,055*	*0,349*
SS (/dk)	*0,202***	***<0,001****
SpO_2 (%)	*0,203***	***<0,001****
Nabız (/dk)	*0,016*	*0,790*
SKB (mmHg)	*0,027*	*0,645*
DKB (mmHg)	*0,045*	*0,441*
Laboratuvar	**rho**	**p**
Hemoglobin	*-0,083*	*0,155*
Platelet	*-0,118***	***0,042****
Platelet/Lenfosit	*0,018*	*0,752*
Lökosit	*0,014*	*0,815*
Nötrofil	*0,061*	*0,297*

Lenfosit	*-0,089*	*0,127*
CRP	*0,241***	***<0,001****
D-Dimer	*0,093*	*0,113*
LDH	*0,187***	***0,001****
CK	*0,078*	*0,184*
CK-MB	*-0,047*	*0,425*
Hs-troponin	*0,175***	*0,003*
Sodyum	*-0,077*	*0,189*
Potasyum	*-0,029*	*0,621*
T. Bil.	*0,118***	***0,043****
D. Bil.	*0,100*	*0,087*
Glukoz	*0,147***	***0,012****
Kreatinin	*0,068*	*0,242*
BUN	*0,069*	*0,239*
GFR	*-0,172***	***0,003****
Laktat	*0,120***	***0,004****
pH	*-0,088*	*0,135*
HCO3	*0,018*	*0,756*
PCO2	*0,048*	*0,417*

***:Spearman's korelasyon katsayısı *:p<0,05*

COVID-19 tanısı alan grupta 22 (%7,5) hastada YBÜ ihtiyacı olurken, aynı grupta mekanik ventilasyon desteği alan hasta sayısı 23 (%7,8) olarak izlendi. YBÜ'ne yatırılan hastalarda COVID-19 son tanısıyla ölüm oranları %13,6 iken COVID-19 dışı bir son tanıyla ölüm oranı %15,9 olup son tanılara göre YBÜ hastalarında mortalite oranlarında son tanısı non-COVID-19 olan grup yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,023). Tüm hasta grubunda YBÜ yatışı yapılan 148 hastada ortalama yaş 55,96±22,467 idi.

Çalışmamızda, YBÜ yatış ve IMV ihtiyacı ile cinsiyet dağılımı arasında kadınlar yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (Tablo 29) ancak; hastaların sağkalımı açısından cinsiyet grupları arasındaki mortalite yüzdeleri benzerdi (p=0,158) (Tablo 37).

Tablo 37. Tüm Hastalarda YBÜ ve IMV İhtiyacının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

		KADIN	**ERKEK**	**toplam**	
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	***[a]p***
YBU	var	110 (74,3)	38 (25,7)	148 (100,0)	***<0,001****

	yok	545 (48,3)	584 (51,7)	1129 (100,0)	
IMV	var	76 (75,2)	25 (24,8)	101 (100,0)	***<0,001****
	yok	579 (49,2)	597 (50,8)	1176 (100,0)	

Hastaların demografik özellikleri, BT bulguları, yatış durumları, destek tedavileri ve son tanıları ile sağkalım ilişkisi Tablo 38'de verilmiştir. Tüm hastaların mortalite oranı %7,2 olarak bulunurken, COVID-19 hastalarında mortalite oranı %13,6 idi. Ölen hastaların %39,2'sinin son tanısı COVID-19 iken, %52'sinin COVID-19 dışında bir tanıyla öldüğü tespit edildi. Son tanılara göre mortalite oranlarının karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (COVID-19 %13,6, non-COVID-19 %8,1; p<0,001). Tüm örneklemde ölen hasta grubunda yer alan 102 olgunun 29'u (%28,4) aktif sigara içicisiyken, bu 29 olgunun %17,2'sinde ölümler COVID-19 ile ilişkiliydi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da aktif sigara içenlerin mortalite oranları içmeyenlerden daha yüksekti (%10,1'e %7,4) (p=0,342).

Sağkalımın yaş gruplarıyla ilişkisi analizinde, ölen hastaların %80,2'sinin 65 yaş ve üzeri grupta yer aldığı, %13,9'unun 45-64 yaş grubunda olduğu ve %5,9'unun 18-44 yaş grubunda yer aldığı görüldü (p<0,001). 65 yaş ve üzeri hastaların mortalite oranı %17,6 olarak görüldü.

Erkeklerde mortalite oranı %9 ile kadınlara göre (%6,9) sayısal olarak daha yüksek olsa da cinsiyet ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p=0,158). Erkeklerde ve kadınlarda mortalite oranları, tüm örneklem grubuyla benzerdi. Ölen hastaların %55,4'ü erkek, %44,6'sı kadındı.

En sık görülen komorbiditelerin mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (p=0,478). Nefes darlığı ile başvuran hastaların %8,9'u ölümle sonuçlarınken, örneklem grubunda göğüs ağrısı semptomunda mortalite oranları %10,5 olarak bulundu. Gastrointestinal semptomlarla başvuran hastalarda ishal için %9,8, karın ağrısı için %7,1, bulantı/kusma için %7,2 ile oranlar, en sık görülen ateş ve halsizlikten daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,172).

Servis yatış ihtiyacı olan hasta grubunda mortalite oranları %8,2 iken son tanılara göre servise yatan hastalar karşılaştırıldığında mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (p=0,544).

Yüksek akımlı oksijen tedavisinin mortalite oranları üzerine etkili olmadığı görülürken, IMV alan hasta grubunda %4,7, almayan grupta %8,1 ile mortalite oranlarında sayısal bir düşme olduğu ancak IMV tedavisi ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p=0,4). Düşük akımlı oksijen ve NIMV tedavilerinin sağkalım üzerine etkisi olduğu görüldü (sırasıyla p=0,017 ve 0,012).

Yine IMV alan hastalarda IMV'da kalma süresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,298). IMV'da kalma süreleri, COVID-19 son tanısı ile ölen ve ölmeyen gruplar arasında da benzerdi (p=0,696).

Tablo 38. Hastaların Demografik Özellikleri, BT Bulguları, Yatış Durumları, Destek Tedavileri ve Son Tanıları ile Sağkalım İlişkisi

		SON DURUM			
		Ölüm n (%)	**Sağkalım n (%)**	**total n (%)**	***p***
TÜM HASTALAR					
Cinsiyet	Kadın	45 (6,9)	610 (93,1)	655 (100)	
	Erkek	56 (9,0)	566 (91,0)	622 (100)	[a]*0,158*
[c]***Komorbidite***	HT	32 (7,2)	444 (92,3)	476 (100)	
	DM	18 (7,4)	226 (92,6)	244 (100)	
	KAH	18 (7,4)	224 (92,6)	242 (100)	
	KKY	10 (11,8)	75 (88,2)	85 (100)	[a]*0,478*
	Astım/KOAH	13 (11,2)	103 (88,8)	116 (100)	
	KBY	6 (7,3)	76 (92,7)	82 (100)	
	Malignite	10 (10,1)	89 (89,9)	99 (100)	
	AF	23 (7,9)	268 (92,1)	291 (100)	
Yaş grubu	18-44	6 (1,2)	486 (98,8)	492 (100)	
	45-64	14 (4,3)	310 (95,7)	324 (100)	[a]***<0,001****

	≥65	81 (17,6)	380 (82,4)	661 (100)	
Sigara kullanımı	Aktif	29 (10,1)	258 (89,9)	287 (100)	
	Bırakmış	11 (7,3)	140 (92,7)	151 (100)	[a]*0,342*
	Yok	62 (7,4)	777 (92,6)	839 (100)	
[d]***Başvuru semptomu***	Halsizlik	21 (5,2)	383 (94,8)	404 (100)	
	Ateş	27 (7)	359 (93)	386 (100)	
	Nefes darlığı	31 (8,9)	318 (91,1)	349 (100)	
	Öksürük	19 (6,3)	282 (93,7)	301 (100)	
	Miyalji	12 (5,4)	211 (94,6)	223 (100)	
	Göğüs ağrısı	21 (10,5)	179 (89,5)	200 (100)	
	Diğer	16 (8,2)	179 (91,8)	195 (100)	[a]*0,172*
	Bulantı/Kusma	12 (7,2)	155 (92,8)	167 (100)	
	Boğaz ağrısı	16 (11,4)	124 (88,6)	140 (100)	
	İshal	8 (9,8)	114 (90,2)	122 (100)	
	Karın ağrısı	7 (7,1)	92 (92,9)	99 (100)	
	Baş ağrısı	7 (9,2)	69 (90,8)	76 (100)	
Toraks BT bulgusu	var	18 (4,5)	378 (95,5)	396 (100)	[a]***0,005****
	yok	67 (9,1)	673 (90,9)	740 (100)	
SOLUNUM DESTEĞİ					
Düşük Akımlı O_2	aldı	12 (4,4)	260 (95,6)	272 (100)	[a]***0,017****
	almadı	87 (8,8)	902 (91,2)	989 (100)	
Yüksek Akımlı O_2	aldı	3 (9,1)	30 (90,9)	33 (100)	[b]*0,740*
	almadı	96 (7,8)	1132 (92,2)	1228 (100)	
NIMV	aldı	0 (0,0)	60 (100)	60 (100)	[b]***0,012****
	almadı	99 (8,2)	1102 (91,8)	1201 (100)	
IMV	aldı	4 (4,7)	81 (95,3)	85 (100)	[b]*0,400*
	almadı	95 (8,1)	1081 (91,9)	1176 (100)	
YATIŞ DURUMU					
Servis	Tüm hastalar	20 (8,2)	224 (91,8)	244 (100)	-
	COVID-19	8 (6,5)	116 (93,5)	124 (100)	[a]*0,544*
	Non-COVID-19	11 (9,9)	100 (90,1)	111 (100)	
YBÜ	Tüm hastalar	15 (10,1)	133 (89,9)	148 (100)	-
	COVID-19	3 (13,6)	19 (86,4)	22 (100)	[a]***0,023****
	Non-COVID-19	10 (15,9)	53 (84,1)	63 (100)	
SON TANI					
	Tüm hastalar	102 (7,9)	1175 (92,1)	1277(100)	-
	COVID-19	40 (13,6)	255 (86,4)	295 (100)	[a]***<0,001****
	Non-COVID-19	53 (8,1)	604 (91,9)	657 (100)	

*[a]: Pearson Chi-Square Test [b]: Fisher's exact test *p:<0,05*

[c,d]: Hastalarda birden fazla komorbidite ve başvuru semptomu gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Bir yılı aşkın süredir, tüm dünya, milyonlarca ölümle insan sağlığını tehdit altına alan, yaşam koşullarını tamamen değiştirmiş, patofizyolojik mekanizmaları, doku ve organ sistemleri üzerindeki etkisi, tedavi modaliteleri halen tartışma konusu olan bir salgınla, SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisiyle mücadele etmeye devam etmektedir. Salgının başından bu yana, hastalığın hızla yayılıyor olması ve etkin tedavi yöntemlerinin yokluğu nedeniyle, hem hasta bireyleri sağlıklı bireylerden erken dönemde izole ederek bulaş riskini en aza indirgeyebilmek, hem de hastalığa yakalanmış bireylerde enfeksiyonun erken tanınmasını sağlayacak faktörleri tanımlayarak komplikasyonları ve kötü sonlanımları önleyebilmek adına birçok çalışma yayımlanmış, COVID-19'un klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin, risk faktörlerinin ve prognozu etkileyen faktörlerin sınırları çizilmeye çalışılmıştır.

Literatüre baktığımızda, erkek cinsiyetin COVID-19 ile daha yakından ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Ayrıca şimdiye kadarki kanıtlar, COVID-19'un kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde daha şiddetli hastalığa ve daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Zhou ve ark.'nın 191 COVID-19 olgusunu geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışma cinsiyet dağılımı açısından analiz edildiğinde, tüm gruplarda erkek cinsiyet daha sık olarak rapor edilmiş, ölen grupta erkek cinsiyet oranı daha yüksek bulunmuştur (tüm hasta grubunda %62 (n=119/191), yaşayan grupta %59 (n=81/137), ölen grupta %70 (n=38/54)) (85). Grasselli ve ark.'nın İtalya'dan bildirdikleri çalışmalarında YBÜ'nde takip edilmiş olan 1591 hastada benzer şekilde erkek cinsiyet %82 ile daha sık olarak bildirilmiş, yaş aralığına göre alt grup analizlerinde de sonuçlar erkek cinsiyet lehine anlamlı bulunmuştur (154). Primer sonlanımın hastane içi mortalite olarak belirlenmiş olduğu 200 hastanın dahil edildiği Palaiodimos ve ark.'nın çalışmasında, erkek cinsiyet, bağımsız olarak daha yüksek hastane içi mortalite ve genel olarak daha kötü hastane içi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (OR:2,74; %95 CI, 1,25-5,98; p=0,011) (129). Liu ve ark.'larının COVID-19 ön tanısıyla dahil ettikleri 4880 olgudan oluşan çalışmalarında, örneklem popülasyonunun tümü cinsiyet açısından analiz edildiğinde, 2629 kadın ve 2251 erkek olgunun çalışmaya dahil edildiği görülmüş, ancak erkek cinsiyette RT-PCR sürüntü örneğinin pozitivite oranının kadın cinsiyette olduğundan daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (%40,43'e %36,71, p<0,01) (339). Yine aynı çalışmada yaş gruplarına göre RT-PCR pozitifliği oranları incelendiğinde, yaş arttıkça pozitiflik oranlarının artış gösterdiği saptanmış (yaş 18-30, %24,9; yaş >70, %61,81),

erkek cinsiyet ve ileri yaşta olmanın COVID-19 sensitivitesini artırdığı sonucuna varılmıştır (p<0,05). Xu ve ark.'nın 90 COVID-19 hastasını dahil ederek düzenledikleri çalışmada ise erkek cinsiyet oranı %43 iken kadın cinsiyet %57 oranı ile daha fazla bulunmuştur (84). Çalışmamızda tüm hastalar cinsiyet dağılımı açısından analiz edildiğinde, bulgular literatürle uyumlu idi. Tüm örneklemde erkekler %48,7 kadınlar %51,3 oranında iken erkek cinsiyet oranı, COVID-19 tanısı alan alt grupta daha yüksekti (COVID-19 tanılı hastaların %56,9'u erkek, %43,1 kadındı; p=0,004). Çalışmamızda, hastalarda cinsiyet dağılımı yaş alt gruplarına göre analiz edildiğinde ise, literatürden farklı olarak gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu ancak (p=0,244), ileri yaşta kadınların oranının daha yüksek olduğunu görülmekteydi (≥65 yaş grubunda kadınlar %53,6; erkekler %46,4). Yine literatürden farklı olarak, çalışmamızda kadınlarda YBÜ yatış oranlarının (%74,3'ü kadın, %25,7'si erkekti; p<0,001) ve mekanik ventilasyon desteği ihtiyacının (%75,2'si kadın, %24,8'i erkekti; p<0,001) daha yüksek olduğu izlendi. Sonuçlar, bu bağlamda kadınlar yönünde kötü gözükse de çalışmamızın primer sonlanım noktası olan 30 günlük mortalite oranlarının, cinsiyet dağılımı ile ilişkisinin olmadığı görüldü (p=0,158); istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen, erkek cinsiyette mortalite oranları, kadınlarınkinden daha yüksek idi (%9'a %6,9).

Zhou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 191 hastada yaş aralığı 18-87 yaş arasında değişkenlik göstermekle birlikte ortanca yaş 57 olarak bulunmuştur. Hayatta kalan ve ölen hasta grupları karşılaştırıldığında (n=137, n=54), ölen grupta yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak rapor edilmiştir (p<0,0001) (85). Wu ve ark.'larının 201 COVID-19 hastası üzerinde yaptıkları araştırmada, hastaların yaş ortancası 51 bulunurken, ≥65 yaş üzeri hastaların yüzdesi %19,9 (n=40/201) olarak bildirilmiştir (121). COVID-19'un klinik özelliklerini ve 90 günlük sonuçlarını ortaya koyan 4244 hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif bir çalışmada da benzer şekilde ileri yaş, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Lambermont ve ark.'nın düzenledikleri bu çalışmada, örneklem grubu hayatta kalanlar ve ölenler olarak ikiye ayrılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ölen grupta yaş ortalamasının daha ileri olduğu, YBÜ'ne kabul sırasındaki SOFA skorlarının daha yüksek olduğu, invaziv mekanik ventilasyon oranlarının daha fazla olduğu ve daha fazla komorbiditeye sahip oldukları bildirilmiştir (122). İleri yaşın, bölgeden bölgeye değişkenlik gösteren ölüm oranları üzerine de belirgin etkisi olduğu düşünülmektedir. Demografik özellikleri nedeniyle diğer ülkelerden farklı olarak 65 yaş ve üzeri nüfusun tüm nüfusun yaklaşık %23'ünü oluşturduğu İtalya'da, özellikle salgının başlarında dikkatleri üzerine çeken yüksek ölüm oranlarının ülkedeki yaşlı

dağılımı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (9). Amerika CDC Haftalık Morbidite ve Mortalite Raporu (MMWR) verilerine göre COVID-19 vakaları ve hastalığın şiddetinin yaş gruplarına göre yapılan analizlerinde 4.226 vakanın %31'inin 65 yaş ve üzeri olduğu, yine hospitalizasyonların %45'i, YBÜ'ne kabul edilenlerin %53'ü ve COVID-19 ile ilişkili ölümlerin %80'inin 65 yaş ve üzeri hastalarda bildirildiği belirtilmiş, şiddetli sonuçların ise çoğunlukla 85 yaş ve üzeri yaşlılarda gözlendiğine vurgu yapılmıştır (123). Çalışmamızda, tüm örneklem grubunun yaşlarının 18-99 arasında değişmekte olduğu ve ortanca değerin 54 olduğu bulundu. COVID-19 tanılı alt grubun yaş ortalaması 54,32±20,177 ile literatürle benzerdi. Çalışmamızda hastalar 18-44, 45-64 ve 65 yaş ve üzeri yaş gruplarına bölündüğünde, literatürle benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda hastalarda 65 yaş ve üzeri olmak, daha fazla komorbidite, toraks görüntülemelerinde BT'de daha fazla pnömoni lehine bulgu, daha fazla servis yatış ihtiyacı ve daha uzun süreler hospitalizasyon ile sonuçlandı ve hepsi için p değeri <0,001 idi. Yatan hastaların yaş ortalaması 62,76±18,33 olarak hesaplanarak yatış ihtiyacı olan hastaların daha ileri yaşta olduğu görüldü. Çalışmamızda primer sonlanıma ulaşan 101 hastanın %80,2'si ≥65 yaş idi ve ileri yaş, mortalite ile ilişkiliydi (p<0,001).

Liu ve ark.'larının solunum yolu enfeksiyonu semptomları taşıyan veya COVID-19 şüpheli temas öyküsü bulunan 4880 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, örneklem popülasyonunun hepsine RT-PCR testi uygulanmış ve %38,42 hastanın sürüntü örneğinin pozitif sonuçlandığı rapor edilmiştir (339). Sümer ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya dahil edilen 407 olası COVID-19 hastanın ise %36,6 oranıyla 149'unun RT-PCR testinin pozitif sonuçlandığı gösterilmiştir (82). Çalışmamızın tüm örneklem grubu COVID-19 şüpheli temas öyküleri açısından incelendiğinde, hastaların %16,2'sinin (n=207) şüpheli temas öyküsü vardı ve literatür verileriyle uyumlu olarak COVID-19 şüpheli temas öyküsü bulunan hastaların %40,6'sının doğrulanmış COVID-19 vakası oldukları görüldü. COVID-19 hastalarında temas öyküsü, non-COVID-19 grubuyla karşılaştırıldığında, beklenen şekilde daha fazla idi (p<0,001). Çalışmamıza dahil edilen 1277 hastadan 259'unun (%23,4) doğrulanmış COVID-19 olgusu olduğu ancak başvuru anında alınan RT-PCR sürüntü testlerinin daha az oranda pozitif geldiği tespit edildi (%19,7).

COVID-19'a ilişkin klinik bulguların spektrumu geniştir. Zhou ve ark., COVID-19 hastalarında başvuru semptomları olarak en sık ateş (%94) ve öksürük (%79) görüldüğünü rapor ederken, bunları halsizlik ve miyalji sırasıyla %23 ve %15 oranlarıyla takip etmiş, GİS semptomlarının, ishal %5, bulantı/kusma %4 olmak üzere daha nadir görüldüğü tespit edilmiştir (85). GİS semptomlarıyla ilişkili olarak Han ve ark., hafif şiddette hastalık

kriterlerini karşılayan 206 COVID-19 olgusunu inceledikleri çalışmalarında, çalışmanın örneklem grubunu sadece GİS semptomları olan hastalar, hem GİS hem solunum semptomları olan hastalar ve sadece solunum semptomları olan hastalar olmak üzere 3 gruba bölmüşlerdir. Sonuçları karşılaştırdıklarında GİS semptomlarıyla başvuran hasta gruplarında ateşin daha az görüldüğünü ($p<0,001$), viral klirensin daha uzun sürdüğünü ($p<0,001$), sadece GİS semptomlarıyla başvuran grupta tanıya kadar geçen sürelerin daha uzun olduğunu ve kadın cinsiyette GİS semptomların daha sık görüldüğünü ($p=0,048$) tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada %32,5 (n=67/206) oranıyla ishal görülme sıklığının azımsanmayacak yüzdelerde olduğu rapor edilmiştir (340). Guan ve ark.'nın 1099 doğrulanmış COVID-19 olgusunu inceledikleri çalışmalarında yine en sık semptomlar olarak ateş (başvuru anında %43,8, hospitalizasyon süreleri boyunca %88,7) ve öksürük (%67,8) bildirilirken, ishal (%3,8) ve bulantı/kusmanın (%5) hastalarda yaygın olmadığı rapor edilmiştir (78). Bunun yanı sıra Xu ve ark., pandeminin erken dönemlerinde Çin'den bildirdikleri bir çalışmayla, araştırma grubunun %7'sinde başvuru anının asemptomatik olduğunu kaydetmiş, sadece temas öyküsünün sorgulanmasının henüz semptomların başlamadığı presemptomatik dönemde veya asemptomatik hastalarda bulaş zincirini kırabilmek adına önemini vurgulamışlardır (84). Sümer ve ark. ise çalışmalarında COVID-19 hastalarında cinsiyet ve semptom dağılımı ilişkisini analiz etmişler; ateş, miyalji, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nefes darlığı, ishal, tat bozukluğu ve anozmi semptomlarının cinsiyete göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını rapor etmişlerdir ($p>0,05$) (82). Literatürle benzer şekilde, çalışmamızda COVID-19 şüphesi ile değerlendirmesi yapılan tüm örneklem grubunda en sık görülen semptomlar halsizlik (%31,8), ateş (%30,3), nefes darlığı (%27,4) ve öksürük (%23,7) idi. COVID-19 tanısı alan alt grupta ise en sık ateş (%44,7), halsizlik (%43,1) öksürük (%36,6) ve miyalji (%24,7) gözlendi. GİS semptomlarının COVID-19 alt grubunda dağılımı ise %11,5 bulantı/kusma, %8,5 ishal, %5,4 karın ağrısı ile daha az yaygındı. Çalışmamızda, Xu ve ark.'nın araştırma grubundan daha düşük olmakla birlikte, örneklem grubumuzun %1'inin başvuru anında aktif semptomunun olmadığı ve bu olguların %30,8'inde ise son tanının COVID-19 olduğu görüldü. Asemptomatik başvuruların sıklığının az olması, tarama ve filyasyon araştırmalarının yapıldığı, acil servisimizden ayrı çalışan hastanemiz 'COVID-19 Polikliniği'nin varlığıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmaları, başvuru semptomları ve prognoz ilişkileri açısından değerlendirdiğimizde, Wu ve ark., nefes darlığı ile başvuran hastalarda ARDS olasılığının daha yüksek olduğunu ($p<0,001$) (121), Wang ve ark., YBÜ'ne yatan hastalarda YBÜ

ihtiyacı olmayanlara göre yine dispne (p<0,001) ve ilaveten anoreksi (p<0,001), faringalji (p=0,003) ve halsizliğin (p=0,007) daha sık olduğunu (86), yine Tian ve ark., ciddi hastalık olarak tanımladıkları solunum yetmezliğinin dispne ile başvuran hastalarda beklenen şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğunu (p<0,001) (341) rapor etmişler ve solunum sıkıntısı ile prognoz ilişkisini açıkça ortaya koymuşlardır. Çalışmamızdaki YBÜ'ne yatırılan hastaların da nefes darlığı oranlarının servise yatan hastalardakine kıyasla daha yüksek bulunması (%29'a%13), yine YBÜ yatış ihtiyacı olan hastalarda en sık eşlik eden semptomun nefes darlığı olması, literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda da solunum sıkıntısı varlığının kötü prognoz öngördürücüsü olabileceğini düşündürmektedir. Yine çalışmamızda başvuru anında nefes darlığı yakınması olan hastalarda toraks BT'de infiltrasyon varlığının nefes darlığı ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu bulundu (p<0,001).

Hastaların semptomlarının başlangıcından acil servise başvurana kadar geçen süreler incelendiğinde Huang ve ark.'nın 41 doğrulanmış COVID-19 olgusunu analiz ettikleri çalışmalarında, hastaların semptomlarının başlangıcından hastane başvurularına kadar geçen sürenin medyan değeri 7 gün olarak bulunmuştur (91). Çalışmamızda ise hastalarda semptomların başlamasından acil servise başvurana geçen ortalama süreler ise 2,91±1,92 gün olarak hesaplandı (medyan değer; 2 (0-21) gün). Çalışmamız örneklem grubunda bu sürelerin daha kısa olmasının, toplumumuzda insanların acil servislere erişebilirliğinin daha kolay olması ile ilişkisi olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda tüm hastaların %22,5'i aktif sigara kullanırken, erkeklerde bu oran daha yüksek bulundu (tüm erkeklerde %28; tüm kadınlarda %17; p<0,001). Örneklem grubumuzdaki sigara kullanım yüzdelerinin, 15 yaşın üzerindeki nüfusun %26,5'inin her gün düzenli olarak tütün ürünü kullanmakta olduğu Türkiye'deki sigara kullanımına ilişkin veriler ile uyumlu olduğu görüldü (139).

Hem aktif sigara içiciliğinin hem pasif maruziyetin solunum sistemi ve diğer sistemik enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı bilgisinin ışığında (140), sigara kullanımı ve COVID-19 ile ilişkili pek çok çalışma yayımlanmıştır. Zhou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastanede yatan 191 hastanın ölen ve yaşayan hasta alt grupları arasında sigara kullanım öyküleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,21) (85). Büyük bir örneklem grubuna sahip olan ve Çin'in farklı bölgelerinde hastanelerden kayıtları alınan 1099 hastanın incelendiği Guan ve ark.'nın düzenledikleri retrospektif çalışmada ise, hastaların sigara içme durumlarına göre tanımlayıcı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu bağlamda, total örneklem grubunun hafif ve şiddetli hastalığa sahip olma durumuna göre iki gruba ayrıldığı

çalışmada (n=926, n=123), sigarayı bırakmış olan ve aktif içenlerin oranı şiddetli hastalığa sahip olanlarda (%5,2; %16,9) hafif hastalığa sahip olanlara göre (%1,3; %11,8) daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, mekanik ventilasyon ihtiyacının, YBÜ yatış oranlarının ve ölümün aktif sigara kullanan veya kullanıp bırakmış olan hasta grubunda daha yüksek olduğu (%25,8; %7,6), herhangi bir olumsuz sonuç yaşamayan hasta grubunda ise aktif sigara kullananların yüzdesinin %11,8 içip bırakanların yüzdesinin ise sadece %1,6 olduğu saptanmıştır (78). Simons ve ark.'nın 233 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde hospitalizasyon ihtiyacı, hastalık şiddeti ve mortalitenin sigara içen ve kullanıp bırakmış olan gruplarda hiç içmeyenlere kıyasla daha fazla olduğu rapor edilmiştir (147). Yine Liu ve arkadaşlarının Wuhan'da bulunan üç hastaneyi dahil ederek örneklem grubunu COVID-19 pnömonisi olan 78 olgu olarak belirledikleri çalışmalarında, hastalar kliniği düzelen/stabilize olan ve kliniği progrese olan olgular şeklinde 2 gruba ayrılmış ve sigara kullanımlarıyla hastalık gidişatının ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada hastalığın progrese olduğu grupta sigara kullanım oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%27,3'e %3; p=0,018) (342). Çalışmamızda sigara kullanımı cinsiyet ile ilişkiliydi (p<0,001). Erkeklerin %54,5'i, kadınların %76,3'ü sigara kullanmıyor iken, yine erkeklerin %17,5'i, kadınların ise %6,4'ü kullanıp bırakmış kategorisinde idi. Son tanılara göre sigara kullanım yüzdelerine baktığımızda ise COVID-19 tanısı alan grubun %25'inin, non-COVID-19 tanısı alan grubun %21,6'sının aktif sigara kullandığı görüldü ve iki grup arasında sigara kullanımları açısından COVID-19 tanılı hastalar yönünde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,037). Zhou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada olduğu gibi, çalışmamız örneklem grubunun ölen ve yaşayan hasta alt grupları arasında sigara kullanımını karşılaştırdığımızda hem tüm örneklemde, hem de COVID-19 tanılı alt grupta sigara kullanımı ve sağkalım arasında anlamlı ilişki yoktu (tüm örneklemde aktif sigara kullananların %10,1 sigara içmeyenlerin %7,4 ölüm görüldü. COVID-19 grubunda ise sigara içenlerde ölüm oranı %9,4 iken, içmeyenlerde bu oran %12,6 idi; sırasıyla p=0,323 ve 0,111). Yine COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon ihtiyacı ve YBÜ yatış oranları ile sigara kullanımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla p=0,226 ve p=0,139). Primer sonlanım ile sigara ilişkisi anlamlı bulunmazken, çalışmamızın COVID-19 tanısı alan hasta alt grubunda, sigara kullanan hastaların %56,6'sı, kullanıp bırakmış hastaların ise %72,1'inde toraks BT görüntülemelerinde infiltrasyon görülmüş olup, bu oranlar, toraks BT bulgusu olmayan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi (p=0,03).

Her hastalıkta olduğu gibi, COVID-19 hastalarında da komorbiditelerin varlığının hastalık prognozunu kötüleştirebildiğinde dair varsayımlardan yola çıkarak pek çok çalışma yayımlanmıştır. Zhou ve ark.'nın Çin'den bildirdikleri 191 hastanın dahil edildiği retrospektif kohortta, hastalarının %48'inin (n=91) herhangi bir komorbiditesinin olduğu, en sık eşlik eden komorbiditenin %30 ile (n=58) hipertansiyon, hipertansiyonu takiben hastalarda sırasıyla DM (%19, n=36) ve KAH (%8, n=15) varlığı gösterilmiştir (85). Hipertansiyonun eşlik ettiği COVID-19 hastalarında kötü sonuçları değerlendiren 6560 olgunun dahil edildiği bir meta-analizin sonuçlarına göre hipertansiyon, COVID-19 hastalarında artan mortalite, şiddetli COVID-19, ARDS ve artan YBÜ ihtiyacı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (161). 656 hastanın dahil edildiği başka bir meta-analizin sonuçları ise, başvuru anında herhangi bir komorbiditeye sahip hastaların yüzdesini %36,8 (%95 CI, %24,7-48,9) olarak, sıklık sırasına göre ise ilk sırada olmak üzere hipertansiyon varlığı yüzdesini %18,6 (%95 CI, %8,1-29,0) olarak bildirmişlerdir (162). Sang L ve ark.'nın Çin'de düzenledikleri ve COVID-19'da sekonder enfeksiyonların görülme sıklığı ve hastalığın şiddeti üzerine etkilerini inceledikleri çok merkezli çalışmalarında özellikle YBÜ'nde takip edilmekte olan hastalarda sekonder enfeksiyon prevalansı artmış bulunmuş, sekonder enfeksiyon saptanan hastalarda en sık hipertansiyon olmak üzere komorbidite sıklığının da daha fazla olduğu bildirilmiştir (163). ABD'de yapılan başka bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 1482 hastanın %89,3'ünde en az bir kronik hastalık varlığı saptanmış, yine hipertansiyonun %49,7 sıklık ile hipertansiyonun ilk sırada yer aldığına vurgu yapılmıştır (164). Grasselli ve ark.'nın 1591 COVID-19 hastası ile yaptıkları çalışmalarında benzer şekilde en sık komorbiditenin HT olduğu (n=509, %49) ve HT gurubunda yaşın daha ileri olduğu tespit edilmiştir (HT grubu, ortanca yaş 66 [60-72]; HT'u olmayan grup, ortanca yaş 62 [54-68]; p<0,001). En yaygın ikinci ve üçüncü komorbiditeler ise kardiyovasküler hastalık ve hiperlipidemi olarak gösterilmiş (n=223/1591, %21 [%95 CI, %19-24] ve n=188/1591, %18 [%95 CI, %16-20]), 80 yaşın üzerindeki tüm hastalarda en az bir komorbidite varlığı raporlanmıştır (154). Yine aynı çalışmada yaş-mortalite ilişkisi analizinde yaşla birlikte mortalite oranlarının artış gösterdiği izlenmiştir (n=786/1591, yaş ≥64; n=795/1591, yaş ≤63; mortalite %36'ya %15, [%95 CI, %17-26]; p<0,001). Guan ve ark., 1099 COVID-19'lu hastayı inceledikleri çalışmalarında, popülasyonun %23,7'sinin en az bir komorbiditeye sahip olduklarını bildirmişlerdir (78). Yang ve ark.'nın 7 çalışmayı inceleyip 1576 enfekte hastayı dahil ettikleri meta-analizlerinin sonuçları ise, en sık prevalans gösteren komorbiditelerin sırasıyla HT (%21,1, %95 CI: %13-27,2), DM (%9,7, %95 CI: %72- 12,2),

kardiyovasküler hastalık (%8,4, %95 CI: %3,8-13,8) ve kronik pulmoner hastalık (%1,5, %95 CI: %0,9-2,1) olduğunu, altta yatan kronik pulmoner hastalık, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon varlığının hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (343). İtalya'dan bildirilen ölen 355 COVID-19 hastasının incelendiği çalışmada, hastaların %30'unun iskemik kalp hastalığı, %35,5'inin diyabet, %20,3'ünün aktif kanser, %24,5'inin atriyal fibrilasyon, %6,8'inin demans ve %9,6'sının inme öyküsünün bulunduğu, aynı çalışmada komorbidite sayılarına göre yapılan incelemeyle %25,1 hastada tek, %25,6 hastada 2, %48,5 hastada ise 3 ve daha fazla komorbidite varlığı gösterilmiş, komorbidite sayısı arttıkça mortalite riskinin de arttığı ortaya konmuştur (9). Çalışmamızda da, literatürle benzer şekilde hem tüm hasta grubunda hem COVID-19 tanılı alt grupta en sık eşlik eden komorbiditenin, sırasıyla %21,3 ve %20,3 ile HT olduğu görüldü. COVID-19 hastalarında HT'u takiben en sık eşlik eden komorbiditeler sırasıyla %11,6 ile AF, %11 ile DM ve %9,7 ile KAH olarak izlendi. Literatür ile uyumlu olarak en sık görülen komorbidite HT olarak bulunurken AF'nin, literatürden farklı olarak çalışmamızda ikinci sıklıkta en sık görülen komorbidite olduğu görüldü. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda komorbidite sayıları 0-8 arasında değişmekte iken yaş ilerledikçe komorbiditelerin kümülasyon gösterdiği izlendi. İleri yaş ve komorbidite sıklığı ilişkiliydi ($p<0,001$). Hastaların %22,4'ünde hiç komorbidite yok iken, %77,6'sında en az bir komorbiditenin eşlik ettiği görüldü. 65 yaş ve üzeri hastaların sadece %1,4'ünde eşlik eden komorbidite yok iken, 18-44 yaş grubunda bu oran %72,8'e varan yüzdelerde idi.

Çalışmamızın örneklem grubunda YBÜ ihtiyacı olan grupta yine en sık eşlik eden komorbiditeler; sırasıyla HT, DM, KAH e AF olarak kaydedilirken, COVID-19 tanısıyla primer sonlanıma ulaşan hastalarda da en sık HT, AF, DM ve KAH vardı. Literatürle uyumlu olarak, HT, DM ve kronik kalp hastalıkları, hastalarda kötü sonlanımla ilişkiliydi. Cinsiyete göre komorbiditelerin dağılımını incelediğimizde, HT kadınlarda %53,8, erkeklerde %46,2; AF kadınlarda %51,2, erkeklerde %48,8 ve DM kadınlarda %52,9, erkeklerde %47,1 olarak tespit edilerek bu yüzdelerin, kadınlar lehine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,045$). KAH ise erkeklerde daha fazlaydı (%54,1'e %45,9). Malignite öyküsü ise yarıdan fazla oranla erkeklerde daha sık görüldü (%55,6'ya %44,4). Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalar, popülasyondaki risk, enfeksiyon ve hastalık dağılımını ve cinsiyetin klinik sonuçları ne ölçüde etkilediğini anlamak için gereklidir. En önemlisi, cinsiyete göre karşılaştırmalar yapılması, klinik yaklaşım modalitelerini yenilemeye yardımcı olabilir ve komorbiditeleri olan yaşlı erkeklerin kadınlara, gençlere veya

komorbiditesi olmayanlara göre ek önlem, gözetim veya daha erken yoğun müdahaleye tabii tutulmasını sağlayabilir.

Abrishami ve ark.'nın, renal transplant öyküsü bulunan hastalarda klinik özellikleri ve sağkalımları değerlendirdikleri çalışmalarında, 12 hastanın 8'inin primer sonlanım noktası olan mortaliteyle sonuçlandığı ve hastaların %75 oranında erkek, %25 oranında kadınlardan oluştuğunu göstermişlerdir (344). Hastanemizin transplantasyon konusunda ülkede önde gelen merkezlerden olması nedeni ile, acil servisimizde de transplant öyküsü olan hatırı sayılır oranda hasta bakılmaktadır. Çalışmamıza dahil olan COVID-19 şüpheli 20 hastanın literatürle benzer şekilde %75'inin erkek, %25'inin kadın olduğu, 11 hastada son tanının COVID-19 olduğu, hiçbir hastanın primer sonlanıma ulaşmadığı ancak 1 hastanın YBÜ yatış ve IMV ihtiyacı olduğu saptandı.

Zhou ve ark.'nın çalışmalarında, tüm grupta WBC ortalama 6,2 (4,5-9,5) olarak bulunmuş, ölen grupta hayatta kalan gruptakine göre WBC sayılarının ortalaması daha yüksek bulunmuştur (9,8 (6,9-13,9); 5,2 (4,3-7,7); $p<0,0001$). Lenfositopeni açısından bakıldığında ise tüm grupta %40 hastada lenfositopeni görülmüş ve ölen grupta yüzdeler anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%76; %26, $p<0,0001$). Yine ölen grupta yaşayan gruba göre ayrı ayrı anemi, trombositopeni, d-dimer yüksekliği, kreatinin yüksekliği, troponin yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği, LDH, ALT ve ferritin yüksekliği istatistiksel anlamlı olarak gruplar arasında farklı bulunmuştur (85). Li ve ark.'nın 83 COVID-19 pnömonili hastayı, 58 olguyu hafif, 23 olguyu ağır hastalık grubuna dahil ederek pnömoni ciddiyeti ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında, ağır hastalık grubuna dahil edilen olguların CRP, nötrofil, lökosit ve prokalsitonin düzeylerinin hafif hastalık grubuna dahil edilen COVID-19 pnömonili olgulardan daha yüksek olduğu ve lenfosit sayılarının ağır hasta grubunda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yine BT varlığı ile artmış solunum sayısı ve solunum semptomlarının sıklığı ilişkili bulunmuştur (345). BT bulgularının varlığı ve semptomatolojinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, BT bulguları olmayan hasta grubunda GİS semptomlarının daha sık izlendiği ortaya konmuştur (257). Toraks BT bulgularının hastalığın şiddeti ve prognoz ile ilişkisini anlamak amacıyla 130 semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olgusunun dahil edildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada lober BT ciddiyet skorunun numerik olarak artmasıyla mortalitenin, CRP ve d-dimer düzeylerinin doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur (258).

Çalışmamızda COVID-19 tanılı olan ve olmayan hasta grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılım analizi benzer bulunmuş olmakla birlikte; BT sonuçları ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Toraks görüntülemesinde infiltrasyon varlığı saptanan hastalarda platelet, lenfosit ve hgb sayımları daha düşük bulunurken, platelet/lenfosit oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,002$). Akut faz reaktanları olan CRP, AST ve LDH, BT bulgusu olan grupta daha yüksek değerlerdeydi ($p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Yine direk bilirubin, pnömonisi olan grupta daha yüksek bulundu (0,041). D-dimer yüksekliği, BT'de infiltrasyon varlığıyla ilişkiliydi ($p<<0,001$). Böbrek fonksiyon testleri, BT de infiltrasyonu olanlarda daha yüksekti (kreatinin, GFR ve BUN için ayrı ayrı olmak üzere $p<0,001$). Kan gazı analizlerinde, BT'de pnömonisi olanlarda HCO_3 daha düşük, laktat daha yüksekti ($p<0,001$). CK-MB ve troponin yüksekliği ile BT bulgularının korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızın hasta grubunda başvuru anında ölçülen sPO_2 değerleri, dakika solunum sayıları ve solunum semptomları olan öksürük nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile BT'de infiltrasyon varlığı arasında da pozitif korelasyon söz konusu idi. Yine BT'sinde pnömonisi olan hastalarda halsizlik yakınmasının varlığı ilişkiliydi.

Başvuru anında negatif RT-PCR sonuçları olmasına rağmen pozitif BT bulguları elde edilebildiği gibi, görüntülemede COVID-19 varlığına işaret eden bulguların saptanamadığı erken evre vakalar da görülebilmektedir. Bazı çalışmalar ile, hastalığın erken döneminde olguların yaklaşık olarak %50'sinde pozitif BT bulgusu izlenmeyebileceği rapor edilmiştir (250). Bu nedenle, COVID-19 düşündüren solunum sistemi bulguları ile hastaneye başvuran hastalarda, Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT) görüntülemesi, rutin görüntüleme yöntemi olarak kabul görmektedir (252). Tekrarlanan sürüntü testleri ve BT taramasının bir kombinasyonunun, COVID-19 enfeksiyonu konusunda yüksek klinik şüphesi olan ancak RT-PCR testi negatif olan kişiler için yararlı olabileceği söylenmektedir (253). Bu bağlamda, ilk RT-PCR testi negatif gelen ancak BT bulguları olan olgular yüksek şüpheli olarak atfedilmeli, uygun sürelerde tekrarlayan sürüntü örnekleri alınarak, pandemi yönetim ve tedavi algoritmaları erken dönemde başlatılarak yönetilmelidir (253). Semptomatik hastaların yanı sıra, asemptomatik ancak yüksek düzeyde şüphe duyulan hastaların erken tanınmasında da toraks BT görüntülemesinin yararlı olabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir (254). Literatürle uyumlu şekilde, çalışmamızda da tüm grupta başvuru anında BT görüntülemesi yapılan hastaların sadece %50'sinden azında infiltrasyon var iken (%34,9), COVID-19 tanısı alan grupta bu oran %71,2 idi. BT'sinde infiltrasyonu olan hastaların yarısından fazlası 65 yaş ve üzeri grupta idi (%54,8). BT'de infiltrasyon varlığı ile ileri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Yine başvuru anında bakılan ilk RT-PCR testi negatif

sonuçlanan hastaların ise %37,7'sinde toraksa yönelik görüntülemeler, COVID-19 ile ilişkili olarak şüpheli bulgular içermekte iken, infiltrasyonu olan bu olguların %27,9'unda son tanının COVID-19 olduğu görüldü.

Zhou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, hospitalize edilmiş olan ve ölen-yaşayan hasta gruplarının solunum desteği ihtiyacı açısından analiz edilmesiyle ölen grupta beklenildiği şekilde yüksek akımlı oksijen terapisi, NIMV, IMV, ECMO ve RRT'ne ihtiyacın istatistiksel olarak daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (85). Grasselli ve ark.'nın doğrulanmış 1591 COVID-19 vakasını değerlendirdikleri çalışmanın sonuçları, 1300 hastanın solunum desteği ihtiyacı olduğunu ve 1287'sinin (%99, [%95 CI, %98-99]) YBÜ şartlarında NIMV ya da IMV desteği aldığını göstermiştir (NIMV ihtiyacı; n=137/1287, %11 [%95 CI, %9-12] ve IMV ihtiyacı; n=1150/1287, %88 [%95 CI, %87-90]) (154). Çalışmamızda, yüksek akımlı oksijen tedavisinin mortalite oranları üzerine etkili olmadığı görülürken, IMV alan hasta grubunda %4,7, almayan grupta %8,1 ile mortalite oranlarında sayısal bir düşme olduğu ancak IMV tedavisi ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p=0,4). Düşük akımlı oksijen ve NIMV tedavilerinin sağkalım üzerine etkisi olduğu görüldü (sırasıyla p=0,017 ve 0,012). Yine IMV alan hastalarda IMV'da kalma süresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,298). IMV'da kalma süreleri, COVID-19 son tanısı ile ölen ve ölmeyen gruplar arasında da benzerdi (p=0,696).

COVID-19 hastalarında mortalite oranlarının pek çok faktörden etkilenerek, kabaca %2,3 olduğu ancak kritik hastalarda bu oranların kimi çalışmalarda %61,5'lere varan oranlara yükselebildiği gösterilmiştir (346). Aynı dönemlerde yapılan bir çalışmada ölüm oranları Çin'de %2,3 iken, İtalya'da bu oran %7,2 olarak bildirilmiştir (9). Huang ve ark.'nın 41 doğrulanmış COVID-19 olgusunu analiz ettikleri çalışmalarında, çalışmanın örneklem grubunun mortalite oranı %15 olarak bildirilmiştir (91). Çalışmamızda tüm grupta mortalite oranı %7,9 görülürken, COVID-19 tanısı alan grupta ölen hastaların tüm grupta oranı %3,13 olarak bulundu. Ancak COVID-19 son tanısıyla takip edilen olgular içerisinde mortalite oranı %13,6 idi. COVID-19 mortalite oranlarının ülkemiz için ve global olarak bildirilen yüzdelerden farklı olmasının, örneklem grubumuzda komorbidite sıklığının fazla olması ve 45 yaş ve üzeri hastaların grubun %61,5'ini oluşturmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Wu ve ark.'larının mortalite ve ARDS gelişimini primer sonlanım olarak bildirdikleri aynı zamanda klinik, demografik, laboratuvar özelliklerin rapor edildiği 201 COVID-19'lu hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmalarında, ileri yaş (≥65), ≥39 °C üzeri ateş,

komorbiditelerin özellikle de HT ve DM'nin var olması, laboratuvar bulguları olarak nötrofili, lenfositopeni, yüksek AST, LDH, CRP, ferritin ve d-dimer yüksekliğinin bulunması ARDS gelişimi ve mortalite ile daha yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (121). Çalışmamızda komorbiditeler, özellikle kalp yetmezliğinde %11,8, kronik pulmoner hastalıklarda %11,2 ve malignite öyküsü olanlarda %10,1'e varan oranlarda daha yüksek mortalite oranları ile ilişkiliydi.

Wang ve ark.'nın COVID-19 pnömonisi olan hospitalize edilmiş 138 hastayı analiz ettikleri çalışmalarında, hastaların %26'sının yoğun bakım ihtiyacının olduğu ve tüm popülasyonda mortalite oranlarının %4,3 olduğu rapor edilmiştir (86). Çalışmamızda, COVID-19 tanısı alan grupta 22 (%7,5) hastada YBÜ ihtiyacı olurken, aynı grupta mekanik ventilasyon desteği alan hasta sayısı 23 (%7,8) olarak izlendi. YBÜ'ne yatırılan hastalarda COVID-19 son tanısıyla ölüm oranları %13,6 iken COVID-19 dışı bir son tanıyla ölüm oranı %15,9 olup son tanılara göre YBÜ hastalarında mortalite oranlarında son tanısı non-COVID-19 olan grup yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,023). Son tanıya göre YBÜ mortalite oranlarının non-COVID-19 tanısı alan grup lehine anlamlı çıkmasının, hastanemiz COVID-19 YBÜ kapasitesinin düşüklüğü nedeniyle COVID-19 tanılı hastaların dış merkeze sevkinin daha sık olması ve dış merkez sevki gerçekleşen hastalarda ölüm gerçekleştiğinde verilere ulaşılamadığından bu hasta grubunun çalışma dışı bırakılmış olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ

COVID-19, tüm gündemlerimizin seyrini değiştirmesi, beklenmedik düzeylere varan mortalite oranlarıyla insan yaşamını tehdit etmesi, sosyal, ekonomik ve politik etkileri, halen aydınlatılamamış patofizyolojik mekanizmaları ve daha pek çok yönüyle, ikinci dünya savaşından bu yana görülen en büyük global felaket olarak kabul edilmektedir. Geriye dönüp baktığımızda, özellikle tüm sağlık çalışanlarının ve bilim adamlarının hiçbir zaman unutmayacağı bir dönem olarak kalacağı tartışılmaz gerçeğimizdir. Bugüne kadar, halen dinamik sürecinin içinde olduğumuz bu salgın namına, binlerce araştırma gerçekleşmiş, sayısız çalışma yayımlanmıştır. Bir taraftan teknoloji, bilim ve tıp alanında kat edilmiş olan ilerlemeler hastalığı tanımlamada, tanı ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde işleri hızlandırmakta, ancak diğer taraftan hastalığın kompleks yapısı, patojenin hızlı yayılmasına neden olan virojenitesi, süreç uzadıkça zorlaşan temas izolasyonu problemi, vaka sayılarının artış gösterdiği pik dönemlerinde belirgin olmak üzere hastane kapasitelerinin kimi zaman yetersizliği gibi faktörler ise salgınla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, hastalıkla mücadele etmenin yollarını aradığımız klinik çalışmalar devam etmektedir.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da erkek cinsiyet ve ileri yaş COVID-19 hastalarının sıklığının daha fazla olması, komorbiditelerin kötü prognoz açısından belirgin risk oluşturması; erkek cinsiyet ve ileri yaş grubunda, komorbidite sayısı fazla olan hastalarda HT varlığında hastalık ile ilişkili olabilecek şikayetlerle başvuru söz konusu ise, bu hasta gruplarının özellikli olarak atfedilip tanı ve tedavi algoritmalarının klinisyenlerce erken aktive edilmesinin, hastalık prognozunun kötüye gidişatını engellemede önemli bir basamak olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, hastalarda şüpheli temas öyküsü var ise, azımsanmayacak yüzdelerde son tanının COVID-19 olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle acil servise herhangi bir nedenle başvuran tüm hastalarda şüpheli maruziyet öyküsünün mutlaka sorgulanması gerektiği unutulmamalıdır. Yine çalışmamızda sigara kullanımının erkek cinsiyette toplum geneline göre, COVID-19 tanısı alan grupta ise COVID-19 dışı bir tanı almış olan gruptaki olgulara göre daha yüksek yüzdelerde görülmüş olması, her ne kadar sağkalım sonuçlarını değiştirmemiş olsa bile sigara kullanımının BT'de artmış infiltrasyon varlığı ile ilişkili bulunması nedenleri ile, aktif sigara içen olgularda solunum semptomları olmasa bile erken görüntülemenin yapılabileceği akılda tutulmalıdır. COVID-19 ile ilişkili klinik bulguların spektrumu çok geniştir ve bu durum, hastalığın acil

servislerde pek çok durumda ayırıcı tanı arasında yer almasına, acil servislerin yönetimlerinde hem lojistik hem algoritmik revizyonlar yapılmasına sebep olmuştur. Her ne kadar yaygın görülen klinik bulgular olarak ateş, halsizlik, miyalji ve solunumsal semptomlar olarak belirlenmiş olsa bile, GİS semptomlarının, nadir olarak gösterilmiş atipik semptomların, tat/koku kaybının da klinisyenleri COVID-19 şüphesi konusunda uyarıcı olması gerektiği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda, en sık görülen semptomların literatürle paralellik göstererek COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalarda sırasıyla en sık halsizlik, ateş, nefes darlığı ve halsizlik olduğu görülmekle birlikte, atipik başvuruların ve özellikle GİS semptomların sıklığının azımsanmayacak yüzdelerde olduğunu göstermiş olduk. Çalışmamızda yer alan başvuru anında asemptomatik hastalarda COVID-19 tanısı alan olguların sayısının da dikkat çekici olduğunu görmemiz nedeniyle, acil servislerde semptomatolojinin, hastalığı dışlamada yeterli olmadığını unutmamak gerekmektedir.

Başvuru anında bakılan ilk RT-PCR testlerinin negatif sonuçlanma oranlarının yüksek olması, acil servislerde değerlendirilen COVID-19 şüpheli hastalar için izolasyon önlemlerinin erken sonlandırılması ile sonuçlanmamalıdır. Kontrol RT-PCR sürüntü örneklerinin ancak 24-48 saat sonra tekrar edilebiliyor olması, kontrol numunelerin sonuçları elde edilinceye kadar geçen sürelerin uzun olmasının acil servislerde kalabalığa, uzun hasta bakım, gözlem ve izolasyon sürelerine, kısıtlı yatağa sahip olduğumuz salgın dönemlerinde yatak sayısı ihtiyacının artmasına sebep olmaktadır. Bu bağlamda klinisyenlere tanısal anlamda yardımcı olabilecek ek testlere ihtiyaç vardır. Bu noktada toraks BT görüntülemesi, klinisyenlere yardımcı olmalıdır. Çalışmamızda başvuru anında RT-PCR alınan hastaların %80,2'sinin sürüntü numunesi neticelerinin negatif bulunması, ancak bu hasta grubunda eş zamanlı çekilen toraks BT sonuçlarının %37,7 oranıyla infiltrasyon varlığı lehine sonuçlanması, literatürü destekler niteliktedir. Üstelik bu hastaların %27'9'unun doğrulanmış COVID-19 vakası olduğu görülmüştür. Çalışmamızda BT'de infiltrasyon olması ile başvuru anında saturasyon düşüklüğü ve takipne olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiş, yine BT bulgusu olması ile hastalarda başvuru anında solunum semptomları olan öksürük ve nefes darlığı ile, halsizlik ve göğüs ağrısının bulunması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. GİS semptomları olan hastalarda ise BT'de infiltrasyon sıklığı düşük bulunmuştur. Bu nedenle, acil servise özellikle solunum semptomlarıyla başvurup, saturasyon düşüklüğü ve takipnesi olan olgularda, laboratuvarında ise özellikle lenfositopeni, nötrofili, trombositopeni, yüksek platelet/lenfosit oranı, yüksek laktat, CRP, LDH, AST, veya direk bilirubin, yüksek d-dimer veya kardiyak enzimler, bozulmuş böbrek fonksiyon testleri olanlarda RT-PCR

sonucunun negatif olup olmamasına bakılmaksızın, akciğer görüntülemesi yapılmasını önermekteyiz. Çalışmamızda bu laboratuvar bozukluklarına sahip hastalarda uzamış yatış süreleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olması nedeniyle şüpheli olgularda tam kan sayımı, akut faz reaktanlarından CRP, AST, platelet/lenfosit oranları ve LDH, böbrek fonksiyon testleri, bilirubinler ve laktat prognozunun öngördürücüleri olabileceğinden klinisyenlerce yakından takip edilmelidir. Yine hangi komorbiditelerin varlığının klinisyenleri alert etmesi gerektiğinin bilinmesi, hastalık seyri ve kötü sonlanımları erken öngörmek açısından önemlidir. Çalışmamızda COVID-19 hasta grubunda tüm örneklem grubumuzla korele olarak en sık görülen komorbiditelerin HT, AF, DM ve KAH olması, bu hastalıklar açısından hasta anamnezinde mutlaka sorgulama yapmamızı gerektirmelidir. Ayrıca, literatürle uyumlu olarak ilk sırada HT varlığı tespit etmiş olmanın yanı sıra, literatürden farklı olarak, çalışmamızda COVID-19'lu hastalarda AF eşliğinin daha yüksek oranlarda bulunması, halihazırda AF'nin getirisi olan artmış tromboembolik komplikasyonlar ve ileri yaşta görülme sıklığı da düşünüldüğünde, COVID-19 hastalarında göz ardı edilmemesi gereken bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır.

Yine çalışmamıza dahil edilen hastalarda mortalite oranlarının yüksekliği, hastalık prognozunu etkileyen faktörlere hakim olmanın önemini vurgular niteliktedir.

Araştırmamızın zaman aralığında özellikle temmuz ve ağustos aylarının, acil servise başvurup COVID-19 tanısı alan 295 hastadan sırasıyla %35,2 ve 55,1'ini kapsayarak, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi için pandemi pik dönemi olduğu söylenebilir. Bu bağlamda hastalığın kümülatif özelliklerinin, bölgeden bölgeye değişiklik gösterebildiğini, vaka sayılarının henüz ülkemizde artmamışken hastanemizde artış göstermiş olmasıyla ortaya koymuş olduk. Bu nedenle klinisyenler olarak salgın dönemlerine bildirilen global ve yerel vaka sayılarından bağımsız olarak, korunma ve kontrol önlemlerini her daim maksimal seviyelerde uygulamanın, bulaş zincirini kırmada önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Yun F, Yun L, Tao B, Yusang X, Jie H, Jian L, et al. COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features. 2020.

2. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. https://covid19.saglik.gov.tr/2020.

3. Organization WH. COVID 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). Global research and innovation forum: towards a research roadmap. 2020.

4. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. World Health Organization. [cited 2021/1/31, 4:03pm CET]. Available from: https://covid19.who.int/.

5. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4):372.

6. 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.

7. Türkiye Bilimler Akademisi: Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu: Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları; 2020.

8. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 86. 2020.

9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. Jama. 2020;323(18):1775-6.

10. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. World Health Organization. 2021. Available from: https://covid19.who.int/.

11. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. International journal of antimicrobial agents. 2020:105951.

12. Chan JF-W, To KK-W, Tse H, Jin D-Y, Yuen K-Y. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends in Microbiology. 2013;21(10):544-55.

13. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. Annual review of virology. 2016;3:237-61.

14. Paim FC, Bowman AS, Miller L, Feehan BJ, Marthaler D, Saif LJ, et al. Epidemiology of deltacoronaviruses (δ-CoV) and gammacoronaviruses (γ-CoV) in wild birds in the United States. Viruses. 2019;11(10):897.

15. Badaró R, Machado BAS, Soares M, Knop L. The Epidemiology, Transmissions and Risk Factors of SARS-CoV-2. JOURNAL OF BIOENGINEERING AND TECHNOLOGY APPLIED TO HEALTH. 2020;3(1):28-43.

16. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, 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.

17. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. New England Journal of Medicine. 2003;348(20):1953-66.

18. Masters PS. Coronavirus genomic RNA packaging. Virology. 2019;537:198-207.

19. Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chinese Medical Journal. 2020;133(9):1015-24.

20. BioRender.com Cw. Human Coronavirus Structure. https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/5e99f5395fd61e0028682c01/t-5f21e90283765600b08fbe9d-human-coronavirus-structure2021.

21. Murphy F. Transmission electron microscopic (TEM) image of human coronavirus 229E particles. CDC. https://phil.cdc.gov/default.aspx1975.

22. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. Viruses. 2019;11(1):60.

23. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. Emerging microbes & infections. 2020;9(1):275-7.

24. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020;63(3):457-60.

25. Yuan Y, He J, Gong L, Li W, Jiang L, Liu J, et al. Molecular epidemiology of SARS-CoV-2 clusters caused by asymptomatic cases in Anhui Province, China. BMC Infectious Diseases. 2020;20(1):1-13.

26. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260-3.

27. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. J Virol. 2020;94(7).

28. Wang N, Shi X, Jiang L, Zhang S, Wang D, Tong P, et al. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. Cell research. 2013;23(8):986-93.

29. Qu X-X, Hao P, Song X-J, Jiang S-M, Liu Y-X, Wang P-G, et al. Identification of two critical amino acid residues of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for its variation in zoonotic tropism transition via a double substitution strategy. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(33):29588-95.

30. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS□coronavirus adaptation to human ACE2. The EMBO journal. 2005;24(8):1634-43.

31. Moore MJ, Dorfman T, Li W, Wong SK, Li Y, Kuhn JH, et al. Retroviruses pseudotyped with the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein efficiently infect cells expressing angiotensin-converting enzyme 2. Journal of virology. 2004;78(19):10628-35.

32. Li W, Greenough TC, Moore MJ, Vasilieva N, Somasundaran M, Sullivan JL, et al. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. Journal of virology. 2004;78(20):11429-33.

33. Hussein HA, Hassan RYA, Chino M, Febbraio F. Point-of-Care Diagnostics of COVID-19: From Current Work to Future Perspectives. Sensors (Basel). 2020;20(15).

34. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. J Biol Chem. 2020;295(37):12910-34.

35. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YSN, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. Science. 2003;300(5624):1399.

36. Klumperman J, Locker JK, Meijer A, Horzinek MC, Geuze HJ, Rottier P. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. Journal of virology. 1994;68(10):6523-34.

37. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. Infez Med. 2020;28(2):174-84.

38. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007;1102(1):26.

39. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. Journal of Virology. 2008;82(22):11318.

40. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2005;69(4):635.

41. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? Journal of medical virology. 2020;92(7):719-25.

42. Almeida JD, Tyrrell D. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. Journal of General Virology. 1967;1(2):175-8.

43. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. The Lancet. 2003;361(9371):1761-6.

44. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. Advances in virus research. 2018;100:163-88.

45. Woo PCY, Lau SKP, Chu C-m, Chan K-h, Tsoi H-w, Huang Y, et al. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. Journal of Virology. 2005;79(2):884.

46. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. mBio. 2012;3(6).

47. Hu B, Zeng L-P, Yang X-L, Ge X-Y, Zhang W, Li B, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. PLoS pathogens. 2017;13(11):e1006698.

48. Wang N, Li S-Y, Yang X-L, Huang H-M, Zhang Y-J, Guo H, et al. Serological evidence of bat SARS-related coronavirus infection in humans, China. Virologica Sinica. 2018;33(1):104-7.

49. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. The Lancet. 2003;362(9393):1353-8.

50. Guan Y, Zheng B, He Y, Liu X, Zhuang Z, Cheung C, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science. 2003;302(5643):276-8.

51. Wang M, Yan M, Xu H, Liang W, Kan B, Zheng B, et al. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. Emerging infectious diseases. 2005;11(12):1860.

52. Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. Virus research. 2008;133(1):74-87.

53. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. Science. 2005;310(5748):676-9.

54. Yang L, Wu Z, Ren X, Yang F, He G, Zhang J, et al. Novel SARS-like betacoronaviruses in bats, China, 2011. Emerging infectious diseases. 2013;19(6):989.

55. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003;426(6965):450-4.

56. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. The Lancet. 2003;361(9366):1319-25.

57. Menachery VD, Yount BL, Sims AC, Debbink K, Agnihothram SS, Gralinski LE, et al. SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016;113(11):3048-53.

58. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. The Lancet. 2015;386(9997):995-1007.

59. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature Reviews Microbiology. 2019;17(3):181-92.

60. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. Nature. 2013;495(7440):251-4.

61. Lambeir A-M, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2003;40(3):209-94.

62. Guery B, Poissy J, El Mansouf L, Séjourné C, Ettahar N, Lemaire X, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. The Lancet. 2013;381(9885):2265-72.

63. Group WM-CR. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans. PLoS currents. 2013;5.

64. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. International Journal of Infectious Diseases. 2014;29:301-6.

65. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. New England Journal of Medicine. 2013;369(5):407-16.

66. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. The Lancet infectious diseases. 2013;13(9):752-61.

67. Organization WH. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 3. 2020.

68. Organization WH. Pneumonia of unknown cause—China. 2020. Available at: who int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/ Accessed April. 2020;1.

69. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9.

70. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The lancet. 2020;395(10223):514-23.

71. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020;12(2).

72. Organization WH, Organization WH. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020.

73. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging microbes & infections. 2020;9(1):221-36.

74. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020;395(10224):565-74.

75. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3.

76. 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.

77. WHO. Coronavirus: World Health Organization; 2020 [Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3.

78. 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.

79. 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.

80. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia Ja, Liu H, 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.

81. 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.

82. Sümer Ş, Ural O, Aktuğ-Demir N, Çifci Ş, Türkseven B, Kılınçer A, et al. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İzlenen COVID-19 Olgularının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2020;33(2).

83. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. American Journal of Otolaryngology. 2020;41(5):102581.

84. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2020;47(5):1275-80.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. Dong X, Cao Yy, Lu Xx, Zhang Jj, Du H, Yan Yq, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. Allergy. 2020;75(7):1699-709.

89. McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. Lancet Infect Dis. 2020;1:2019-20.

90. 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.

91. 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. Lancet. 2020;395(10223):497-506.

92. Organization WH. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions: scientific brief, 09 July 2020. World Health Organization; 2020.

93. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-9.

94. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. Am J Gastroenterol. 2020;115(5):790-.

95. Novazzi F, Cassaniti I, Piralla A, Di Sabatino A, Bruno R, Baldanti F, et al. Detection of the SARS□CoV□2 in different biologic specimens from positive patients with COVID□19, in Northern Italy. Pediatric Allergy and Immunology. 2020;31:72-4.

96. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. Jama. 2020;323(18):1843-4.

97. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. Archives of pathology & laboratory medicine. 2020;144(7):799-805.

98. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon Rehberi. https://covid19.saglik.gov.tr: T.C. Sağlık Bakanlığı, Bilimsel Danışma Kurulu; 2021.

99. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S-m, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. Journal of clinical medicine. 2020;9(2):538.

100. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. BMJ Open. 2020;10(8):e039652.

101. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Annals of internal medicine. 2020;172(9):577-82.

102. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. New England Journal of Medicine. 2020;382(12):1177-9.

103. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. The Lancet Infectious Diseases. 2020;20(5):565-74.

104. Kong T-k. Longer incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in older adults. AGING MEDICINE. 2020;3(2):102-9.

105. Jiang X, Niu Y, Li X, Li L, Cai W, Chen Y, et al. Is a 14-day quarantine period optimal for effectively controlling coronavirus disease 2019 (COVID-19)? medRxiv. 2020:2020.03.15.20036533.

106. Jones A, Fialkowski V, Prinzing L, Trites J, Kelso P, Levine M. Assessment of Day-7 Postexposure Testing of Asymptomatic Contacts of COVID-19 Patients to Evaluate Early Release from Quarantine—Vermont, May–November 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2021;70(1):12.

107. Control CfD, Prevention. Options to Reduce Quarantine for Contacts of Persons with SARS-CoV-2 Infection Using Symptom Monitoring and Diagnostic Testing.

108. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon Rehberi. https://covid19.saglik.gov.tr: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2020, Aralık.

109. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Journal of general internal medicine. 2020;35(5):1545-9.

110. COVID-19'dan Korunmak için Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi KBRN Anabilim Dalı 2020. 60 p.

111. WHO. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed: interim guidance, 29 June 2020. World Health Organization; 2020.

112. WHO. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge clean care is safer care: World Health Organization; 2009.

113. WHO. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 5 June 2020. World Health Organization; 2020.

114. WHO. Rational use of personal protective equipment for COVID-19 and considerations during severe shortages: interim guidance, 23 December 2020. World Health Organization; 2020.

115. Klompas M, Baker M, Rhee C. What is an aerosol-generating procedure? JAMA surgery. 2021;156(2):113-4.

116. CDC. Clinical questions about COVID-19: questions and answers; which procedures are considered aerosol generating procedures in healthcare settings? : Centers for Disease Control and Prevention; 2020.

117. Nolan J, Monsieurs K, Bossaert L, Böttiger B, Greif R, Lott C, et al. European Resuscitation Council COVID-19 guidelines executive summary. Resuscitation. 2020;153:45-55.

118. 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.

119. Global Health and Aging [Internet]. National Institute on Aging National Institutes of Health U.S. Department of Health and Human Services. 2011. Available from: https://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf.

120. Nüfus Projeksiyonları, 2018-2080 [Internet]. Türkiye İstatistik Kurumu 2018. Available from: https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30567.

121. 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.

122. LAMBERMONT B. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 ctritically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive care medicine. 2021.

123. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(12):343-6.

124. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Haftalık Durum Raporu 19/10/2020 –25/10/2020 Türkiye. 2020.

125. Evers BM, Townsend Jr CM, Thompson JC. Organ physiology of aging. Surgical Clinics of North America. 1994;74(1):23-39.

126. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Williger D, Stout J, Messick G, Sheppard S, et al. Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population. Health Psychology. 1985;4(1):25.

127. Sullivan NL, Reuter-Monslow MA, Sei J, Durr E, Davis CW, Chang C, et al. Breadth and functionality of varicella-zoster virus glycoprotein-specific antibodies identified after Zostavax vaccination in humans. Journal of virology. 2018;92(14).

128. Sanson G, Sadiraj M, Barbin I, Confezione C, De Matteis D, Boscutti G, et al. Prediction of early-and long-term mortality in adult patients acutely admitted to internal medicine: NRS-2002 and beyond. Clinical nutrition. 2020;39(4):1092-100.

129. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. Metabolism. 2020;108:154262.

130. 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.

131. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy Report based on available data on January 27th, 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths.

132. Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic: are men vulnerable and women protected? Case Reports. 2020;2(9):1407-10.

133. Baillie MA, Fraser S, Brown MJ. Do women spend more time in the restroom than men? Psychological reports. 2009;105(3):789-90.

134. Johnson HD, Sholcosky D, Gabello K, Ragni R, Ogonosky N. Sex Differences in Public Restroom Handwashing Behavior Associated with Visual Behavior Prompts. Perceptual and Motor Skills. 2003;97(3):805-10.

135. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. Hum Genomics. 2019;13(1):2.

136. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;34(2):339-43.

137. Klein SL, Dhakal S, Ursin RL, Deshpande S, Sandberg K, Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. PLoS pathogens. 2020;16(6):e1008570.

138. WHO. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020 2020.

139. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü; 2018.

140. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. Archives of internal medicine. 2004;164(20):2206-16.

141. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. Respiratory research. 2002;3(1):1-8.

142. Kode A, Yang S-R, Rahman I. Differential effects of cigarette smoke on oxidative stress and proinflammatory cytokine release in primary human airway epithelial cells and in a variety of transformed alveolar epithelial cells. Respiratory research. 2006;7(1):1-20.

143. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. Thorax. 1994;49(8):825.

144. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. Developmental Cell. 2020;53(5):514-29.e3.

145. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. MedRxiv. 2020.

146. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2018;315(5):R895-R906.

147. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS□CoV□2 infection, hospitalization and mortality from COVID□19: a living rapid evidence review with Bayesian meta□analyses (version 7). Addiction. 2020.

148. COVID-19: Tobacco Use and Vaping [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/searo/tobacco/covid19-tobaco-use-and-vaping.pdf?sfvrsn=1e10fc9d_2.

149. WHO statement: Tobacco use and COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/news/item/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19.

150. Noncommunicable Diseases [Internet]. World Health Organization. 2018. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases.

151. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID□19 patients in Michigan, United States. Journal of internal medicine. 2020;288(4):469-76.

152. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus□2 (SARS□CoV□2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity. 2020;28(7):1195-9.

153. Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2020;78:103411.

154. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama. 2020;323(16):1574-81.

155. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. New England journal of medicine. 2020.

156. 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.

157. Seidu S, Gillies C, Zaccardi F, Kunutsor SK, Hartmann□Boyce J, Yates T, et al. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS□CoV□2: A systematic review and meta□analysis. Endocrinology, diabetes & metabolism. 2021;4(1):e00176.

158. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020;105(8):2752-61.

159. Moriconi D, Masi S, Rebelos E, Virdis A, Manca ML, De Marco S, et al. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding. Obesity Research & Clinical Practice. 2020;14(3):205-9.

160. Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero CJ, Manfrini S, Gnessi L. Obesity and SARS□CoV□2: a population to safeguard. Diabetes/metabolism research and reviews. 2020;36(7):e3325.

161. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS. 2020;21(2).

162. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;34:101623.

163. Sang L, Xi Y, Lin Z, Pan Y, Song B, Li C-a, et al. Secondary Infection in Severe and Critical COVID-19 Patients in China: A Multicenter Retrospective Study2020 23 Nov, 2020].

164. 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.

165. Diabetes [Internet]. Prevention and control of diabetes mellitus (WHA42/R36). 2020. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_3.

166. Fadini G, Morieri M, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. Journal of endocrinological investigation. 2020;43(6):867-9.

167. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. The lancet Diabetes & endocrinology. 2020.

168. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. Molecular Metabolism. 2020:101044.

169. 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.

170. 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.

171. 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.

172. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(5):259-60.

173. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. Research. 2020;2020.

174. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. Heart. 2020;106(15):1132-41.

175. 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.

176. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. World Health Organization. 2017. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd.

177. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. The Lancet. 2007;370(9589):786-96.

178. 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).

179. Bhutani M, Hernandez P, Bourbeau J, Dechman G, Penz E, Aceron R, et al. Key Highlights of the Canadian thoracic Society's position statement on the optimization of COPD management during the coronavirus disease 2019 pandemic. Chest. 2020;158(3):869-72.

180. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Respiratory medicine. 2020;167:105941.

181. 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.

182. WHO. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. 2020. Contract No.: ISBN 978-92-4-000129-9.

183. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. Cancer discovery. 2020;10(7):935-41.

184. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, Beneyto I, et al. Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (Covid-19) in kidney transplant patients. Nefrología (English Edition). 2020;40(3):265-71.

185. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi. In: Çalışması BDK, editor.: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2020.

186. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization; 2020.

187. WHO. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 28 January 2021. World Health Organization; 2021.

188. COVID-19 Bilgilendirme Sayfası https://covid19.saglik.gov.tr/TR-68720/covid-19-yetkilendirilmis-tani-laboratuvarlari-listesi.html: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2020 [2020].

189. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS–CoV-2/COVID-19. Am Soc Microbiol; 2020.

190. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance. 2020;25(3):2000045.

191. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(22):2249-51.

192. https://www.ushas.com.tr/wp-content/uploads/2020/07/BS-SY-WCOR-305-100-MK-02172020.pdf [Internet].

193. SKS IŞIĞINDA COVID-19 TANI LABORATUVARLARI KALİTE YÖNETİMİ REHBERİ. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI; 2020.

194. Gülfem E, Köroğlu M. Covid-19: Örnek Alinmasi, Taşinmasi ve Saklanmasi. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research.4:70-5.

195. Duarte ML, Santos LRD, Contenças ACS, Iared W, Peccin MS, Atallah Á N. Reverse-transcriptase polymerase chain reaction versus chest computed tomography for detecting early symptoms of COVID-19. A diagnostic accuracy systematic review and meta-analysis. Sao Paulo Med J. 2020;138(5):422-32.

196. Cartocci G, Colaiacomo MC, Lanciotti S, Andreoli C, De Cicco ML, Brachetti G, et al. Chest CT For Early Detection And Management Of Coronavirus Disease (COVID-19): A Report Of 314 Patients Admitted To Emergency Department With Suspected Pneumonia. La radiologia medica. 2020(125):931–42.

197. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization; 2020.

198. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 2 March 2020. World Health Organization; 2020. Report No.: 9240011390.

199. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. Ann Intern Med. 2020;172(11):726-34.

200. Walsh P, Overmyer CL, Pham K, Michaelson S, Gofman L, DeSalvia L, et al. Comparison of respiratory virus detection rates for infants and toddlers by use of flocked swabs, saline aspirates, and saline aspirates mixed in universal transport medium for room temperature storage and shipping. Journal of clinical microbiology. 2008;46(7):2374-6.

201. BAYIR Ö, TOPTAŞ G, ÖNER MC, TATAR EÇ, SAYLAM G, KORKMAZ MH. COVID-19 Tanısı İçin Örnek Alma Alanları ve Orofaringeal-Nazofaringeal Sürüntü Örneği Alma İşlemi.

202. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID□19 diagnosis and management: a comprehensive review. Journal of Internal Medicine. 2020.

203. WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 27 February 2020. World Health Organization; 2020.

204. WHO. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: interim guidance: updated October 2019. World Health Organization; 2019.

205. WHO. WHO guidelines on hand hygiene in health care. World Health Organization, Patient Safety; 2009. Report No.: 9241597909.

206. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020. 2020.

207. EU Recommendations for testing strategies. 18 March 2020.: European Commission; 2020.

208. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief, 8 April 2020. World Health Organization; 2020.

209. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature medicine. 2020;26(6):845-8.

210. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS□CoV□2. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(6).

211. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM□IgG combined antibody test for SARS□CoV□2 infection diagnosis. Journal of medical virology. 2020;92(9):1518-24.

212. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus 2: A Narrative Review. Annals of internal medicine. 2020;173(6):450-60.

213. WHO COVID-19 Case definition [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2.

214. Herikurniawan H, Rumende MC, Setiati S, Kumalawati J, Deslanthy BT. Diagnostic Model of Covid-19 for Resource-Limited Countries Based on The Combination Of Clinical Symptoms, Chest Radiography and Laboratory Test2020.

215. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. Clinical Microbiology and Infection. 2020;26(8):1063-8.

216. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020;395(10223):470-3.

217. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Clinical infectious diseases. 2020;71(15):769-77.

218. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. Radiology. 2020;296(2):E15-E25.

219. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. Shock. 2002;18(6):487-94.

220. Kavsak PA, de Wit K, Worster A. Emerging key laboratory tests for patients with COVID-19. Clinical biochemistry. 2020.

221. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal transduction and targeted therapy. 2020;5(1):1-3.

222. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med. 2020;18(1):206.

223. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. Respiratory research. 2020;21(1):169.

224. Zahorec R, Hulin I, Zahorec P. Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. Bratisl Lek Listy. 2020;121(7):466-70.

225. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in Critically Ill Patients: Clinical and Laboratorial Behavior and Its Correlation with Short-term Outcome during Hospitalization. Indian J Crit Care Med. 2017;21(12):861-4.

226. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, Stross P, Garrard C, Littlewood TJ. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. British Journal of Haematology. 1996;93(2):460-3.

227. Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent J-L. Time course of platelet counts in critically ill patients. Critical care medicine. 2002;30(4):753-6.

228. Vanderschueren S, De Weerdt 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.

229. 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.

230. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. ERJ open research. 2020;6(2).

231. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D□dimer levels on admission to predict in□hospital mortality in patients with Covid□19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(6):1324-9.

232. 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 Med. 2020;46(5):846-8.

233. Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, Czarny MJ, Hays AG, Lowenstein CJ, et al. Myocardial Injury in Severe COVID-19 Compared to Non-COVID Acute Respiratory Distress Syndrome. Circulation. 2020.

234. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. International Journal of Cardiology. 2020;311:116-21.

235. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. The Journal of clinical investigation. 2003;111(12):1805-12.

236. Mooiweer E, Luijk B, Bonten MJM, Ekkelenkamp MB. C-Reactive protein levels but not CRP dynamics predict mortality in patients with pneumococcal pneumonia. Journal of Infection. 2011;62(4):314-6.

237. 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. Therapeutic advances in respiratory disease. 2020;14:1753466620937175.

238. 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.

239. Lai H-S, Lin W-H, Lai S-L, Lin H-Y, Hsu W-M, Chou C-H, et al. Interleukin-6 mediates angiotensinogen gene expression during liver regeneration. PLoS One. 2013;8(7):e67868.

240. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. Seminars in Immunology. 2014;26(1):54-74.

241. Yang P, Ding Y, Xu Z, Pu R, Li P, Yan J, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. Medrxiv. 2020.

242. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. Expert review of molecular diagnostics. 2018;18(1):27-34.

243. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. Medicine. 2020;99(47).

244. Ghayda RA, Lee J, Lee JY, Kim DK, Lee KH, Hong SH, et al. Correlations of clinical and laboratory characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. International journal of environmental research and public health. 2020;17(14):5026.

245. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2020;5(5):428-30.

246. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. Int J Infect Dis. 2020;95:304-7.

247. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? The lancet Gastroenterology & hepatology. 2020;5(4):335-7.

248. Gezer NS, Ergan B, Barış MM, Appak Ö, Sayıner AA, Balcı P, et al. COVID-19 S: A new proposal for diagnosis and structured reporting of COVID-19 on computed tomography imaging. Diagn Interv Radiol. 2020;26(4):315-22.

249. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. J Am Coll Radiol. 2020;17(6):701-9.

250. 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. Science China Life Sciences. 2020;63(5):706-11.

251. 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.

252. Falaschi Z, Danna PS, Arioli R, Pasché A, Zagaria D, Percivale I, et al. Chest CT accuracy in diagnosing COVID-19 during the peak of the Italian epidemic: A retrospective correlation with RT-PCR testing and analysis of discordant cases. European journal of radiology. 2020;130:109192.

253. 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.

254. 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.

255. Xu B, Xing Y, Peng J, Zheng Z, Tang W, Sun Y, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. Eur Radiol. 2020;30(10):5720-7.

256. 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.

257. Fatih T, ÖZÜDOĞRU O, BOLATLI G. Bilgisayarlı Tomografi Bulguları Negatif Olan Covid-19 Hastalarının; Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Sonuçları Açısından Değerlendirilmesi. Selçuk Sağlık Dergisi.1(Covid-19 Özel):18-32.

258. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. Eur Radiol. 2020;30(12):6808-17.

259. 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.

260. Allinovi M, Parise A, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, et al. Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia. Ultrasound in Medicine and Biology. 2020;46(11):2908-17.

261. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS□CoV□2 infection: Review of 3939 COVID□19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. Journal of leukocyte biology. 2020;108(1):17-41.

262. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. Cytokine & growth factor reviews. 2020;53:66-70.

263. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID□19. Arthritis & Rheumatology. 2020;72(7):1059-63.

264. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of theCytokine Storm'in COVID-19. Journal of infection. 2020;80(6):607-13.

265. Lim J-H, Park S-H, Jeon Y, Cho J-H, Jung H-Y, Choi J-Y, et al. Fatal outcomes of COVID-19 in patients with severe acute kidney injury. Journal of clinical medicine. 2020;9(6):1718.

266. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;31(6):1157-65.

267. Phillips T, Stammers M, Leggatt G, Bonfield B, Fraser S, Armstrong K, et al. Acute kidney injury in COVID-19: Identification of risk factors and potential biomarkers of disease in a large UK cohort. Nephrology. 2020;n/a(n/a).

268. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive care medicine. 2020;46(7):1339-48.

269. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA cardiology. 2020;5(7):825-30.

270. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;382(25):2431-40.

271. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;382(25):2441-8.

272. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. Circulation Research. 2020;126(12):1671-81.

273. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;382(17):1653-9.

274. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. Life sciences. 2020;253:117723.

275. de Oliveira Maier SR, Rodrigues JPF, Sudré MRS, Dessotte CAM. Cardiac Complications in Patients with COVID-19: An Integrative Literature Review. Aquichan. 2020;20(4):2043.

276. Babapoor-Farrokhran S, Rasekhi RT, Gill D, Babapoor S, Amanullah A. Arrhythmia in COVID-19. SN Comprehensive Clinical Medicine. 2020:1-6.

277. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. The American journal of emergency medicine. 2020.

278. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, McElwee SK, Russell DW, Maddox WR, et al. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients. Clinical Electrophysiology. 2020;6(9):1189-90.

279. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemec P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on the pathophysiology, diagnosis, and treatment. BioMed research international. 2016;2016.

280. 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.

281. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. Progress in cardiovascular diseases. 2020.

282. 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.

283. 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):257-61.

284. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2020;47(5):1275-80.

285. 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;55(6):327-31.

286. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(7):681-6.

287. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2020;50(3):580-6.

288. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(2):120-8.

289. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(18):2060-72.

290. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JC, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2020;136(4):489-500.

291. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine & growth factor reviews. 2020;53:25-32.

292. Antisitokin-Antiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI; 7 Kasım 2020.

293. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.

294. 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.

295. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical infectious diseases. 2020;71(15):732-9.

296. Lenzer J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. bmj. 2020;369(10.1136).

297. Mahase E. Hydroxychloroquine for covid-19: the end of the line? bmj. 2020;369.

298. Balick R. What do we know for sure about hydroxychloroquine for COVID-19? Not much. Pharmacy Today. 2020;26(7):11-2.

299. Food and Drug Administration (FDA) revoke the Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of oral formulations of chloroquine phosphate (CQ) and hydroxychloroquine sulfate (HCQ), (2020).

300. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html: T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 9 Ekim 2020.

301. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. bmj. 2020;370.

302. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International journal of antimicrobial agents. 2020;56(1):105949.

303. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Horita N, Kato H, Hara Y, Kobayashi N, et al. Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of coronavirus disease 19 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. Journal of Thoracic Disease. 2021;13(1):202.

304. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. MedRxiv. 2020.

305. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;323(18):1824-36.

306. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FF, Abd El Ghafar MS, et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. Archives of Virology. 2021;166(3):949-54.

307. 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.

308. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virology journal. 2020;17(1):1-15.

309. Agrawal U, Raju R, Udwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. Medical Journal Armed Forces India. 2020.

310. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. Critical Care. 2020;24(1):1-3.

311. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. MedRxiv. 2020.

312. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir–a potential treatment in the COVID-19 pandemic? Journal of virus eradication. 2020;6(2):45-51.

313. Valle C, Martin B, Touret F, Shannon A, Canard B, Guillemot JC, et al. Drugs against SARS-CoV-2: What do we know about their mode of action? Rev Med Virol. 2020;30(6):1-10.

314. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(19):1813-26.

315. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline; 31 March 2021 | COVID-19: Clinical care. 2021. Report No.: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.1.

316. IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2020;4.

317. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir. Drugs. 2003;63(8):769-802.

318. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease□19 treatment option. Journal of medical virology. 2020;92(6):556-63.

319. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020.

320. Jun C, Yun L, Xiuhong X, Ping L, Feng L, Tao L, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Chinese journal of infectious diseases. 2020:E008-E.

321. COVID-19 (Sars-Cov2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme (Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50 mg Film Tablet). https://covid19.saglik.gov.tr/: T.C. Sağlık Bakanlığı 2020.

322. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol. 2020;30(3):313-24.

323. Tong S, Su Y, Yu Y, Wu C, Chen J, Wang S, et al. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study. International journal of antimicrobial agents. 2020;56(3):106114.

324. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? Journal of Autoimmunity. 2020;111:102452.

325. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020;117(20):10970.

326. Li J, Shao J, Wang C, Li W. The epidemiology and therapeutic options for the COVID-19. Precision Clinical Medicine. 2020.

327. Food U, Administration D. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma. Food and Drug Administration. 2020.

328. COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK KULLANIM REHBERİ. https://shgm.saglik.gov.tr/: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; Ekim, 2020.

329. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2020;158(3):1143-63.

330. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID□19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(8):1859-65.

331. WHO. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. World Health Organization; 2021.

332. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, Lipworth S, Cheung V, Harris E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. bmj. 2020;369.

333. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Medical Journal of Australia. 2020;212(9):416-20.

334. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. Critical Care. 2021;25(1):2.

335. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KR, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. The lancet infectious diseases. 2020.

336. TEKİN A. Pandemi Hastaneleri 14500235-403.99. T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 2020.

337. COVID-19 Yetkilendirilmiş Tanı Laboratuvarları Listesi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2020 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/.

338. Hannah Ritchie EO-O, Diana Beltekian, Edouard Mathieu, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Charlie Giattino, Cameron Appel and Max Roser. Statistics and Research, Coronavirus (COVID-19) Cases [updated 2021/04/02, 12:00 p.m. Available from: https://ourworldindata.org/covid-cases.

339. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clinica Chimica Acta. 2020;505:172-5.

340. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. Am J Gastroenterol. 2020;115(6):916-23.

341. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. Journal of infection. 2020;80(4):401-6.

342. Liu W, Tao Z-W, Wang L, Yuan M-L, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chinese medical journal. 2020.

343. 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.

344. Abrishami A, Samavat S, Behnam B, Arab-Ahmadi M, Nafar M, Sanei Taheri M. Clinical Course, Imaging Features, and Outcomes of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. Eur Urol. 2020;78(2):281-6.

345. 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. Invest Radiol. 2020;55(6):327-31.

346. Wang Y, Hou H, Wang W, Wang W. Combination of CT and RT-PCR in the screening or diagnosis of COVID-19. J Glob Health. 2020;10(1):010347.

8. EKLER

8.1. EK 1

VERİ TOPLAMA FORMU

HASTA AD SOYAD	
T.C. NO	
PROTOKOL NO	
CİNSİYET	(E) (K)
YAŞ	
SİGARA	(1) evet (2) ex smoker (3) hayır

COVID TEMAS ÖYKÜSÜ

(1) VAR	(2) YOK

BAŞVURU ŞİKAYETİ:

0	YOK
1	ATEŞ
2	ÖKSÜRÜK
3	YORGUNLUK/HALSİZLİK
4	NEFES DARLIĞI
5	GÖĞÜS AĞRISI
6	MİYALJİ
7	İSHAL
8	BOĞAZ AĞRISI
9	BAŞ AĞRISI
10	TAT/KOKU KAYBI
11	KONJUKTİVİT
12	CİLT DÖKÜNTÜSÜ
13	KARIN AĞRISI
14	BULANTI/KUSMA
15	DİĞER
	ŞİKAYET SÜRESİ (GÜN):

RT-PCR SONUÇLAR:

1. PCR	+	-	yok
2. PCR	+	-	yok
3. PCR	+	-	yok

TORAKS BT BULGULAR:

1. BT	+	-	yok
2. BT	+	-	yok

BAŞVURU VİTAL BULGULAR:

GKS	ateş	TA	SpO2	SS/dk	Nb/dk

KOMORBİDİTELER:

0	YOK	10	ENDOKRİN HAST
1	HT	11	ROMATOLOJİK HAST
2	DM	12	SVO
3	KAH	13	EPİLEPSİ
4	KKY	14	HL
5	KOAH/ASTIM	15	HEMATOLOJİK HAST
6	KBY	16	PTE
7	CA	17	DİĞER:
8	TX	18	OBEZİTE
9	AF		

LABORATUVAR:

Hgb		K	
Plt		AST	
Plt/Lnf		ALT	
WBC		T.Bil	
Nötrofil		D.Bil	
Lenfosit		Glu	
CRP		Kreatinin	
D-dimer		BUN	
LDH		GFR	
CK		lactat	
CK-MB		pH	
Troponin		HCO3	
Na		pCO2	

ALDIĞI TEDAVİ:

1	ANTİVİRAL
2	HİDROKSİKLOROKİN
3	DMAH
4	ANTİBİYOTİK
5	TEDAVİ ALMAMIŞ
6	KORTİKOSTEROİD

SON DURUM:

İYİLEŞTİ	1
HASTANEDE	2
EXİTUS	3

YATIŞ SÜRESİ (GÜN):

SERVİS	
YBÜ	

TABURCULUK:

EXİTUS	1
YBÜ	2
SERVİS	3
EVE GÖNDERİLDİ	4

DESTEK TEDAVİ:

EK TEDAVİ	ALDI	ALMADI
O2 TEDAVİSİ		
NIMV TEDAVİSİ		
HFNO TEDAVİSİ		
MV DESTEĞİ		

MV SÜRESİ (GÜN):	

SON TANI: (İŞARETLEYİNİZ)

YOK	NON-COVID-19	COVID-19

8.2. EK 2

1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

TS-EN-ISO 9001
KALİTE SİSTEM BELGESİ

Sayı : 94603339-604.01.02/ 16185 09/06/2020
Konu : Proje Onayı

ACİL TIP ANABİLİM DALINA

Anabilim Dalınızda görev yapmakta olan Dr. Öğr. Üyesi Dr. Murat Muratoğlu tarafından yürütülecek olan KA20/221 nolu "Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Tıp Kliniğine COVID-19 ön tanısıyla başvuran hastaların klinik, demografik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Kurul Başkanı

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince 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 Faks No: 0 312 221 37 59
E-Posta: arastirma@baskent.edu.tr İnternet Adresi: www.baskent.edu.tr
Bilgi İçin: Lülifer TAŞBİLEK
Unvan: Sekreter
Telefon No: 2129065-2228

8.3. EK 3

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA ÇALIŞMALARI BAŞVURU FORMU

A.ARAŞTIRMACIYA VE ARAŞTIRMAYA AİT BİLGİLER

A.1 Araştırmacıya Ait Bilgiler

A.1.1 Başvuru yapan Araştırmacının Adı Soyadı :	Sevil ÖZEK
A.1.2 Kurum/üniversite :	BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
A.1.3 Bölümü :	ACİL TIP ANABİLİM DALI
A.1.4 Araştırmacının telefonu :	+905313038407
A.1.5 e-mail adresi : (Lütfen bir e-mail adresi giriniz)	sevil.tanrverdi@hotmail.com

A.2 Araştırmaya Ait Bilgiler

A.2.1 Araştırmanın açık adı :	Başkent Üniversitesi Acil Tıp Kliniğine COVİD-19 ön tanısıyla başvuran hastaların klinik, demografik, radyografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi
A.2.2 Araştırmada örselenebilir gruplar söz konusu mu?	Hayır
Evet Açıklaması :	
A.2.3 Araştırma Desteği :	Diğer
Araştırma Desteği Açıklaması :	Maddi destek gerekmemektedir.
A.2.4 Araştırmanın Türü:	Nicel Araştırmalar
Belirtiniz :	Acil serviste tez amaçlı geriye dönük olarak küçük grupta klinik, demografik, radyografik ve laboratuvar özelliklerin analizi
A.2.4.1 Araştırma Grubu :	KLİNİK-TABANLI TANIMLAYICI ARAŞTIRMALAR
A2.4.2 Çok Merkezli Çalışmaya dahil olmak istiyor musunuz?	Hayır

A.2.5 Araştırılan konunun özeti

A.2.5.1 Konu :	Başkent Üniversitesi Acil Tıp Kliniğine COVİD-19 ön tanısıyla başvuran hastaların klinik, demografik, radyografik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi
A.2.5.2 Amaç :	Başkent Üniversitesi Acil Tıp Kliniğine COVİD-19 ön tanısıyla başvuran hastaların klinik, demografik, radyografik ve laboratuvar özelliklerinin analizi
A.2.5.3 Kapsam :	Yalnız acilde covid-19 şüpheli hastaların klinik, demografik, radyolojik ve labooratuvar özellikleri
A.2.5.4 Yöntem :	Retrospektif kesitsel küçük grup tez çalışması
A.2.5.5 Kaynaklar :	1)Jamil, S., Mark, N., Carlos, G., Dela Cruz, C. S., Gross, J. E., & Pasnick, S. (2020). Diagnosis and Management of COVID-19 Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. doi:10.1164/rccm.2020c1 2)Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., … Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5 3)Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet; Volume 395, ISSUE 10229, P1054-1062, March 28, 2020 4)Yuefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, Weidong Wu, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372, Viruses 2020, 12(4), 372; https://doi.org/10.3390/v12040372 5)Hussin A. Rothan, Siddappa N. Byrareddy. The epidemiology

[redacted]

Kaynaklar Ek (Yalnızca Araştırmaya dayanak olan temel kaynakları yükleyiniz.)	Dosya eklemek için burayı tıklatın

A.2.6 Araştırmada Kullanılacak Veri Toplama Araç ve Yöntemleri

A.2.6.1 Anket :	☐	Dosya eklemek için burayı tıklatın
A.2.6.2 Gözlem :	☐	Dosya eklemek için burayı tıklatın
A.2.6.3 Bilgisayar Ortamında Test Uygulaması :	☐	Dosya eklemek için burayı tıklatın
A.2.6.4 Ölçek Geliştirme Çalışmaları :	☐	Dosya eklemek için burayı tıklatın
A.2.6.5 Dosya Taraması :	☑	Dosya eklemek için burayı tıklatın
A.2.6.6 Veri Kaynakları Taraması :	☑	Dosya eklemek için burayı tıklatın
A.2.6.7 Sistem Model Geliştirme Çalışması :	☐	Dosya eklemek için burayı tıklatın
A.2.6.8 Diğer (görüntü kaydı,ses kaydı vs.belirtiniz). :	☐	Dosya eklemek için burayı tıklatın Öğe Ekle

A.2.7 Araştırmanın süresi	180	Gün
A.2.8 Araştırmada elde edilen verilerin başka bir araştırmada kullanılması planlanmakta mı?(evet ise kısaca konu ile ilgili bilgi veriniz). :	Hayır	
Evet Açıklaması :		
A.2.9 Yerel Etik Kurula başvurunuz oldu mu?(evet ise karar) :	Hayır	
Evet Açıklaması :		

A.2.10 Araştırmanın fayda/yararlanım alanları varsa yazınız…

Bireysel :	
Kurumsal :	
Toplumsal :	
Diğer (bilimsel…) :	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilmiş olan COVİD-19, insanlık tarihi için ne ilk ne de son pandemi olacaktır. Bu çalışmamızda amacımız, bu global sağlık sorunu ile mücadele sürecinde kliniğimiz deneyimlerini aktarmak, hastalığın epidemiyolojik ve klinik özelliklerini tanımlamaya katkıda bulunmak olacaktır.

A.3 Araştırmada yer alan Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı/Danışman

A.3.1 Adı Soyadı :	Sevil ÖZEK
A.3.2 Unvanı :	Araştırma Görevlisi
A.3.3 Uzmanlık Alanı :	Acil Tıp
A.3.4 Kurumu :	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
A.3.5 Telefon Numarası :	+905313038407
A.3.6 e-mail adresi :	sevil.tanrverdi@hotmail.com

Diğer Araştırmacılar/Danışmanlar

Adı Soyadı	*Unvanı*	*Uzmanlık Alanı*	*Kurumu*	*Telefon Numarası*	*E-mail Adresi*
Murat Muratoğlu	Yrd.Doç.Dr.	Acil Tıp	Başkent Üniversitesi Tıp F ...	+05072795954	muradov2000@mail ...

Öğe Ekle

B.İLGİLİ BELGELER

B.1 Yerel Etik Kurul Kararı Varsa :	Dosya eklemek için burayı tıklatın
B.2 Araştırma Desteği :	Dosya eklemek için burayı tıklatın
B.3 Varsa Veri Toplama Formu .	Dosya eklemek için burayı tıklatın
B.4 Çalışma Yapılacak İl/İller :	ANKARA
B.5 Çalışma Yapılması Planlana Sağlık Tesisi/Tesisleri :	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi

C.BAŞVURU SAHİBİ

C.1 Başvuru sahibi adına
- Başvuruda bulunan bilgilerin doğruluğunu,
  Başvuru kabulü sonrası tüm taahhütleri imzalayacağımı, ***TAAHHÜT EDERİM…*** ☑
- 19.05.2020

Taahhüt Edilmeyen Başvuru Gönderilemez.