



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

PANDEMİ SÜRECİNDE COVID-19 TANILI HASTALARIN
KLİNİK, LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Orhan ÖZSOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2022



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

PANDEMİ SÜRECİNDE COVID-19 TANILI HASTALARIN
KLİNİK, LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Orhan ÖZSOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN
Prof. Dr. İlhan KORKMAZ

SİVAS

2022



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye : Prof. Dr. İlhan KORKMAZ

Üye : Prof. Dr. Fatma Mutlu KUKUL GÜVEN

Üye : Doç. Dr. Yusuf Kenan TEKİN

Bu tez, ... tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

.../.../2022

Prof. Dr. Ahmet ALİM

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman ilgi anlayış ve desteğini gördüğüm, değerli hocalarım Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. İlhan KORKMAZ'a, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yusuf Kenan TEKİN'e, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Sefa YURTBAY'a, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Şimşek ÇELİK'e

Beraber çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum Acil Tıp Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm acil servis personeline teşekkürlerimi sunarım.

Sadece çalışmalarımda değil hayatımın her aşamasında bana canı gönülden destek olan, güler yüzünü ve sevgisini bir an olsun esirgemeyen sevgili eşim, şansım Dr. Büşra ÖZSOY'a, her zaman yüzümü güldüren bana mutluluk kaynağı olan, yoğun çalışma hayatı, nöbetler derken kaçırdığım güzel günleri için af dilediğim, yaşam sevincim kızım İpek ÖZSOY'a, bu günlere gelmemde büyük emekleri ve destekleri olan, haklarını ömür boyu ödeyemeyeceğim annem ve babam, Şerife ve Mustafa ÖZSOY'a, 2. ailem olan Emine ve Halim ALTAN'a, bana olan sevgisinden şüphe duymadığım ağabeyim Ömer Kürşad ÖZSOY'a ve hayatımın her anındaki yaşanmışlıkları paylaştığımız tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Orhan ÖZSOY

ÖZET

PANDEMİ SÜRECİNDE COVID-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Orhan ÖZSOY

Acil Tıp Anabilim Dalı

SİVAS, 2022; 79 + xvi sayfa

Aralık 2019’da, Çin’in Wuhan kentinde ortaya çıkıp pandemi haline gelen koronavirüs hastalığı birçok ölüme ve ciddi morbiditeye neden olmuştur. Bu hastaların başvuru anındaki çabuk elde edilebilecek ve kötü sonlanımı öngörebilecek biyobelirteçlerin tespiti hastaların tedavi yönetiminde hekimler içi yol gösterici olabilir. Bu nedenle biz bu çalışmada hızlı, ekonomik ve kolay ulaşılabilen biyokimyasal ve tam kan sayımındaki parametreleri incelemeyi hedefledik.

Çalışmaya 01 Nisan 2020 – 01 Ekim 2020 tarihleri arasında ilimizde RT-PCR ile tanısı kesinleştirilip hastanede yatarak tedavi alan, tüm verilerine ulaştığımız 1097 hastanın D-dimer, Prokalsitonin, Troponin I, Fibrinojen, Albümin, ALT, AST, CRP, Ferritin, Glukoz, Potasyum, Kreatinin, Sodyum, Üre, Eozinofil, Hemoglobin, Lenfosit, Monosit, Nötrofil, Platelet, Beyaz küre değerleri ve Nötrofil/Lenfosit (NLO) ile Platelet/Lenfosit (PLO) değerleri hastane kayıt sistemi üzerinden temin edilerek incelendi.

Hastaların verileri yattıkları bölümlere göre (servis/yoğun bakım ünitesi) veya taburcu edilen ve ölenler olarak gruplandırıldı. Bu grupların medyan değerleri Mann-Whitney U testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Mann-Whitney U testi ile gruplar arası farkı anlamlı bulunan verilerin mortalitedeki öngörülebilirliğini tespit etmek için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi, sensitivite ve spesifite testleri yapılmış olup cut-off değerleri Youden indeksine göre hesaplanmıştır.

Çalışmaya alınan 1097 hastanın (541 kadın, 556 erkek) yaş ortalaması $58,87 \pm 17,13$ idi. Exitus olan ve olmayan grupların medyan değerleri

karşılaştırıldığında D-dimer(752-153ng/mL), Prokalsitonin(0,56-0,064 ng/mL), Troponin I(35,75-4,2 ng/mL), Fibrinojen(576,5-422 mg/dL), Albümin(26,4-37,3 g/L), Aspartat aminotransferaz(AST)(34,5-27 U/L), C-Reaktif Protein(114,9-14,2 mg/L), Ferritin(510,2-175,7 µg/L), Glukoz(137,5-103 mg/dL), Kreatinin(1,2-0,78 mg/dL), Üre(81,3-33,9 mg/dL), Eozinofil(0-0,01 10³/uL), Hemogloblin(12,15-13,2 g/dL), Lenfosit(0,56-1,21 10³/uL), Monosit(0,36-0,44 10³/uL), Nötrofil(8,48-3,68 10³/uL), Beyaz küre(9,7-5,82 10³/uL) medyan değerleri ve Nötrofil/Lenfosit(10,46-2,7) ile Platelet/Lenfosit(327,61-179,41) oranları exitus olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu (hepsi için p<0,001; sırasıyla). Hastalar tedavi aldığı yere göre servis ve yoğun bakım ünitesinde gruplandırılarak karşılaştırıldığında D-dimer(150-841 ng/mL), Prokalsitonin(0,063-0,533 ng/mL), Troponin I(4,1-35,9 ng/L), Fibrinojen(418-595 mg/dL), Albümin(37,6-26,1 g/L), AST(27-39 U/L), CRP(13,3-114,3 mg/L), Ferritin(167,75-521,5 µg/L), Glukoz(103-145 mg/dL), Kreatinin(0,78-0,99 mg/dL), Üre(33,6-68,3 mg/dL), Eozinofil(0,01-0 10³/uL), Hemogloblin(13,25-11,7 10³/uL), Lenfosit(1,23-0,54 10³/uL), Monosit(0,44-0,33 10³/uL), Nötrofil(3,65-8,55 10³/uL), Beyaz küre(5,77—9,83 10³/uL) medyan değerleri ve Nötrofil/Lenfosit(2,69-11,41) ile Platelet/Lenfosit(176,16-392,85) oranları yoğun bakımda yatanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (hepsi için p<0.001; sırasıyla)). Veriler için yapılan ROC analizinde Prokalsitonin (AUC=0,902; sensitivite %81,9; spesifite %86,5), Albümin (AUC=0,896; sensitivite %85,1; spesifite %81,4), Troponin-I (AUC=0,876; sensitivite %83; spesifite %81,5), Üre (AUC=0,855; sensitivite %75,5; spesifite %86,3) ve CRP (AUC=0,861; sensitivite %76,6; spesifite %81,8) değerleri ile NLO (AUC=0,881; sensitivite %78,7; spesifite %86,5) yüksek sensitivite ve spesite ile mortaliteyi öngörebilmek için kullanılabilecek parametreler arasında yer almaktadır.

Çalışmamız sonucunda COVID-19 hastalarında ileri yaş ve erkek cinsiyetin risk faktörü olduğunu ve belirttiğimiz rutin laboratuvar biyobelirteçlerinin mortalite ve morbidite öngörüsünde önemli olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, biyobelirteçler, laboratuvar tıbbı, mortalite

ABSTRACT

EVALUATION OF CLINICAL, LABORATORY AND DEMOGRAPHIC DATA OF PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19 DURING THE PANDEMIC PROCESS

Dr.Orhan ÖZSOY

Department of Emergency Medicine

SİVAS, 2022; 79 + xvi pages

In December 2019, the coronavirus disease, which emerged in Wuhan, China, and became a pandemic, causes many deaths and serious morbidity. Detection of biomarkers that can be obtained quickly and predict the poor outcome at the time of admission of these patients can be a guide for physicians in the treatment management of patients. Therefore, in this study, we aimed to examine the biochemical and complete blood count parameters, which are fast, economical, and easily accessible.

Laboratory results; D-dimer, Procalcitonin, Troponin I, Fibrinogen, Albumin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, C-Reactive Protein, Ferritin, Glucose, Potassium, Creatinine, Sodium, Urea, Eosinophil, Hemoglobin, Lymphocyte, Monocyte, Neutrophil, Platelet, White blood cell values and Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte ratios, of 1097 patients whose diagnosis was confirmed by reverse transcription-polymerase chain reaction and were hospitalized in our province hospital between 01 April 2020 – 01 October 2020 were obtained from the hospital registry system. The data of the patients were compared using the Mann-Whitney U test and the Chi-Square test for the evaluation of the data obtained by counting, according to the departments they were hospitalized (service/intensive care unit) or to the 2 groups formed as discharged and deceased. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis, sensitivity and specificity tests were performed to determine the predictability of mortality in the data with significant differences between the groups made by the Mann-Whitney U test, and the cut-off values were calculated according to the Youden index.

The mean age of 1097 patients (541 females, 556 males) included in the study was 58.87 ± 17.13 years. D-dimer(752-153 ng/mL), Procalcitonin(0,56-0,064 ng/mL), Troponin I(35,75-4,2 ng/mL), Fibrinogen(576,5-422 mg/dL), Albumin(26,4-37,3 g/L), AST(34,5-27 U/L), CRP(114,9-14,2 mg/L), Ferritin(510,2-175,7 μ g/L), Glucose(137,5-103 mg/dL), Creatinine(1,2-0,78 mg/dL), Urea(81,3-33,9 mg/dL), Eosinophil(0-0,01 10^3 /uL), Hemoglobin(12,15-13,2 g/dL), Lymphocyte(0,56-1,21 10^3 /uL), Monocyte(0,36-0,44 10^3 /uL), Neutrophil(8,48-3,68 10^3 /uL), White blood cell(9,7-5,82 10^3 /uL) median values and Neutrophil/Lymphocyte(10,46-2,7), Platelet/Lymphocyte(327,61-179,41) ratios were statistically significant in the nonsurvivor groups (all $p < 0.001$; respectively). Median values of D-dimer(150-841 ng/mL), Procalcitonin(0,063-0,533 ng/mL), Troponin I(4,1-35,9 ng/L), Fibrinogen(418-595 mg/dL), Albumin(37,6-26,1 g/L), AST(27-39 U/L), CRP(13,3-114,3 mg/L), Ferritin(167,75-521,5 μ g/L), Glucose(103-145 mg/dL), Creatinine(0,78-0,99 mg/dL), Urea(33,6-68,3 mg/dL), Eosinophil(0,01-0 10^3 /uL), Hemoglobin(13,25-11,7 10^3 /uL), Lymphocyte(1,23-0,54 10^3 /uL), Monocyte(0,44-0,33 10^3 /uL), Neutrophil(3,65-8,55 10^3 /uL), White blood cell(5,77—9,83 10^3 /uL) and Neutrophil/Lymphocyte(2,69-11,41), Platelet/Lymphocyte(176,16-392,85) ratios were statistically significant in intensive care unit patients, when they were compared with the clinic patients (all $p < 0.001$; respectively). In the ROC analysis of the biomarkers, Procalcitonin (AUC=0.902; sensitivity 81.9%; specificity 86.5%), Albumin (AUC=0.896; sensitivity 85.1%; specificity 81.4%), Troponin-I (AUC=0.876; sensitivity 83%; specificity 81.5%), Urea (AUC=0.855; sensitivity 75.5%; specificity 86.3%), CRP (AUC=0.861; sensitivity 76.6%; specificity 81.8%) and Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (AUC=0.881; sensitivity 78.7%; specificity 86.5%) are the parameters that can be used to predict mortality with high sensitivity and specificity.

As a result of our study, we determined that advanced age and male gender are risk factors in COVID-19 patients, and that the routine laboratory biomarkers we mentioned are important in the prediction of mortality and morbidity.

Keywords: SARS-CoV-2, biomarkers, laboratory medicine, mortality

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüsler.....	3
2.1.1. İnsan Koronavirüsü (HCoV)	5
2.2. SARS-CoV-2 ve COVID-19.....	5
2.2.1. Epidemiyoloji	7
2.2.2. Klinik Özellikler.....	11
2.2.2.1. İnkübasyon dönemi.....	11
2.2.2.2. Semptomlar ve Klinik Seyir	11
2.2.2.3. Komplikasyonlar.....	14
2.2.3. Risk Faktörleri	16
2.2.4. Tanı.....	19
2.2.4.1. Moleküler Testler.....	19
2.2.4.2. Antijen Testleri	20
2.2.4.3. Antikor Testleri.....	21
2.2.5. Laboratuvar Bulguları	23

2.2.6. Görüntüleme	24
2.2.6.1. Göğüs Radyografileri.....	24
2.2.6.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi.....	25
2.2.7. Tedavi	28
2.2.7.1. Genel Yaklaşımlar ve Ayaktan Hasta Tedavisi	28
2.2.7.2. Hastanede Yatan Hasta Tedavisi	30
2.2.7.3. Tedavide Kullanılan Ajanlar.....	30
SARS-CoV-2 Monoklonal Antikorları.....	30
Remdesivir	31
Konvelasan Plazma.....	32
Deksametazon.....	32
IL-6 İnhibitörleri	33
Baricitinib – Tofacitinib.....	34
Diğer Ajanlar ve Öneriler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR.....	61

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. COVID-19 için kullanılan testlerin karşılaştırılması	22
Tablo 2.2. COVID-19 Pnömonisi Toraks BT Sınıflaması	26
Tablo 2.3. Ayaktan tedavi alan COVID-19’lu bireylerin terapötik yönetimi	29
Tablo 2.4. Hastanede tedavi alan COVID-19’lu bireylerin terapötik yönetimi	30
Tablo 4.1. Cinsiyete göre hastaların mortalite düzeyleri.....	37
Tablo 4.2. Değişkenlerin exitus olan ve olmayan gruplarına göre medyan ve p değerleri.....	38
Tablo 4.3. Değişkenlerin cinsiyetlere göre medyan ve p değerleri.....	39
Tablo 4.4. Değişkenlerin yattığı yere göre medyan ve p değerleri.....	40
Tablo 4.5. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri.....	41
Tablo 4.6. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri.....	42
Tablo 4.7. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri.....	43
Tablo 4.8. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri.....	44
Tablo 4.9. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Koronavirüsün elektron mikroskobu ile görüntüsü	3
Şekil 2.2. Koronavirüsün şematik yapısı	3
Şekil 2.3. 47.Hafta itibari ile dünya genelindeki haftalık toplam vaka sayılarının değişimi	7
Şekil 2.4. 47.Hafta itibari ile dünya genelindeki haftalık toplam vefat sayılarının değişimi	8
Şekil 2.5. SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif bir hastanın BT kesiti ve röntgen görüntüleri	27
Şekil 2.6. SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif hastada kontrastsız toraks BT aksiyel kesitleri	27
Şekil 3.1. Çalışma akış şeması	36
Şekil 4.1. Albümin, lenfosit ve hemoglobin düzeyleri ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği	41
Şekil 4.2. D-dimer, troponin I ve fibrinojen düzeyleri ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği	42
Şekil 4.3. Yaş, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranı ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği	43
Şekil 4.4. Prokalsitonin, CRP, ferritin ve beyaz küre düzeyleri ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği	44
Şekil 4.5. AST, glukoz, kreatinin ve üre düzeyleri ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

2019-nCoV	: Yeni Koronavirüs - 2019
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ALT	: Alanin Transaminaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Transaminaz
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BCO	: Buzlu Cam Opasitesi
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCDC	: Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CDC	: ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı - 2019
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
FiO₂	: Fraksiyone Oksijen Miktarı
GA	: Güven Aralığı
HCoV	: İnsan Koronavirüsü
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
Ig	: İmmünglobulin

IL	: İnterlökin
KY	: Kalp Yetmezliği
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NIH	: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü
NLO	: Nötrofil - Lenfosit Oranı
NLRP3	: Nod-like receptor pyrin domain-containing 3
OR	: Odds Ratio (Tahmini Rölatif Risk)
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PCT	: Prokalsitonin
PE	: Pulmoner Emboli
PLO	: Platelet - Lenfosit Oranı
RdRp	: RNA Bağımlı RNA Polimeraz
RNA	: Ribo-Nükleik Asit
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
SpO₂	: Arteriyel Oksijen Satürasyonu
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VTE	: Venöz Trombo Embolisi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019’da, Çin’in Wuhan şehri nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgınının merkezi oldu. Bu hastalarda Ocak 2020 tarihinde etken olarak yeni bir koronavirus ortaya çıkarıldı ve Şubat 2020 tarihinde ‘Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2’ (SARS-CoV-2) etkenine bağlı gelişen bu pnömoniler ‘Coronavirüs Disease-2019’ (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. Hastalardaki SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik bulguları asemptomatik veya hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif tablolardan başlayıp solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere varan geniş spektrumda olduğu gözlenmiştir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 30 Ocak 2020’de COVID-19 salgınına “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak ilan etmiş (2), ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle de 11 Mart 2020’de pandemi olarak tanımlamıştır (3).

COVID-19 pandemisi bireysel ve toplumsal ölçüde günlük yaşamın temellerini belirgin ölçüde değiştirmiş; eğitim, turizm, ekonomi ve sağlık olmak üzere birçok başlıkta yeni normlar getirmiştir.

Salgınla mücadelede her ülke kendi stratejilerini uygulamıştır. Çin katı bir politika ile karantina uygularken İngiltere sürü bağışıklığını, Türkiye ise Bilim Kurulu’nun tavsiyeleri ile ve salgının yoğunluğuna göre çeşitli önlemleri hayata geçirmiştir (4).

Hastalığın temel olarak insandan insana damlacık yoluyla veya 2 metreden daha yakın mesafede konuşma, öksürme, hapşıрма sonucu yayılan partiküllerin mukozalarla direkt teması sonucu bulaştığı düşünülmektedir. Kontamine yüzeylerden bulaş olabileceği düşünülse de, temel bulaş yolu olduğu düşünülmemektedir.

İnkübasyon dönemi sonrasında COVID-19’da en sık görülen klinik bulgular ateş, kuru öksürük ve halsizliktir. Daha ağır olgularda nefes darlığı, solunum yetmezliği ile akut respiratuar distress sendromuna (ARDS) giden klinik tabloya neden olabilir (1). Birçok çalışmada anozmi ve hipozmi gibi koku almada değişiklik erken hastalık semptomları olarak bildirilmiştir. Daha nadir olarak nörolojik

semptomlar (başığrsı, konfüzyon, bilinç değışikliğı vb.) ve özellikle çocuklarda diyare gibi gastrointestinal semptomlar COVID-19 enfeksiyonunda tanımlanmıştır (5–7).

Tanıda en sık rastlanılan laboratuvar bulguları; lenfopeni (%83.2), trombositopeni (%36.2) ve lököpeni (%33.7)'dir (4-6). Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), karaciğer fonksiyon testleri alanin transaminaz (ALT)/aspartat transaminaz (AST) ve D-dimer yüksekliğı de sıklıkla bildirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyon eklenmedikçe ilk tanıda prokalsitonin düzeyi sıklıkla normal sınırdadır, ancak yoğun bakıma yatan hastalarda yükseldiğı gösterilmiştir (1,8,9).

Hastaların prognozları ile ilgili olarak çeşitli biyokimyasal belirteçler incelenmiştir. Başvuru anında ve hastalık süresince devam eden ciddi lenfopeni ve yüksek D-dimer mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Yine ilk tanıda yüksek olan veya takip sırasında yükselen D-dimer, serum ferritin, troponin I, laktat dehidrogenaz (LDH) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili “kötü prognostik faktörler” olarak tanımlanmıştır (1,8,10). Yapılan bazı çalışmalarda hiponatreminin de ‘kötü prognostik faktörler’ arasında yer alabileceğı gösterilmiştir (11).

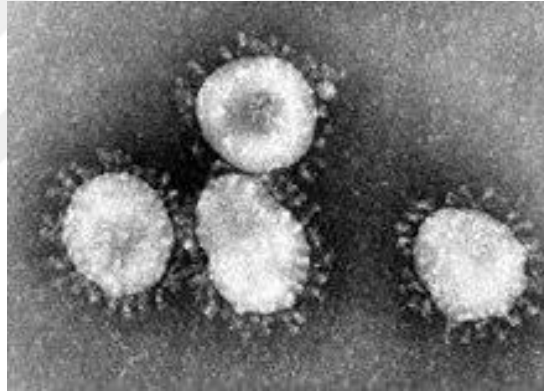
Daha önceki ciddi solunum yetmezliğı ile seyreden vaka serilerinden kaynaklanan tecrübelerle göre yaşın mortalite ile ilişkili olduğı biliniyordu ve COVID-19'da da yaşın mortalite ile ilişkili olduğı yapılan yayınlarla gösterildi (1).

Bu çalışmamızda; belirli bir periyottaki aşısız ve 18 yaşından büyük yaş grubundaki popölasyonda, servislerde ve yoğun bakımlarda yatan COVID-19 reverse trasncriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) test sonucu pozitif olduğı bilinen, hastanede kaldıkları süre sonunda vefat edenler ile hastanede tedavi gören hastalar, literatürdeki bilgiler doğrultusunda retrospektif olarak karşılaştırdık. Çeşitli demografik veriler ve laboratuvar parametrelerinin incelenmesi sonucunda bunların mortalite ve morbiditenin öngörmedeki yerini belirleyerek bu zor süreçte; hastaneye yatış ve ölümlerin azaltılabilmesini ve tedavi etkinliğinin düzenlenmesinde yardımcı olmayı hedefliyoruz.

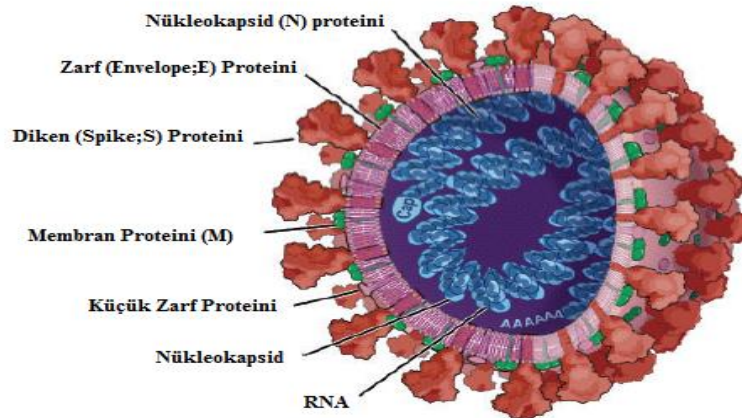
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler (CoV) *Nidovirales* takımının, *Coronaviridae* ailesinin alt familyası *Orthocoronavirinae*'ye ait olup kendi içerisinde 4 ayrı cinse ayrılırlar. *Alphacoronavirus* (alfa-CoV), *Betacoronavirus* (beta-CoV), *Deltacoronavirus* (delta-CoV) ve *Gammacoronavirus* (gamma-CoV) (12). Alfa-CoV ve beta-CoV'ler genomik özelliklerine göre değerlendirildiğinde rezervuar olarak yarasalar ve kemirgenler gösterilirken, delta-CoV ve gamma-CoV'lerde ise bazı kuş türleri gen kaynağı olarak gösterilmiştir (12,13). Bunlardan sadece alfa ve beta-CoV'lerinin insanları enfekte ettiği bilinmektedir. Filogenetik çalışmalar, yüksek derecede patojenik olan, yakın geçmişte ciddi salgınlara ve hatta pandemiye yol açan üç koronavirüsün beta-CoV cinsine ait olduğunu ortaya koymuştur (14).



Şekil 2.1. Koronavirüsün elektron mikroskobu ile görüntüsü (15)



Şekil 2.2. Koronavirüsün şematik yapısı (16)

CoV'ler pozitif polariteli, zarflı ve tek sarmallı ribo-nükleik asit (RNA) virüsleridir. 25-32 kb genomu ve 118-140 nm'ye ulaşabilen çapları ile bilinen en büyük RNA virüsüdür. Tanımlayıcı morfolojik özellikleri arasında adının da kaynağı olan, görüntüsü ile güneş tacını andıran, glikozile edilmiş yaklaşık 20 nm boyutunda dikensi (spike) S proteini ve diğer üç yapısal elemanı olan zarf (E) , zar (M), ve nükleokapsid (N) proteinleri yer alır (16). S, E, M ve N yapısal proteinleri genomun 3'-terminal uç üçte birinde kodlanmıştır. Genomun 5'-terminal uç üçte ikilik kısmı ise, RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRP)'ı da içeren bir dizi yapısal olmayan poliproteinlerini kodlar (17). S proteini morfolojik özelliği dışında virüsün konak hücreye girişinde rol oynayan moleküler yapı ve güçlü antijenik yapısı nedeniyle birçok çalışmaya da konu olmuştur. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) ve Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2)'de viral S proteininin anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2)'ye bağlanması virüsün konak hücreye girişini tetikler. Bu nedenle, S proteini ve ACE2 arasındaki etkileşimin, aşılardan, nötralize edici antikorların ve SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için antiviral ajanların geliştirilmesi için umut vaat eden bir hedef olduğu düşünülmektedir (18,19). S proteini iki fonksiyonel alt birimden oluşur. S1 alt birimi, konakçı hücrelerin yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'ye (ACE2) bağlanan bir reseptör bağlama alanı içerirken, S2 alt birimi, virüs ile konakçı hücre zarları arasındaki füzyonun gerçekleşmesini sağlar (20). SARS-CoV'nün S proteini ile SARS-CoV-2'nin arasındaki dizi benzerliği, tüm protein için yaklaşık %76, reseptör bağlama alanı için %73 ve reseptör bağlama motifi için %50'dir (21). SARS-CoV-2 S proteini SARS-CoV'a göre 2 ayırt edici özellik gösterir. Bunlardan birincisi SARS-CoV'un S proteinine göre altı kalıttan beşinin mutasyona uğramasına rağmen insan ACE2 reseptörüne benzer veya daha yüksek afinite ile bağlanır. Bağlanmadaki bu yüksek afinite ise bulaşıcılık ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir. İkinci önemli farkı ise S1 ve S2 alt birimleri sınırında 4 aminoasitten oluşan yeni bir furin benzeri proteaz bağlanma bölgesi eklenmesidir (22,23). Bu durum da endositik yoldan pH'a bağlı olarak hücreye girişi kolaylaştırır (16). SARS-CoV-2 de oluşan bu durumun daha önceki yüksek derecede patojen olan Newcastle hastalığı virüsü ve kuş gribi virüslerinde de olduğu görülmüştür (22,23). N proteini ile çevrili genetik materyal, hem genom hem de mRNA olarak işlev görür. M proteini virüse

şeklini veren ve virüsün zarfında bol miktarda bulunan bir glikoproteindir. Konakçı hücre sitoplazmasında endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tarafından üretilen parçaların birleştirilmesini sağlar. Ayrıca içerdiği aminoasitler sayesinde konağın oluşturduğu immün yanıtı artırdığıda düşünülmektedir (24,25). E proteini ise hakkında birçok araştırma yapılan tomurcuklanma ile konak hücreden ayrılma önemli bir rolü olduğu düşünülen bir iyon kanalı gibi çalışan viroporindir. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV genomunda tüketilen E proteini sonrasında virüslerinin çoğalmasının belirgin ölçüde azaldığı görülmüştür (26).

2.1.1. İnsan Koronavirüsü (HCoV)

İnsanlarda hastalık yapan ilk koronavirüs 1965 yılında bir hastanın burun akıntısından izole edildi. Günümüzde insanlarda patojen olduğu tespit edilen yedi koronavirüs çeşidi vardır. Son 20 yılda yaygın olarak bilinen ve adından sıkça bahsettiren HCoV'lerinin etken olduğu üç pandemi meydana gelmiştir. Pandemilere yol açan türler (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) dışında patojen olan HCoV'ler (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1) basit üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hafif bir seyir ile klinikte karşımıza çıkarken; immunsupresifler, ileri yaş ve ek komorbiditesi olan bireylerde hayatı tehdit eden ciddi alt solunum yolu enfeksiyonları şeklinde görülebilmektedir. Bunlardan HCoV-229E ve HCoV-NL63 alfa-CoV'ler, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 beta-CoV'ler olarak sınıflandırılmıştır. Yetişkinlerdeki üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %15-30'unun HCoV kaynaklı olduğu bilinmektedir (27,28).

2.2. SARS-CoV-2 ve COVID-19

2000'li yılların başında SARS-CoV'un etken olduğu bilinen Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) pandemisine kadar CoV'ler insanlar için ileri derecede patojen olarak bilinmiyordu. SARS pandemisinden on yıl sonra, Suudi Arabistan'da bir başka yüksek patojenik koronavirüs olan Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (MERS-CoV)'un neden olduğu bir Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgını kayıtlara geçti. Sonraki yıllarda, daha detaylı SARS ve MERS çalışmaları, koronavirüs yaşam döngüsünü ve patogenezi anlamamıza yardımcı oldu. Bu doğrultuda yapılan filojenik çalışmalarda, koronavirüslerin büyük bir

kaynağı olan yarasaların, SARS-CoV ve MERS-CoV'ü içinde bir kaynak olduğu düşünülmektedir. Dünya genelinde yarasalarda SARS-CoV veya MERS-CoV ile bir dizi genetik benzerliği olan çeşitli CoV'ler keşfedilmiştir. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile %79,6 ve yarasa koronavirüs RaTG13 ile %96,0 genomik dizi benzerliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu genomik dizi benzerliği dikkate alındığında, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile birçok biyolojik özelliği paylaştığı düşünülmektedir, bu da SARS-CoV biyolojisi ve patogenezi hakkındaki zengin bilgimizi en azından kısmen SARS-CoV-2'yi anlamak için uygulayabileceğimizi düşündürmektedir. Örneğin, hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2, konakçı hücrelere girmek için ACE2'yi kullanırken, MERS-CoV, ek reseptörü olarak dipeptidil peptidaz 4'ü kullanır (20). ACE2 reseptörleri, vücudumuzda yaygın olarak bulunur, özellikle akciğer ve böbreklerde, arteriyel ve venöz endotelinde olmak üzere bunun yanı sıra barsak, karaciğer, kalp, beyin ve deride olmak üzere birçok organda ekprese edilen tip 1 protein reseptörlerdir. Bu yaygın ACE2 reseptör dağılımı SARS-CoV-2'nin enfekte edebileceği hedef organ ve doku konusunda yardımcı olabileceği öngörülmektedir (29).

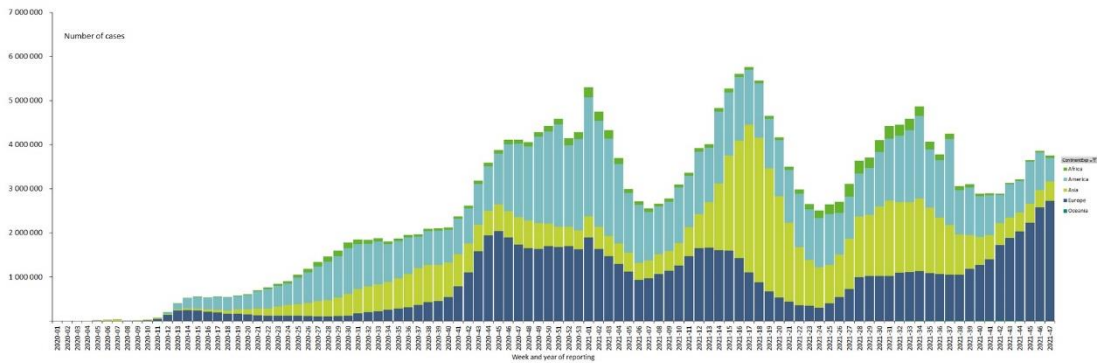
COVID-19, insandan insana yakın temas veya solunum damlacıkları yoluyla bulaşabilen bir hastalıktır. Asemptomatik seyirden, ağır ciddi pnömoni ve solunum yetmezliği tablosuna varana dek geniş bir yelpazede klinik oluşturmaktadır. Etken olarak beta-CoV ailesinin bir üyesi olan, 2019 yılının sonlarında ilk başta Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CCDC)'nin yeni bir koronavirüs türünün keşfini duyurması sonucunda 'Yeni Koronavirüs-2019' (2019-nCoV) olarak adlandırılan; daha sonrasında ise yakın zamanda pandemi geliştirdiği bilinen SARS-CoV ile benzerliği üzerine, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Hastalığın ismi ise DSÖ tarafından 11 Şubat 2020'de Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak belirlenmiştir (30,31).

Kısa zamanda 100'den fazla ülkede görülen COVID-19, 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiş ve yine aynı tarihte de ülkemizde ilk vakanın görüldüğü açıklanmıştır.

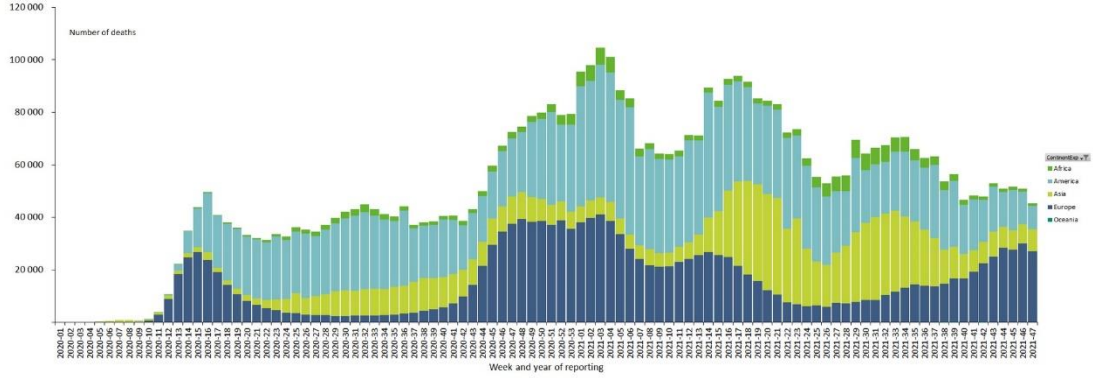
2.2.1. Epidemiyoloji

İnsan ve hayvanlarda önemli bir patojen olarak görülen CoV'ler 2019 yılının sonlarında ilk olarak Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde ortaya çıktı. Virüsün kaynağı kesin olarak saptanamamış olmakla birlikte canlı hayvanların satıldığı bir pazarda vaka serilerinin arttığı görüldü (32). Alınan önlemlere rağmen kısa zamanda virüs Çin'de salgına yol açtı. Takip eden zamanda hızla tüm kıtalara yayıldı. 13 Ocak 2020'de ilk importe vaka Tayland'da bildirilmiş olan 61 yaşındaki Çin'li bir kadındır (33). DSÖ öncesinde 'uluslararası endişe veren bir halk sağlığı durumu' olarak duyurduğu salgını, 11 Mart 2020 tarihinde 'pandemi' olarak ilan etmiştir. Ülkemizde ilk vakanın 11 Mart 2020 tarihinde görüldüğü, ilk ölümün ise 15 Mart 2020'de gerçekleştiği bildirildi. 06 Aralık 2021 itibari ile DSÖ verilerine göre dünyada 265 milyonun üzerinde doğrulanmış vaka sayısı, 5,2 milyondan fazla kişinin ise COVID-19 kaynaklı sebeplerle vefat ettiği bildirilmektedir (34).

Çeyrek milyarı geçen doğrulanmış vaka sayısına rağmen, gerçek vaka sayının tespit edilenden 10 kat veya daha fazla olabileceği öne sürülmüştür (35). Anlık istatistiksel verilere bakıldığında, ülkemizde COVID-19 kaynaklı ölüm oranı % 0,87 olarak görülürken, dünya genelinde bu oran %1.97 olarak karşımıza çıkıyor (36). Oranların ülkeler arasında belirgin farklılık göstermesinin başlıca nedenleri arasında toplumun yaş ortalaması, yapılan test sayısı, sağlık hizmetine ulaşılabilirlik, yoğun bakım kapasitesi gibi birçok neden gösterilebilir.



Şekil 2.3. 47.Hafta itibari ile dünya genelindeki haftalık toplam vaka sayılarının değişimi (37)



Şekil 2.4. 47.Hafta itibari ile dünya genelindeki haftalık toplam vefat sayılarının değişimi (37)

İnsandan insana yayılma COVID-19 için temel bulaş yoludur (38). Yakın mesafeli temas olarak görülen yaklaşık 2 metre içindeki temasların riski arttırdığı ve esas bulaşın bu şekilde solunum yolu ile olduğu düşünülmektedir. Bulaş daha çok havadaki partiküllerin solunması veya mukozaya zarı ile direkt teması sonucu gerçekleşmektedir. Kontamine yüzeylerle temas sonucu virüsün bulaşabileceği bilinse de, bu yolla bulaşın ana yol olmadığı düşünülmektedir. Hastalık ayrıca hava yoluyla havada asılı kalan partiküllerle daha uzun mesafelere bulaşabilir, ancak bunun pandemiye etkisi net olarak ortaya konulamamıştır (39,40). Bazı yayınlarda, hava akımının iyi olmadığı kapalı ortamlarda daha uzun mesafeli hava yoluyla bulaşma potansiyeli vurgulanmıştır (41). SARS-CoV-2; solunum partikülleri dışında diğer vücut sıvılarında da (dışkı, gözyaşı, kan, meni) tespit edilmiştir. Ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü hakkında net bir yorum yapılamamaktadır (42,43). DSÖ ve Çin'in ortak olarak hazırladığı raporlara göre; fekal-oral yolla bulaşma, enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görünmemektedir (44). MERS-CoV ve SARS-CoV da olduğu gibi SARS-CoV-2 için de bildirilen kan yolu ile bulaşan enfeksiyon tespit edilmemiştir. Bununla birlikte hastalığın kan ürünleri veya enjektör iğneleri sonucu bulaşma ihtimali düşük olarak görülmektedir (45). Hamilelerde ise vertikal geçiş belirsizliğini korumaktadır. Bu konuda birkaç adet iyi belgelenmiş yayın vardır (46). Rahim içi bulaşma tipik olarak hematogen yolla, bazen de asendan yolla gerçekleşir. COVID-19'lu hastalarda viremi oranları düşük ve geçici görünmektedir, bu da plasental ve rahim içi bulaşmanın yaygın olmayacağını

düşündürmektedir (47). Normal doğum esnasında fekal kontaminasyon nedeniyle bulaş kaynağı olabilse de sezaryenin koruyucu etkisine dair kanıt yoktur.

COVID-19'lu bir kişinin enfeksiyonu başkalarına bulaştırabileceği kesin aralık net olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2'yi bulaştırma potansiyeli, hastalığın belirtilerinin başlamasından önce başlar ve hastalığın ilk günlerinde en yüksek düzeye ulaşır. Daha sonra bulaşma riski azalır.

Çin'de bir seri hastanın incelendiği çalışmada, belirtilerin başlangıcı arasındaki ortalama zamanın 5,8 gün olduğu bir modelleme çalışması, bulaşıcılığın belirtilerin başlangıcından iki gün önce ile bir gün sonraki zaman aralığında zirve yaptığını ve yedi gün içinde azaldığını değerlendirmiştir (48).

Tayvan'da yapılan bir diğer çalışmada ise 100 tane COVID-19 hastasının 2500'den fazla yakın temaslı olduğu kişi incelenmiş ve 22 tane sekonder vakanın hepsi belirtilerin başlangıcından sonraki 6 gün içinde ilk vaka ile temaslıyken, 6. günden sonra temas eden 850 temaslıda ise hastalık görülmemiştir (49).

Hastalarda tespit edilen uzun süreli viral RNA varlığı, uzun süreli bulaştırıcılığı kanıtlamaz. Viral RNA atılım hızı hastaya göre değişkendir. Öte yandan klinik iyileşme ve ilk viral RNA atılımından hemen sonra tekrar RNA testi pozitif olan, bağışıklık sistemi yeterli hastaların solunum örneklerinden bulaşıcı virüs izole edilmemiştir ve bu tür hastaları değerlendiren çalışmalarda, bulaşma ile sonuçlanması beklenen yakın temas durumlarında ikincil enfeksiyonlar saptanmamıştır (50).

COVID-19 bulaşma riski maruziyet türüne, süresine, koruyucu tedbirlerin kullanımına ve bireysel faktörler ile ilişkilidir (51).

İkincil enfeksiyonlar daha çok evdeki kişiler arasında, kişisel koruyucu ekipmanın kullanılmadığı sağlık bakım ortamlarında ve bireylerin yakın çevrede ikamet ettiği veya çalıştığı diğer toplu ortamlarda daha sık bildirilmiştir.

SARS-CoV-2'nin asemptomatik kişilerden de bulaştığı gösterilmiştir. Asemptomatik hastaların solunum yollarındaki viral yük düzeyleri ve süresi de semptomatik hastalarinkine yakındır (52). Ancak asemptomatik bireyden bulaşma riski semptomatik olanlara göre daha azdır. Örneğin yapılan bir çalışmada benzer

şekilde, büyük bir SARS-CoV-2 salgını yaşayan bir yolcu gemisinde Amerikalı yolcuların analizinde; asemptomatik enfeksiyonlu bir kişiyle aynı kabini paylaşanların yüzde 63'ünde virüs saptanırken, semptomatik bir kişiyle aynı kabini paylaşanların yüzde 81'inde ve kabin arkadaşı olmayanların ise yüzde 18'inde virüs saptanmıştır (53).

Çevresel bulaşın, hastalığın bulaşı için ana yol olmadığı bilinse de özellikle rutin temizlik öncesinde, COVID-19'lu bir hastanın kaldığı hastane odalarında birçok yerde (musluk, kapı kolu, prizler, korkuluklar vb.) virüs izole edilmiştir. Tabii ki virüsün tespiti bulaştırıcı olduğu anlamına gelmez. Yüzeylerde virüsün kalma süresi net olarak bilinmese de, diğer CoV'lerin 6 ile 9 gün yaşayabildiği daha önceki verilere bakılarak söylenebilir. Bunun yanı sıra güneş ışını veya etanolün virüsü dakikalar içinde etkisizleştirdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (54,55).

Yapılan bazı çalışmalarda, COVID-19 geçiren hastaların %20'ye yakın oranda hastanede yatarak tedavi alacak düzeyde ciddi hastalık geçirdiği vurgulanıyor. Çalışmaların oranlarında belirgin farklılık olsa da, hastanede tedavi gören hastaların %25'inin yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi alması gerekebiliyor. Bu oran toplam vaka sayısının yaklaşık %5 ila 8'ine denk gelir. YBÜ'ne yatış endikasyonlarının subjektifliğinin yanında ek hastalıklar ve yaş gibi değişen faktörlerde bu oranı bölgeler bazında etkileyebilir. Çin'de YBÜ'ne kabul oranları %7-26 arasında değişirken, İtalya'da tüm vakaların %5-12'si, Amerika'da ise 2449 hasta üzerinde yapılan çalışmada %11,5 olarak görülmüştür (5,56,57).

COVID-19 erişkinlere göre çocuklarda daha nadir olarak semptomatik hale gelir. Bazı ağır vakalar ve hatta ölümler bildirilse de hastalık daha hafif seyirlidir. Kadın ve erkek oranı birçok çalışmada belirgin farklılıklar göstermektedir. Kadın ve erkek oranının eşit olduğunu söyleyen çalışmaların yanı sıra erkeklerin baskın olduğunu gösteren çalışmalarda yayınlanmıştır (58,59).

Yapılan bazı kohort çalışmaları sonucu medyan yaş ise 49-54 arasında bulunmuştur (8,10,60).

2.2.2. Klinik Özellikler

2.2.2.1. İnkübasyon dönemi

COVID-19 için kuluçka süresinin temas sonrası genellikle 14 gün olduğu ve çoğu vakanın temas sonrasındaki ilk 4-5 gün içinde klinik oluşturduğu görülmektedir. 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada medyan kuluçka süresinin 4 gün olduğu, yapılan bir başka çalışmada ise semptomların temas sonrasında 11,5 gün içinde geliştiği ve medyan kuluçka süresinin ise 5,1 gün olarak saptandığı bildirilmiştir (5,61).

2.2.2.2. Semptomlar ve Klinik Seyir

COVID-19 kliniği, asemptomatik seyirden, ARDS, şok, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve ölüme varan bir dizi klinik tablo şeklinde değişiklik gösterebilir. Enfekte bireyin demografik özellikleri, viral yük düzeyi, eşlik eden ek hastalıkları gibi faktörler klinikte rol oynayabilir. Semptomu olan COVID-19 hastalarında öksürük, kas ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlarken, ishal, boğaz ağrısı, koku ve tat anormallikleri de yine sıklıkla karşımıza çıkan semptomlar olarak görülür. Ciddi enfeksiyon göstergesi olarak en sık görülen pnömoni; ateş, öksürük, nefes darlığı ve göğüs görüntülemelerinde çift taraflı yamasal tutulumlarla kendini gösterir. Bununla birlikte semptomların başlangıcından itibaren 1 hafta içinde gelişen dispne COVID-19'u düşündürmelidir (5,8,10).

COVID-19 olduğu doğrulanan hastalarda genellikle ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonun semptomları görülebilir. Sayılan tüm semptomlar COVID-19 enfeksiyonunda görülebileceği gibi tek bir semptomun varlığı da COVID-19 için anlamlı değildir. Semptomlar çalışmalar arasında belirgin düzeyde farklılık gösterir (62).

DSÖ, hastalığın semptomlarını en yaygın, daha az yaygın ve ciddi semptomlar olmak üzere 3 başlıkta incelemiştir. Buna göre; ateş, kuru öksürük, yorgunluk, tat ve koku kaybı en yaygın semptomlar, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas-eklem ağrıları, ishal, ciltte kızarıklık, el ve ayak parmaklarında renk değişikliği ve kırmızı göz ise daha az yaygın semptomlar olarak belirtilmiştir. Nefes darlığı, göğüs

ağrısı, konuşmada veya yürümede zorlanma ise ciddi semptomlar olarak belirtilmiş olup tıbbi yardım önerilmiştir (63).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan yaklaşık 370.000 doğrulanmış vakayı değerlendiren bir raporda, öksürük yaklaşık %50 ile en yüksek oranda saptanırken bunu, ateş (%43), miyalji (%36), baş ağrısı (%34) ve dispne (%29)'luk oranlarla takip etmiştir. Boğaz ağrısı, ishal, bulantı kusma %10-20 hastada, tat ve koku kaybının ise %10'dan az bir kısmında olduğu kaydedilmiştir (64).

Semptomların görülme sıklığı hastalığın şiddetine göre farklılık gösterebilir. COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak tedavi alanlar arasında pnömonisi olan kişilerde nefes darlığı daha sık görülmüştür (65). COVID-19'da yaşlı ve ek hastalığı olan bireylerde ateş ve solunum yolu semptomları, hastalığın daha geç dönemlerinde ortaya çıkabilir. Bu tarz atipik seyir sık olarak görülür (66). Wuhan ve Çin'in diğer bölgelerinden COVID-19 tanılı 1099 yatan hastayı kapsayan bir çalışmada, ateş aksiller ölçüm ile 37,5°C olarak tanımlanmış olup başvuru sırasındakilerin %44'ünde kaydedilmiştir. Takibinde ise %89'unda hastanede yattığı süre boyunca en az bir kez yüksek ateş olduğu görüldü (5).

Ayaktan takip edilen semptomatik hastalarda en sık yorgunluk, baş ağrısı ve miyalji bildirilen semptomlar olmakla beraber, burun akıntısı-tıkanıklığı veya boğaz ağrısı baskın semptomlar olabilir. Semptomatik hastalarda ishal, bulantı ve kusma gibi şikâyetler hastalığın baskın semptomları olan ateş ve alt solunum yolu semptomlarından önce görülebilir (67). Bir çalışmada hastaların üçte birinde; çoğunlukla kadınlar ve genç veya orta yaşlı hastalarda koku (anosmi) veya tat (ageusia) kaybı yaygın olarak bildirilmiştir (68). Ancak 86 hastayı kapsayan, tat ve koku almadığını bildiren hastaların dâhil edildiği bir çalışmada %38'inin normal tat ve koku fonksiyonuna sahip olduğu görüldü (69).

Objektif tat ve koku bozukluklarının oranı hastaların bildirdiği düzeyin altında olabilir. Hastalığın semptomları arasında koku ve tat alma bozuklukları diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına oranla daha sık karşımıza çıksa da, net bir şekilde hastalığı ayırt edebilecek özelliğe sahip değildir (70). İtalya'da tat ve koku bozukluğunun ne kadar sürdüğünü araştıran bir çalışmaya göre ise hastaların

yaklaşık %89’unda 4 haftalık süre içinde semptomlarının geçtiği öğrenildi (71). Konjonktivit de hastalarda nadir olarak bildirilmiştir (72).

COVID-19 hastalarında çeşitli cilt lezyonları da tariflenmiştir. Hastalık şiddeti, sıklığı ve zamanlaması net olarak bilinmemektedir. Pandeminin erken döneminde %0,2-20 arasında raporlandığı yayınlar olmuştur. Sıklıkla makülopapüler tarzda (%22) olmakla birlikte, el ve ayak parmaklarında renksiz döküntüler (%18) ve kurdeşen (%16) tarzında da görülebilmektedir (73).

Çin’de yapılan ve 44.000’den fazla hastayı içeren bir çalışmada hastalığın şiddetini hafif düzeyden, kritik düzeye kadar ulaşabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre hastalığın sınıflaması ve oranları şu şekilde tanımlanmıştır;

- Hafif ila orta (%81): Başlangıç semptomlarından hafif pnömoniye kadar
- Şiddetli (%14):
 - Dispne
 - Solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$
 - Oksijen saturasyonu (SpO_2) düşüklüğü $\leq \%93$
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı <300
 - Veya tanıdan sonraki ilk 24-48 saat içinde görüntülemelerde %50’den fazla akciğer tutulumu
- Kritik (%5):
 - Solunum yetmezliği
 - Şok veya çoklu organ sistemi işlev bozukluğu

Yapılan bu araştırmaya sonucuna göre gerçekleşen ölümlerin tamamı kritik olarak belirlenen gruplarda gerçekleşti. Toplam vaka ölüm oranı %2,3, kritik olarak belirlenen grup içerisinde ise %49 olarak tespit edildi (74).

Çocuklar arasında yine Çin’de yapılan bir diğer araştırmada ise yetişkinlere göre belirgin düzeyde farklılık olduğu, çok büyük bir kısmının (%94) hafif ila orta düzeyde, yaklaşık %5’lik kesimin şiddetli ve yalnızca %1’den az bir kesimin ise kritik düzeyde hastalık geçirdiği görülmüştür (75).

ABD’de 22 Ocak – 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında doğrulanan COVID-19’lu ve hastanede tedavi edilen vakalar arasında yapılan çalışmada, YBÜ’de tedavi

edilen %2’lik grup dâhil olmak üzere vaka ölüm oranı %14 olarak kaydedilmiştir. Aynı tarihler arasında toplam vaka ölüm oranı %5 iken günümüzde toplam ölüm oranı ABD’de %1,6 olarak görülmektedir (64,76).

Şiddetli hastalığı olan hastalar arasında COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde yapılan bir çalışmaya göre; hastalık başlangıcından itibaren nefes darlığının başlama zamanı ortalama 5-8 gün, ARDS gelişmesi için ortalama 8-12 gün ve yoğun bakıma kabulüne kadar geçen süre ise ortalama 9,5-12 gün olarak saptandı. Hayatta kalan hastalar arasında ortalama hastanede yatış süreside 10-13 gündür (5,8,60).

2.2.2.3. Komplikasyonlar

İlk zamanlarda karşımıza Çin’de nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını olarak ortaya çıkan COVID-19’un günümüzde birçok organ sistemini etkileyebilen bir hastalık olduğu görülmüştür.

Solunum Yetmezliği: COVID-19 kaynaklı pnömoni nedeniyle takip edilen 138 hastada dispnenin semptomların başlangıcından sonraki 5. günde, hastaneye başvurunun ise 7. günde gerçekleştiği belirtildi (60). Başka bir çalışmada ise dispnenin semptomların başlangıcından itibaren ortalama 8 günlük süre içinde geliştiği gözlemlendi (8). Şiddetli COVID-19 hastalarının en önemli komplikasyonlarından birisi ARDS’dir. Yukarıda bahsedilen çalışmada semptomların başlangıcından itibaren 8 gün sonra hastaların %20’sinde geliştiği ve %12,3 ünün mekanik ventilasyona bağlandığı görülmüştür (60). ABD’de yapılan çalışmalarda ise entübasyon ihtiyacının %12-24 arasında olduğu raporlanmıştır (77).

Kardiyak ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar: Kardiyak komplikasyonlar arasında miyokard hasarı, kalp yetmezliği (KY), kardiyojenik şok ve ani kalp durması dâhil kardiyak aritmiler bulunur. Birçok hastada kardiyak testlerde anormallik görülse de kalp hastalığı semptomları yoktur (10). Myokardit olarak bildirilen çok sayıda vakaya rağmen histolojik olarak SARS-CoV-2 myokarditi henüz doğrulanmamıştır (78).

Tromboembolik Komplikasyonlar: Tromboembolik belirtilerin spektrumu geniştir ve farklı bireyler ve klinik çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterdiği

görülmektedir. Profilaktik antikoagulan kullanımına rağmen özellikle pandeminin erken dönemlerinde ve YBÜ'ndeki hasta popülasyonunda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dâhil olmak üzere venöz tromboemboli (VTE) çok yaygın olarak görüldü. VTE oranları geniş bir yelpazede seyretmekte olup %10-40 arasında bildirildi (79,80). Arteriyel trombotik komplikasyonlarda ise toplam 3334 kişiyi inceleyen 824'ünün YBÜ'de tedavi alan hastalardan oluştuğu bir popülasyonda %1,6 inme ve %8,9 oranında ise myokardiyal enfarktüs bildirildi. Daha önce kardiyak hastalık öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, hispanik etnik köken ve başvuru D-dimer düzeylerinin >230 ng/mL olması ise risk faktörleri arasındaydı (81).

Nörolojik Komplikasyonlar: Ensefalopati, COVID-19'lu kritik hastalarda sık görülür. YBÜ'de tedavi gören 2088 COVID-19'lu hastanın değerlendirildiği çalışmada, %55 oranında deliryum saptandı (82). Yine başka bir çalışmada ise hastanede yatan 509 COVID-19 hastasında ensefalopati oranı %31,8 olarak tespit edildi. Ayrıca bu çalışmaya göre ensefalopati gelişen hastalar, gelişmeyenlere göre daha yaşlıydı. Erkek cinsiyet ve diğer risk faktörlerine (malignite, dislipidemi, hipertansiyon, sigara, kronik böbrek hastalığı, diyabet) sahip olma oranları da daha yüksekti. Koku ve tat alma bozuklukları ve ensefalopati sonrasında daha nadir olarak meningoensefalit, Guillain-Barré sendromu, ataksi, nöbet, myozit ve birçok başka klinik prezentasyonları nadiren bildirilmiştir (83).

İnflamatuvar Komplikasyonlar: Dirençli ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler ve proinflamatuvar sitokinler, şiddetli COVID-19'lu hastalarda kritik ve ölümcül durumlarla ilişkilendirilmiştir. İnflamatuvar belirteçlerin bu denli yüksek olması sitokin salma sendromuna benzetilmiş olsa da, COVID-19'daki proinflamatuvar sitokin seviyeleri, sepsiste sitokin salma sendromunda görülenlerden önemli ölçüde düşük tespit edilmiştir (84). Guillain-Barré sendromu, başlangıç belirtilerinden itibaren 5 ila 10 gün arasında görülebilir (85).

COVID-19'lu çocuklarda Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer klinik özelliklere sahip bir multisistem inflamatuvar sendrom da tanımlanmıştır. Yetişkin popülasyonda ender olarak görülen bu sendrom, önemli ölçüde yükselmiş inflamatuvar belirteçler ve başta kalp olmak üzere çoklu organ yetmezliği ile karakterize edilmiştir (86).

İkincil Enfeksiyonlar: COVID-19 hastalarında ikincil enfeksiyonlar nadir olarak görülmektedir. Yapılan 118 çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir incelemede, COVID-19 teşhisi sırasında saptanan bakteriyel koenfeksiyon oranının %8, COVID-19 tedavisi süresince gelişen bakteriyel süperenfeksiyonların oranı ise %20'dir (87). Tanı aşamasında hastalarda izole edilen patojenler arasında en sık *klebsiella pneumoniae*, *streptococcus pneumoniae* ve *staphylococcus aureus* görülürken, en sık süperenfeksiyon nedeni olan patojen *Acinetobacter spp* çeşididir.

Mantar süperenfeksiyonları da nadiren de olsa görülür. Birkaç raporda kritik hastalığa sahip ve immünsupresyonu olmayan ARDS'li hastalarda invaziv aspergilloz tanımlanmıştır. Hindistan'dan mukormikozis vakaları tanımlanmış ve en sık olarak burun ve göz çevresini tuttuğu belirtilmiştir (88,89).

İyileşme ve Uzun Vadeli Sekel: COVID-19 sonrasında belirli bir iyileşme süresi olmayıp, hastalar arasında belirgin düzeyde farklılık gösterir. İyileşme süresi yaş, cinsiyet, mevcut ek hastalıklar ve geçirilen COVID-19 şiddetine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Ciddi ve kritik düzeyde hastalığı geçirenler için yaklaşık 8-12 hafta gibi bir iyileşme süresi gerekirken, hafif-orta derecede hastalık geçirenlerde bu süre yaklaşık 2 haftadır. Tükenmişlik, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, tat-koku bozuklukları, kas-eklem ağrıları, post-travmatik stres bozukluğu, anksiyete ve bilişsel fonksiyonlarda azalma kalıcı semptomlar arasında yer alabilir (90). Solunum fonksiyon bozukluğu ve kardiyak durumlarında sekel kalabileceği gösterilmiştir (91). Yapılan bir diğer çalışmada ise hastaların %50'den fazlasının yaşam kalitesinde azalma olduğu belirtilmiştir (92).

2.2.3. Risk Faktörleri

COVID-19'un risk faktörlerini bilmek hastalıktan etkilenen birey sayısını, öncelikli grupların saptanabilmesi ve hastalığın seyrinin öngörülebilmesi dolayısı ile korunmadan tedavi rejimlerine kadar birçok aşamada önemli bilgiler sağlayabilir.

Yaş: Ciddi COVID-19 için en güçlü risk faktörüdür. Doğrulanmış COVID-19 hasta gruplarında birkaç çalışmaya göre medyan yaş 49-56 olarak saptandı (8,10,60).

CCDC'nin 44500 doğrulanmış COVID-19'lu hastayı kapsayan bir raporunda, hastaların %87'sinin 30-79 yaş aralığında olduğu ve benzer bir modelleme

çalışmasında hastaneye yatış oranlarının yaş ile beraber belirgin düzeyde arttığı görülmüştür. İleri yaş, mortalite ile de ilişkili bulunmuştur. CCDC'nin bir diğer raporunda tüm vakalar arasında ölüm oranı %2,3 olarak hesaplanırken, 70-79 yaş aralığında %8, 80 yaş ve üzerinde ise %15 olarak bulunmuştur (74). Birleşik Krallık'tan yapılan ölüm riskini değerlendiren bir çalışmada ise 80 yaş üstü hasta gruplarının, 50-59 yaş grubundakilere göre yaklaşık 20 kat fazla ölüm riski taşıdığı gösterilmiştir (93).

Cinsiyet: Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada erkeklerde kritik vaka ve ölüm oranları ciddi bir oranda yüksek bulunmuştur (77,94).

Erkek cinsiyetindeki daha yüksek mortalite ve morbidite oranları; erkeklerde komorbid hastalıkların, mesleksi bir takım maruziyetlerin, sigara veya alkol gibi alışkanlıkların insidansının daha yüksek olmasıyla, kadınlarda estradiolün ACE2 reseptör aktivitesini baskılamasıyla veya X kromozomunun immün sistem üzerine daha fazla geni eksprese etmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (95–97).

Komorbiditeler: Altta yatan hastalıklar hastaneye yatış, YBÜ'ye yatış ve kalma süresi, solunum cihazı ihtiyacı veya entübasyon ve ölüm ile sonuçlanan ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (77,98). ABD'de bildirilen yaklaşık 300.000 doğrulanmış COVID-19 vakasının bir analizinde, komorbiditeleri olan hastalarda ölüm oranı, olmayanlara kıyasla 12 kat fazla bulundu (64). İtalya'da yapılan ve COVID-19 kaynaklı 355 ölen hastanın incelendiği bir çalışmada, ölenlerin öncesinde bilinen komorbid hastalık ortalaması 2,7 olarak bulundu. Bu grupta sadece 3 hastada altta yatan bir hastalık bilinmiyordu (99).

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)'nin en az bir meta-analiz, sistematik derleme, bilimsel kanıt veya gözlemsel çalışmaları içeren ve ciddi hastalık ile ilişkili olduğunu bildirdiği komorbiditeler şunlardır;

- Malignite
- Hamilelik
- Sigara
- Diyabet
- Serebrovasküler hastalıklar

- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik akciğer hastalıkları (intersisyal akciğer hastalıkları, PE, pulmoner hipertansiyon, KOAH, bronşektazi)
- Kronik karaciğer hastalıkları (siroz, otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı)
- Kalp hastalıkları (KY, koroner arter hastalıkları, kardiyomiyopatiler)
- Psikiyatrik bozukluklar (depresyon, şizofreni)
- Obezite (vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 30 kg/ m²) veya BMI ≥ 25 kg/ m², ancak < 30 kg/ m²)
- Tüberküloz
- Organ, doku nakli yapılmış olması veya immunsupresif ilaç kullanımı
- Demans dâhil nörolojik bozukluklar
- Orak hücre hastalığı
- Madde kullanımı
- İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)

Viral Faktörler: Ciddi hastalık geçiren COVID-19 hastalarının solunum yolu örneklerinde hafif geçirenlere göre daha fazla viral yük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle viremi olması daha ciddi hastalık ile ilişkilendirilmiştir (100,101).

Genetik Faktörler: Özellikle kan grubu üzerine yapılan bir çalışmada, A kan grubu olan hastalarda daha yüksek oranla solunum yetmezliği ile ilişkili bulunurken, O kan grubu enfeksiyon ve solunum yetmezliği gelişmesinde daha düşük riskli bulunmuştur (102,103).

Bu başlıkların dışında bazı yayınlarda Siyah, Hispanik ve Güney Asyalı hastalarda diğer etnik kökündeki insanlarla karşılaştırılınca COVID-19 kaynaklı ölümlerin fazla olduğu görülse de bunun sağlık hizmeti sunumundaki eşitsizliklerle ilişkili olabileceği de vurgulanmıştır. Kötü sosyo-ekonomik durum da COVID-19 açısından risk faktörleri arasında yer alır.

2.2.4. Tanı

Yeni başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlar ile başvurup net bir tanısı olmayan ciddi alt solunum yolu hastalığı bulguları olan hastalar COVID-19 açısından değerlendirilmelidir. Öte yandan belirli bir popülasyonda görülen yaygın kas-eklem ağrıları, koku-tat bozuklukları ve ishal şikâyetleri de COVID-19 şüphesi açısından sorgulanmalıdır. Yaşanan pandemi nedeniyle klinisyenlerin COVID-19 tanısı için daha dikkatli ve şüpheli olmasında fayda vardır.

COVID-19 tanısı için semptomlardan yola çıkılarak birkaç çalışma yapılmıştır. SARS-CoV-2 pozitif test sonucu ile ilişkili en güçlü semptomun tat-koku almanın bozulması veya semptomların başlangıcından sonra 1 hafta içinde gelişen nefes darlığının COVID-19 için güçlü ilişkili olabileceğini bildiren yayınlar vardır. Hastalarda görülen pernio benzeri ayak parmaklarında döküntü (Covid-toes) aynı şekilde COVID-19 açısından şüpheyi artırsa da bunların hiçbirisi mikrobiyolojik testlerin yerini alamaz ve kesin tanı koyduramaz (104,105).

2.2.4.1. Moleküler Testler

COVID-19 tanısı için ilk tercih edilen ve önerilen test bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) yöntemi olan RT-PCR'dır (106). Dünya üzerinde kullanılan farklı RT-PCR yöntemleri vardır ve farklı testler farklı gen bölgelerini hedeflerler. Bazıları, nükleokapsid, zarf ve spike genleri dâhil olmak üzere iki veya daha fazla geni ve RdRp geni dâhil olmak üzere ilk açık okuma çerçevesindeki bölgeleri hedefler.

NAAT'lara erişimin kısıtlı olması, yüksek maliyet, geç sonuç alınması, kısa zamanda birden çok kişinin taranması amaçlanan havaalanı, ofisler, ortak çalışma alanlarının taranması gibi durumlarda antijen testleri iyi bir alternatif olsa da negatif antijen testlerinin NAAT ile doğrulanması gereklidir.

NAAT için sıklıkla alt veya üst solunum yolundan örnekler alınabilmektedir. Alt solunum yolu örnekleri; bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat, plevral sıvı, akciğer biyopsisi şeklinde alınabilse dahi biyogüvenlik nedeniyle pek önerilmez. Yine balgam iyi bir numune olabilir ancak benzer nedenlerden dolayı indüklenmiş balgam numuneleri de önerilmez. Alt solunum yolu örnekleri sıklıkla üst solunum yolu

sürüntüsünün negatif çıktığı ve hastada alt solunum yolu SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesinin devamı halinde önerilir (107). Alt solunum yolu örneklerinin viral yükünün daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (42). En çok tercih edilen üst solunum yolu numuneleri orofarengeal sürüntü (OF), nazofarengeal sürüntü (NF), kombine sürüntü (OF+NF), orta burun sürüntüsü ve sağlık profesyoneli olmayan kişilerin de yapabileceği ön burun sürüntüsüdür. İdeal olarak önerilen örnekleme kombine burun sürüntüsü yöntemidir (108).

OF sürüntünün düşük duyarlılık gösterdiğine dair sınırlı çalışmalar nedeniyle Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) diğer sürüntü alma yöntemlerinin kullanılmasını önermektedir. Virüs solunum yolu dışındaki diğer vücut örneklerinden de saptanabilmekle beraber bunların COVID-19 tanısı içindeki yeri sınırlıdır (109,110).

Pozitif bir NAAT sonucu COVID-19 tanısı için yeterlidir ve teşhis amaçlı ek teste gerek yoktur. Ancak COVID-19 hastalarında solunum yolu numunelerinde uzun süreli viral RNA saptanabileceği ve bunun devam eden bulaştırıcılığı göstermeyeceği unutulmamalıdır (48).

COVID-19 tanısını dışlamak için birçok hastada tek bir negatif NAAT sonucu yeterlidir. İlk alınan test sonucunun negatif çıkması ve hastada klinik olarak şüphenin devamı halinde enfeksiyonun tespiti, kontrolü ve yönetimi için önem arz ediyorsa testin tekrarı önerilir. Test tekrarının ilk test sonrasındaki 24-48 saat arasında yapılması önerilirken, ilk 24 saat içinde tekrar test önerilmez. Bazı durumlarda NAAT sonucu belirsiz olarak görülebilir. Bu durum hedeflenen gen bölgelerinden birisinin varlığını gösterir. NAAT'ların yüksek özgüllüğü göz önüne alınırsa bu test sonucu pozitif olarak değerlendirilebilir veya test tekrarı uygundur (111). NAAT'lar için yanlış pozitiflik nadirdir ancak yanlış negatiflik oranının %5-%40 arasında olabileceğini bildiren sınırlı yayınlar vardır (112).

2.2.4.2. Antijen Testleri

Antijen testleri, spesifik bir viral antijenin varlığını saptayan immünolojik testlerdir. Antijen testleri genellikle benzer özgüllüğe sahiptir, ancak çoğu NAAT'dan daha az duyarlıdır.

SARS-CoV-2 antijenini saptayan antijen testlerinin hızlı sonuçlanması, daha erişilebilir olması, tıbbi bakıma ihtiyaç duymadan yapılabilmesi ve kontrol noktalarında kolay uygulanabilir olması nedeniyle NAAT için bir alternatif olabilir (113).

Semptomatik bireylerde, semptom başlangıcından itibaren virüs replikasyonunun en yüksek olduğu düşünülen 5 ila 7. günler arasında antijen testinin yapılması duyarlılığını artırır. Semptomatik bireylerde pozitif antijen test sonucu enfeksiyon göstergesidir. Negatif testler ise klinik şüphe düşük olmadıkça en kısa sürede NAAT ile doğrulanmalıdır (114).

Antijen testlerinin yüksek riskli toplu ortamlarda bireylerin sık sık taranması, SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bireylerin hızlı bir şekilde saptanması amacıyla kullanılması, düşük olan duyarlılıklarının ise testin sıklığının arttırılarak yükseltilebileceğini ve hatta bu testlerden daha düşük duyarlılığa sahip olan testlerin dâhi faydalı olabileceğini bildiren yayınlar vardır (115). Bu durumda negatif testlere doğrulama gerekmeyecektir. Bir kişinin antijen testinin negatif olması ise bulaşıcı olmadığını göstermek için kullanılamaz (114).

2.2.4.3. Antikor Testleri

Serolojik testlerin enfeksiyonun ilk birkaç günü ila haftaları arasında reaktif olma olasılığı daha düşük olduğundan, akut durumda tanı için çok sınırlı yararları vardır (116,117).

Önceki enfeksiyonu olan veya en az 3 ila 4 haftadır şikâyetleri olanlarda mevcut enfeksiyonu tespit eder. IDSA daha yüksek doğruluk oranı için IgG veya toplam antikor titrelerinin ölçümünü önerir. Spike protein kaynaklı aşısı olanlarda eski enfeksiyonu belirlemek için başka bir antijene karşı duyarlı testler kullanılmalıdır. Bir çalışmada pozitif IgG oranının 16 ila 20. gün arasında %100'e ulaştığı bildirilmiştir (118,119).

Birçok çalışmada saptanabilir Ig G düzeyinin 8 aya kadar uzadığı görülmüştür (120). Bu süre enfeksiyonun ciddiyeti, ilk oluşan yanıt, kişinin immün sistemi gibi özelliklere göre değişim gösterebilir. CDC, mevcut enfeksiyon teşhisi için antikor testlerini önermez. Pozitif bir antikor testinin SARS-CoV-2'ye karşı bir

reenfeksiyonda ne derecede koruyucu olduğu henüz bilinmemektedir. Yurtlar ve hapishanelerde oda düzenini sağlamak, işe dönüşler hakkında kararlar almak ve sağlık çalışanları için koruyucu ekipman ihtiyaçlarını belirlemek gibi halk sağlığı ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmasını önerir (121).

Tablo 2.1. COVID-19 için kullanılan testlerin karşılaştırılması (122,123)

Testler	Klinik Kullanımı	Numune Türü	Performans Özellikleri	Yorumlar
NAAT	Mevcut Enfeksiyonun Tanısı	Solunum Yolu Örneği	Yüksek duyarlılık ve özgüllük Klinik performans, örneğin tipine ve kalitesine ve test sırasındaki hastalık süresine bağlıdır. Bildirilen yanlış negatiflik oranı, kullanılan teste bağlı olarak <%5 ila %40 arasındadır.	15 dakika ile 8 saat arasında sonuçlanma
Serolojik Testler	Önceki Enfeksiyonun Tanısı	Kan	Duyarlılık ve özgüllük oldukça değişkendir. Tespit edilebilir antikorların gelişmesi genellikle birkaç gün ila haftalar alır; IgG genellikle semptomların başlamasından 14 gün sonra gelişir. Diğer CoV'ler ile çapraz reaktivite bildirilmiştir. Düşük seroprevalans ayarlarında bireysel sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır; yüksek özgüllüğe sahip serolojik testler hala düşük bir pozitif prediktif değere sahiptir.	15 dakika ile 2 saat arasında sonuçlanma Pozitif test sonucunun gelecekteki enfeksiyona karşı koruyuculuğu henüz bilinmiyor.
Antijen Testleri	Mevcut Enfeksiyonun Tanısı	NF veya Nazal Sürüntü	NAAT'lardan daha az duyarlı En yüksek duyarlılık semptom sonrası 5 ila 7. gün arasındadır	Hızlı sonuçlanma (<1 saat)

(NAAT: nükleik asit amplifikasyon testi; NF: Nazofarengeal; CoV: Koronavirüs; Ig: İmmünglobulin)

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 nedeniyle hastanede tedavi alan hastalarda sıklıkla görülen laboratuvar bulguları başlıca şunlardır:

- Lökositoz veya lökopeni
- Lenfopeni
- Yüksek karaciğer fonksiyon testi enzimleri
- Yüksek LDH
- Yüksek inflamasyon belirteçleri (CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin)
- Pıhtılaşma testlerinde anormallikler
- Özellikle yoğun bakım hastalarında yükselen prokalsitonin (PCT)
- Yüksek D-dimer düzeyi
- Yüksek fibrinojen düzeyi

Bu parametrelerdeki anormallikler COVID-19'lu tüm hastalarda görülebilsede ciddi klinik oluşturan hastalarda tipik olarak daha belirgindir. Yapılan çalışmalara göre hastalarda değişken beyaz küre düzeyleri saptansa da lenfopeni hastalar arasında sık görülür (5,60).

COVID-19'dan vefat eden çoğu hastada lenfopeni saptanması, lenfosit sayısının hızlı ve yaygın olarak yaygın olarak çalışılabilmesi de göz önüne alındığında ciddi hastalığı olan ve olmayan hasta gruplarını ayırt etmek için lenfosit sayısının prognoz için iyi bir parametre olabileceği belirtilmiştir (124). ABD'de yapılan ve 393 yatan hastanın incelendiği bir çalışmada %90 hastada lenfopeni görülürken, lökositoz veya lökopeni görülen hasta oranı yaklaşık %15 olarak bildirilmiştir (125). Ayaktan başvuran COVID-19 pnömonili hastalarda çalışılan prokalsitonin düzeyi genellikle normalken, yoğun bakımda tedavi gerektiren hastalarda prokalsitonin seviyelerinin yükselme olasılığı daha yüksek görülmüştür (8,10,60).

Klinik olarak şiddetli COVID-19'lu hastalarında dirençli ateş, inflamatuvar parametrelerde, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF) seviyelerinde belirgin bir yükseklik olduğu görülmüş ve bu durum kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (126).

Yüksek proinflatuar sitokin seviyelerinin sepsiste kadar yüksek olmadığı yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (84). 1779 hastayı kapsayan, 9 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analiz düşük trombosit sayısının, artan mortalite ve ciddi hastalık ile ilişkili olduğunu bildirdi (127). Öte yandan yüksek D-dimer ve lenfopeni mortalite ile ilişkilendirilmiştir (1,9).

COVID-19 tanısı olan toplamda 8719 hastayı ve 56 çalışmayı kapsayan bir meta-analize göre, şiddetli hastalığı olanlarda ve takip sırasında vefat edenlerde beyaz küre (WBC), CRP, sedimantasyon, IL-6 ve IL-10 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu verilerin erken teşhis ve hatta prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (128).

2.2.6. Görüntüleme

2.2.6.1. Göğüs Radyografileri

Akciğer grafilerinin hastalığın başlangıcında veya hafif COVID-19’lu bireylerde normal olabileceği unutulmamalıdır. Bilgisayarlı tomografiye oranla daha az duyarlı olmasına rağmen ilk seçilecek yöntemdir. Dekontaminasyon açısından portatif görüntüleme yöntemlerinin seçilmesi önerilir (129).

Retrospektif olarak yapılan 64 hastanın incelendiği bir çalışmada %20 lik popülasyonda hastalık sırasında göğüs radyografilerinde herhangi bir anormallik tespit edilmedi. Hastalarda akciğer tutulumunun semptomların başlangıcını takip eden 10-12 gün sonra klinik bulgularının pik yapması ile beraber tutulumunun da arttığı gösterilmiştir. Grafiler incelendiğinde sık görülen patolojik bulgular; çift taraflı, periferik, akciğer alt zonlarında konsolidasyon alanları ve buzlu cam opasitesinde (BCO) artıştır. Parankim patolojilerinin aksine plevral efüzyon nadirdir (130).

Hastalarda nadiren de olsa akciğer grafilerinde pnömotoraks da saptanabilir. İspanya’da yapılan bir çalışmada COVID-19’lu 70.000 hastanın grafileri retrospektif yöntemle incelendi ve sadece 40 hastada (%0,56) pnömotoraks tespit edildi (131).

2.2.6.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi

Toraks BT, göğüs radyografilerine göre mevcut akciğer enfeksiyonunu saptamada daha duyarlıdır. Her ne kadar Toraks BT’de tipik COVID-19 görüntü bulguları tespit edilebilse de COVID-19 tanısı koymak için kullanılmamalı ve serolojik testlerin yerini almamalıdır. Toraks BT’nin rutin kullanımı birçok profesyonel kuruluş gibi Amerikan Radyoloji Koleji ve CDC tarafından önerilmez. Gerektiğinde hastanede yatarak tedavi gören hastalar için kullanımı önerilmektedir (129). Düşük prevalansa sahip (<%10) ülkelerde, RT-PCR’ın pozitif prediktif değeri, Toraks BT’nin on katı olarak tespit edildi (132). Grafilerde olduğu gibi Toraks BT’lerde de görüntü bulguları hastalığın erken evresinde normal olarak değerlendirilebilir (133).

Viral pnömoni ile uyumlu, konsolidasyon alanları içeren veya içermeyen buzlu cam opasiteleri akciğer tutulumu olan hastalarda en yaygın BT bulgusudur (134).

2700 den fazla hastanın Toraks BT’lerinin incelendiği bir çalışmada; buzlu cam opasitesi %83, karışık konsolide alanlı buzlu cam opasitesi %58, bitişik plevral kalınlaşma %52, interlobüler septal kalınlık artışı %48 ve hava bronkogramı ise %46 oranında saptanmıştır. Nadir de olsa bunlara ek olarak ‘crazy paving’ olarak adlandırılan ‘çılgın kaldırım deseni’ alveolar dolgulu lobüler septal kalınlaşma, bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, lenfadenopati ve septal kalınlaşma ile beraber görülen buzlu cam opasiteleri görülebilir (135).

Genellikle BT’de çift taraflı, yamasal, periferik yerleşimli ve akciğerin alt bölgelerini etkileyen BCO olarak görülür. Özellikle periferik tutulum, BCO ve bronkovasküler izlerde kalınlık artışı bulgularının yüksek ayırt edici değere sahip olduğu bildirilmiştir ($p<0,001$) (136).

Bahsedilen tutulumlar genellikle COVID-19’da sık karşılaştıklarımız olsa da atipik etkenlerin neden olduğu pnömonilerde de benzer görüntüler görülebilir (137).

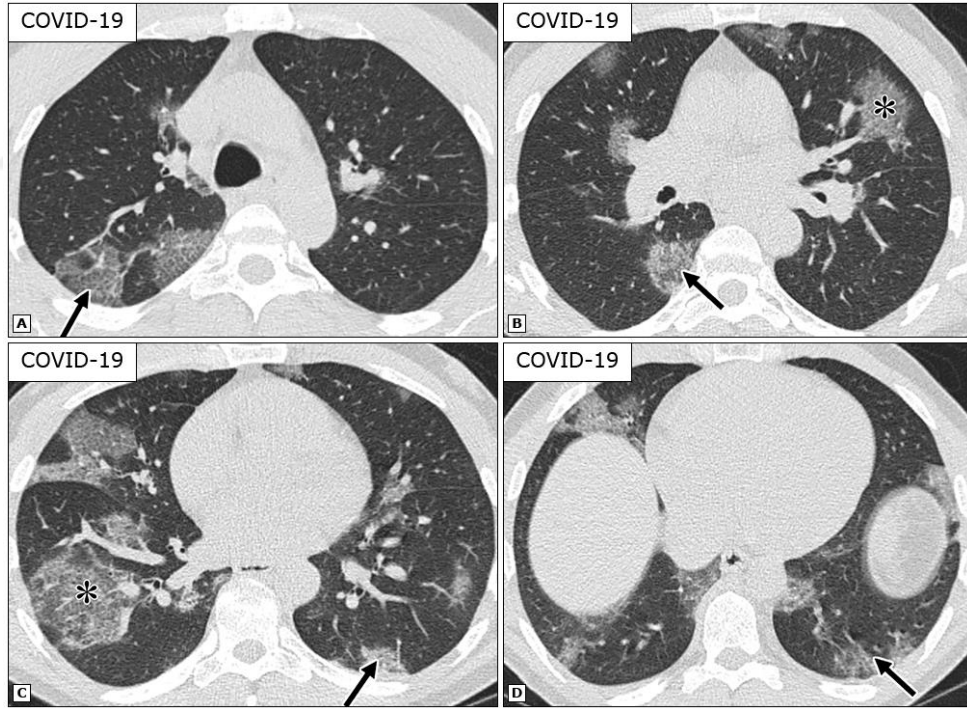
Tablo 2.2. COVID-19 Pnömonisi Toraks BT Sınıflaması (138)

COVID-19 Pnömoni Görüntüleme Sınıflandırması	Toraks BT Bulguları
Tipik BT Bulguları	Periferik, bilateral BCO $\pm$ konsolidasyon $\pm$ görünür intralobüler çizgiler Yuvarlak yapıda BCO $\pm$ konsolidasyon $\pm$ görünür intralobüler çizgiler Ters halo işareti veya organize pnömoninin diğer bulguları (ileri evre)
Belirsiz BT Bulguları	Tipik özelliklerin olmaması <u>VE</u> Multifokal, diffüz, perihiler veya unilateral BCO $\pm$ yuvarlak, periferik ve özel bir dağılım göstermeyen konsolidasyon
Atipik BT Bulguları	Tipik veya belirsiz özelliklerin olmaması <u>VE</u> BCO olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon Plevral efüzyon ile interlobüler septal kalınlaşma
Negatif BT Bulguları	Pnömoniyi düşündürecek BT özelliği yok.

(BT: Bilgisayarlı Tomografi; BCO: Buzlu Cam Opasitesi)



Şekil 2.5. SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif bir hastanın BT kesiti ve röntgen görüntüleri. 70 yaş kadın hasta acile nefes darlığı şikâyetiyle başvuruyor. Bilateral BCO ve non-spesifik mediastinal lenf nodları (Sol). Akciğer röntgeninde bazalarda kabalaşma görülüyor ancak net bir konsolidasyon gözüküyor (Sağ). (139)



Şekil 2.6. SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif hastada kontrastsız toraks BT aksiyel kesitleri (A-D). Bilateral, yuvarlak multifokal (yıldız) ve periferik BCO (oklar) ile üst üste binmiş interlobuler septal kalınlaşmalar ve intralobuler çizgilenmeler (crazy paving) (138).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Genel Yaklaşımlar ve Ayaktan Hasta Tedavisi

COVID-19'lu hastalar arasında tıbbi müdahale ve hastaneye yatış gereksinimi olanlar yaklaşık %20'lik paya sahiptir. Bunun dışındaki %80'lik popülasyonda evde veya ayakta, takip ve tedavi ile hastalık süreci yönetilebilir (64). Orta ve şiddetli derecede hastalığı olan COVID-19'lu hastaların mevcut pulmoner tutulumun hızlı ilerleyebilme ihtimali göz önüne alınarak yakın takip ve tedavi açısından hastaneye yatırılmaları gerekir (121).

COVID-19 patogenezi iki farklı yolun yönlendirmekte olduğu düşünülmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde, SARS-CoV-2 replikasyonunun etkin olduğu düşünülürken, hastalığın ilerleyen dönemlerinde bir immün veya inflamatuvar yanıtın etkin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle geliştirilen güncel tedavi stratejilerinde direkt SARS-CoV-2'yi hedefleyen tedavilerin erken evrelerde, immünsüpresif veya antiinflamatuvar tedavi rejimlerinin ise sonraki evrelerde faydalı olabileceği düşünülmektedir (140). Tüm hastalar için hasta bazlı değerlendirme esas alınır. Semptomatik tedavi şunları içerir; gerekliyse sıvı replasmanı, antipiretikler, analjezikler ve antitussif ilaçlar. Ayaktan tedavinin yönetildiği hastalarda destekleyici tedavinin yanı sıra, bulaş riskini azaltacak tedbirlerde alınmalıdır. Hastaların ne zaman tekrar hastaneye başvurması gerektiği hakkında bilgilendirilmesi gerekir (141). Özellikle yaşlı hastalarda hastaneye yatış ve ölüm riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Eğer hastalarda nefes darlığı, $SpO_2 \leq \%94$, göğüs ağrısı, baş dönmesi veya bilinç düzeyi değişikliği gelişmişse tekrar değerlendirilmelidir (142).

COVID-19 semptomlarına benzer özellikleri olan hastalıklar gözden geçirilmelidir. Erişkin hasta popülasyonunda semptom başlangıcından itibaren nefes darlığı 4-8 gün sonra çıkma eğiliminde olsa da bu süre 10 gün sonrasına da sarkabilir (143). Hastalar arasında hafif dispne yaygın görülse de, şikâyetlerin artması sıklıkla progresyonu gösterir. ARDS gelişen hastalarda dispne şikâyetlerinin artması ile arasındaki ortalama süre yaklaşık 2,5 gündür (60,144). Hastalarda evde SpO_2 ölçümü sağlanabilirse klinik durum hakkında bilgi sağlayabilir ancak özellikle siyahi

hastalarda, soğuk ekstremitelerde ve kullanıma bağlı hatalar nedeniyle ölçüm sonuçları yanıltıcı olabilir (145,146). Eğer bir hasta artan nefes darlığı tarifliyorsa dikkate alınmalıdır. Hafif ila orta dereceli COVID-19'lu, oksijen ihtiyacı olmayan ve acil servisten taburcu edilmiş ancak klinik progresyon için yüksek risk altında olan hastalar için bir anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikoru ile tedavi önerilir. Hastanede tedavi almayan ve ek endikasyonu olmayan hastalara rutin antikoagülan ve antiplatelet tedavi önerilmemelidir. VTE profilaksisi alan yatan hastalar da tedavi alırken rutin olarak taburcu edilmemelidir (147). Hastalara tolere edebildikleri ölçüde fiziksel aktivite önerilmelidir. Hastaneden taburculuğu planlanan ancak halen oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda deksametazon iyi bir terapötik ajan olabilir. 16 Aralık 2021'de güncellenen Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nün en son verilerine göre ayaktan hastalar için tedavi önerileri Tablo 2.3.'de belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Ayaktan tedavi alan COVID-19'lu bireylerin terapötik yönetimi (140)

Hastanın Durumu	Öneriler
Bir sağlık görevlisince değerlendirilen, destek oksijen ve hastane gereksinimi olmayan hasta	SARS-CoV-2 monoklonal antikorları hastalık ilerleme riski yüksek olan hastalara önerilir; • Bamlanivimab + Etesevimab veya • Casirivimab + Imdevimab veya • Sotrovimab, Deksametazon ve diğer kortikosteroidlerin kullanımı önerilmez.
Stabil durumda taburcu olan ve ek oksijen ihtiyacı olmayan hasta	Hastaneden taburcu olduktan sonra Remdesivir, deksametazon veya baricitinib kullanılması önerilmez.
Taburcu edilen ancak oksijen ihtiyacı olan hasta	Pulse oksimetre ile evde takip Remdesivir, deksametazon, baricitinib kullanımına dair yeterli kanıt yoktur.
Yeni ve artan nefes darlığına rağmen taburcu edilen, destek oksijen ihtiyacı olan hasta (hasta dışı nedenlerle) (yakın evde sağlık hizmetleri izlemi ile)	Ek oksijen süresi boyunca, günde 1 kez deksametazon 6 mg PO (peroral) (max. 10 gün) Remdesivir için yeterli veri yok. Baricitinib önerilmez.

2.2.7.2. Hastanede Yatan Hasta Tedavisi

16 Aralık 2021’de güncellenen NIH’nün en son verilerine göre hastanede yatan hastalar için tedavi önerileri Tablo 2.4.’de belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Hastanede tedavi alan COVID-19’lu bireylerin terapötik yönetimi (148)

Hastanın Durumu	Öneriler
Hastanede yatan ancak ek oksijen ihtiyacı olmayan hastalar	Deksametazon ve diğer kortikosteroidlerin kullanımı önerilmez. Remdesivir rutin olarak önerilmez. Hastalık için yüksek risk faktörleri olan hastalarda uygun olabilir.
Hastanede yatan ve ek oksijen ihtiyacı olan hastalar	Aşağıdakilerden birisini kullanın; • Remdesivir (minimum oksijen ihtiyacı olanlar için) • Deksametazon + remdesivir • Deksametazon Sistemik inflamasyonu ve hızla artan oksijen ihtiyacı olan hastalar için ikinci bir immünmodülatör ilaç ekleyin. (Baricitinib veya tocilizumab)
Hastanede yatan ve High-Flow veya Non-İnvaziv Ventilasyon desteği ile oksijen ihtiyacı gerektiren hastalar	Aşağıdakilerden birisini kullanın; • Deksametazon • Deksametazon + remdesivir Sistemik inflamasyonu ve hızla artan oksijen ihtiyacı olan hastalar için yukardaki tedavi rejimlerinden birisine Baricitinib veya IV Tocilizumab ekleyin.
Hastanede yatan ve Mekanik Ventilasyon veya Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı olanlar	• Deksametazon YBÜ’ne son 24 saat içinde kabulü yapılan hastalar için: • Deksametazon + IV Tocilizumab Eğer IV Tocilizumab yoksa veya kullanımı uygun değilse, IV Sarilumab kullanılabilir.

2.2.7.3. Tedavide Kullanılan Ajanlar

SARS-CoV-2 Monoklonal Antikorları

Spike proteinini hedefleyerek etki ederler. Amerika’da yayınlanan COVID-19 Tedavi Kılavuzu’na göre; hafif-orta derecede COVID-19’u olan ve temas sonrası

profilaksi vakalarında, yüksek risk faktörleri bulunan bu nedenle ciddi COVID-19 enfeksiyon riski taşıyan hastalarda endikedir. Bu hastalarda en büyük faydaya sahiptir. Şiddetli COVID-19'lu hastalarda şuan için önerilmemektedir. Tedarik etme konusunda sıkıntılar yaşandığı zaman tedavi önceliği olarak profilaksi yerine yüksek riskli vakalara öncelik verilmelidir. Aşılanmamış veya tüm dozları olmamış bireyler ile tam bağışıklık oluşturması beklenmeyen ileri yaş, immunsupresif tedavi alanlar ve ciddi hastalık için risk taşıyan hastalara öncelik tanınmalıdır. Uygun hastalarda antijen testi veya NAAT ile pozitifliğin tespiti sonrasında mümkün olan en kısa sürede veya semptom başladıktan sonraki 10 gün içinde tedaviye başlanmalıdır. Bamlanivimab, Casirivimab, Sotrovimab veya kombinasyonları ile tedavi seçenekleri mevcuttur.

Remdesivir

Bir ön ilaç olan remdesivir, adenozin nükleotid analogudur. RNA transkripsiyonunu sonlandırarak viral replikasyonu engeller.

Remdesivir gastrointestinal semptomlara (örn. mide bulantısı), yüksek transaminaz seviyelerine, protrombin zamanında artışa ve hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir. Temel atılım yolu böbrektir. Böbrek yetmezliği olan bireylerde dikkat edilmelidir. Gebelikte kullanımına dair sınırlı veri olmakla birlikte, bir çalışmada 86 ciddi COVID-19'u olan gebe hastada kullanılmış ve ciddi bir yan etki görülmemiştir (149,150).

Remdesivir hakkında yapılan birçok çalışma vardır. Çok uluslu, randomize bir çalışma plasebo ile kıyaslandığında remdesivirin hafif-orta derecede klinik bulguları olan hastalarda önemli bir fayda göstermediği görülmüştür (151). Orta derecede klinik bulgulara sahip hastalar arasında yapılan bir çalışmada hastalara 5 gün intravenöz (IV) remdesivir verilmiş olup, 11. günde standart tedavi alanlara göre daha iyi bir klinik duruma sahip oldukları gözlenmiştir (152).

Yapılan diğer birçok çalışma sonucunda remdesivir COVID-19 için Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay alan tek antiviraldir. İlaç NIH tarafından destek oksijen tedavisi ihtiyacı olan ve hastanede yatan hastalara 'randomize çalışmalar, randomize olmayan çalışmalar, gözlemsel kohort çalışmaları ve bunların

analizleri doğrultusunda orta düzey öneri' olarak önerilmektedir. 200 mg yükleme dozunu takiben, günde 1 kez 100 mg IV 4 gün veya hastaneden taburcu olana kadar önerilir (148).

Konvelasan Plazma

Konvelesan plazma enfeksiyon etkeni ile karşılaşan hastaların etkene karşı oluşturduğu antikorların aferez işlemi ile alınması ve hastaya verilmesi sonucu pasif bağışıklık kazandırılması işlemidir (153). Bu konuda birçok araştırmaya yapılmış olmasına rağmen konvelesan plazmanın COVID-19 tedavisinde etkin bir rol üstlendiğini gösteren bir sonuç açıklanmamıştır. Hem DSÖ hem de NIH tarafından tedavi önerileri arasında yer almamaktadır. Sadece şiddetli COVID-19 hastaları için klinik araştırma amaçlı kullanım önerilir (154,155).

Deksametazon

Deksametazon birçok hastalıkta antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan kortikosteroidlerdendir. Pandeminin erken dönemlerinden beri tartışma konusu olsa da, belirlenen hasta gruplarına uygulanması güncel kılavuzlarda 'güçlü öneri' olarak belirtilmiştir. Hastanede yatan ancak ek oksijen ihtiyacı olmayan hastaların tedavisinde deksametazon önerilmez. Mevcut hastalığa bağlı nedenlerle kortikosteroid kullanan hastalar aynı şekilde tedavisine devam edebilirler (154).

Örneğin, Birleşik Krallık'ta hastanede yatan ve ek oksijen ihtiyacı olmayan bir grup hastada yapılan bir çalışmada, deksametazon verilen ve verilmeyen iki grup karşılaştırılmıştır. Deksametazon alanların %17,8'i, almayanların ise %14'ü 28 gün içinde vefat ettiği görülmüştür. Ancak ek oksijene ihtiyaç duyan, hastanede yatan hastalarda sağkalımı iyileştirdiği bulunmuştur. Üstelik mekanik ventilasyonda takipli hastalarda ise en büyük etkiyi göstermiştir. 28 günlük mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastanede kalış süresini anlamlı derecede düşürmüştür (156).

Deksametazon ve diğer immünosupresif ajanların (baricitinib, tocilizumab) birlikte kullanılmasının teorik olarak sekonder enfeksiyonlara yol açabileceği düşünülse de bunu kanıtlayacak klinik kanıt not edilmemiştir. İn hale

kortikosteroidlerin kullanımını değerlendirecek yeterli veri yoktur (157). Deksametazon dozu 6 mg/gün olarak oral veya IV yol ile verilebilir. Biyoyararlanım açısından fark yoktur. Ancak enteral emilimin bozuk olabileceğinden şüphelenilen hastalarda IV yol seçilmelidir. Tedavi süresi hastaneden taburcu edilene veya 10 güne kadardır. Eğer deksametazon yoksa eş değeri olarak 150 mg hidrokortizon (50 mg x 3), 40 mg prednizon veya 32 mg metilprednizolon (2 veya 4 doza bölünerek) verilebilir (154).

IL-6 İnhibitörleri

IL-6, lenfositler, monositler ve fibroblastlar dâhil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen güçlü proinflamatuvar bir sitokindir. Sitokin fırtınası sendromunda birincil etkiye sahiptir. COVID-19 hastalarında, bronş epitel hücrelerinden kaynaklanan doza bağımlı bir IL-6 üretimi olduğu görülür (158).

COVID-19 ile ilişkili sistemik inflamasyon ve hipoksemik solunum yetmezliği, yüksek kan IL-6, CRP, D-dimer ve ferritin seviyeleri ile gösterildiği gibi, yüksek sitokin salınımı ile de ilişkilendirilebilir (6,8).

Bu nedenlerle IL-6'nın kan seviyelerinin regülasyonunun hastalığın şiddetini ve süresini azaltabileceği yönünde görüşler vardır. FDA tarafından onaylanan 2 farklı grup IL-6 inhibitörü vardır: anti-IL-6 reseptör monoklonal antikoları (sarilumab, tocilizumab) ve anti-IL-6 monoklonal antikoları (siltuximab). Anti-IL-6 monoklonal antikoları tedavide önerilmemiştir. Tocilizumab ve sarilumab artrit tedavisi için FDA onaylıdır ve ilk olarak DSÖ'nün yayınladığı 'Terapötikler ve COVID-19; Yaşam Rehberi' kılavuzunun 5. versiyonunda önerilmiştir. Güncel kılavuzda da şiddetli ve kritik hasta grubunda 'güçlü öneri' şeklinde tedavi seçeneklerine ek olarak yer almıştır. Tocilizumab ve sarilumab yüksek kanıt düzeyi ile mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltır. Düşük kanıt düzeyi olarak hastanede yatış ve mekanik ventilasyon süresinde azaltır. Tocilizumab tedavi dozu 8 mg/kg (max: 800 mg) olup günde bir kez IV verilir. Sarilumab, tocilizumabın olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda 400 mg 1 saatlik infüzyon olarak verilir (159,160).

Baricitinib – Tofacitinib

Janus kinaz reseptör inhibitörü olan bu ilaçlar deksametazon ile belirli grup hastaların tedavisinde kullanılabilir. Özellikle deksametazona rağmen oksijen desteği ihtiyacı ve sistemik inflamasyonu artan hastalarda ikinci bir immunmodülatör ilaç olarak eklenebilir (148).

Diğer Ajanlar ve Öneriler

Hastanede yatan tüm hastalarda profilaktik doz antikoagülasyon önerilir ve VTE profilaksisi sırasında hasta rutin olarak taburcu edilmemelidir. Kanama riski düşük ancak VTE riski yüksek olan hastalarda taburculuk sonrası antikoagülasyon önerilebilir.

Cerrahi maske yerine N-95 solunum maskeleri, hasta entübe edilecekse mümkünse videolaringoskop, vazopressör ihtiyacı varsa norepinefrin, sıvı yanıtı için laktat seviyeleri, septik şok durumunda infüzyon şeklinde aralıklı dozlarda günde 200 mg hidrokortizon (süresi klinisyene bağlı) seçilebilir.

Ventilasyonda olan hastalarda oksijen satürasyonu hedefi mümkün olduğunca %92-96 tutulması, prone pozisyon, invaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon yerine varsa yüksek akışlı nazal kanül, daha yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç, ARDS gelişen mekanik ventilasyondaki hastalarda düşük tidal hacimli ventilasyon (4-8 ml/kg) önerilir (161).

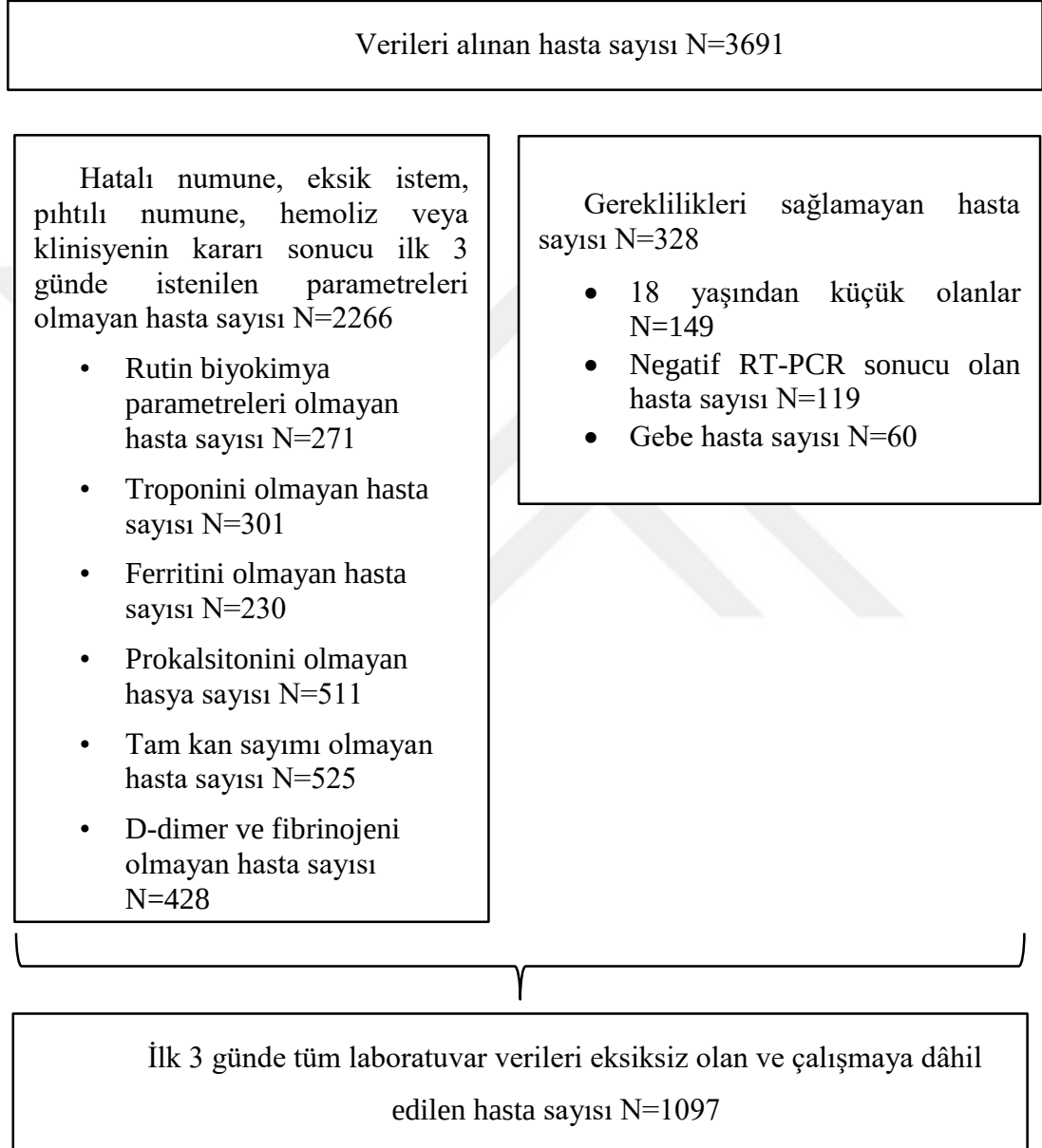
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif, tek merkezli, kesitsel olarak tasarlanan bu çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'nun 10 Ocak 2021 tarihli ORHAN ÖZSOY-2021-01-07T19_53_24 başlıklı form onayı ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.01.2021 tarih ve 2021-01/47 karar numaralı onayı ile başlandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. 01 Nisan 2020 – 01 Ekim 2020 tarihleri arasında ilimizde pandemi hastanesi olarak belirlenen Sivas Numune Hastanesi'ne başvuran ve RT-PCR ile tanısı kesinleştirilen, hastanede yatarak tedavi alan, 18 yaş üstü ve gebe olmayan 3363 hastanın verileri hastane kayıt sistemi üzerinden temin edilerek incelendi. Hasta dosyalarına ulaşamadığı için başvuru semptomlarına, pulse saturasyonu, kan basıncı, ateş ve nabız verileri kayıt altına alınamadı. Başvuru tarihi itibarı ile ilk 3 gündeki laboratuvar verilerinden ilk değerleri kayıt altına alındı.

Veri eksikliği olan hastalarda kayıp verilerin yerine konulması için SPSS 22.0 ile kayıp veri analizi yapıldı. Gerekli koşullar sağlanamadığı için 2266 hasta çalışma dışı tutularak yeterli verisine ulaşılan 1097 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar cinsiyetine, yattığı servise ve sağ kalımlarına göre gruplandırılarak D-dimer, Prokalsitonin, Troponin I, Fibrinojen, Albümin, ALT, AST, CRP, Ferritin, Glukoz, Potasyum, Kreatinin, Sodyum, Üre, Eozinofil, Basofil, Hemoglobin, Lenfosit, Monosit, Nötrofil, Platelet, Beyaz küre değerleri ve Nötrofil/Lenfosit (NLO) ile Platelet/Lenfosit (PLO) oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldılar.

İstatistiksel Yöntem: Çalışmamızdan elden edilen veriler SPSS v22.0 programına yüklenerek değerlendirilmiştir. Niceliksel değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenerek test varsayımları yerine getirildiğinde ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız iki gruptan elde edilen veriler karşılaştırılırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde ölçümle elde edilen veriler bir değişken yönünden bağımsız iki grup karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. Mann-Whitney U testi ile gruplar arası farkı anlamlı bulunan verilerin mortalitedeki öngörülebilirliğini tespit etmek için MedCalc versiyon 20.027 istatistik programı ile (Receiver

Operating Characteristic) ROC analizi, sensitivite ve spesifite testleri kullanılarak değerlendirme yapılmış olup cut-off değerleri Youden indeksine göre hesaplanmıştır. Veriler tablolarda birey sayısı, yüzdesi, aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değer olarak belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 1097 hastanın yaş ortalaması $58,87 \pm 17,13$ yıl ve cinsiyetlerine göre incelendiğinde 541 kadın hastanın yaş ortalaması $58,41 \pm 17,26$, 556 erkek hastanın ise $59 \pm 17,0$ olup cinsiyet yönünden gruplar arasında farklılık bulunmamıştır ($p=0,37$). Çalışmaya aldığımız 1097 hastanın 984'ü serviste, 113(%10,3) hasta ise yoğun bakım ünitesinde tedavi edilirken 94'ü (%8,56) COVID-19 nedeniyle vefat etmiştir. Vefat eden hastalarda Erkek/Kadın oranı: 1,84 olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Cinsiyete göre hastaların mortalite düzeyleri

Cinsiyet	Exitus	Sağ	Toplam	P değeri
Kadın	33(%6,1)	508 (%93,9)	541(%100)	0.004
Erkek	61(%11)	495(%89)	556(%100)	

p değeri <0,05; Ki-kare testi

Verilerin ortalaması exitus olan ve olmayan gruplara göre karşılaştırıldığında D-dimer, prokalsitonin, troponin I, fibrinojen, albümin, AST, CRP, ferritin, glukoz, kreatinin, üre, eozinofil, hemoglobin, lenfosit, monosit, nötrofil, beyaz küre, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı görüldü. Bu değişkenlerin medyan (min-max) ve p değerleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Değişkenlerin exitus olan ve olmayan gruplarına göre medyan ve p değerleri

Laboratuvar parametreleri	Exitus Medyan (min-max)	Sağ Medyan (min-max)	P değeri
D-Dimer (ng/mL)	752 (0,3-10053)	153 (0,1-68700)	<0.001
Prokalsitonin (ng/mL)	0,56 (0,03-100)	0,064 (0,02-100)	<0.001
Troponin I (ng/L)	35,75(0,11-25464)	4,2 (0,1-23460)	<0.001
Fibrinojen (mg/dL)	576,5 (176-1134)	422 (78-1200)	<0.001
Albümin (g/L)	26,4 (2,65-39,4)	37,3 (2,57-53)	<0.001
ALT (U/L)	23 (7-489)	23 (4,1-2936)	0,725
AST (U/L)	34,5 (10-309)	27 (8-4785)	<0.001
CRP (mg/L)	114,9 (2,3-425,4)	14,2 (0,059-332,8)	<0.001
Ferritin (µg/L)	510,2 (7,1-1030)	175,7 (1,7-821)	<0.001
Glukoz (mg/dL)	137,5 (11-536)	103 (40-477)	<0.001
Potasyum (mmol/L)	4,05 (2,92-6,8)	4,14 (2,07-5,52)	0,449
Kreatinin (mg/dL)	1,2 (0,19-8,03)	0,78 (0,12-8,77)	<0.001
Sodyum (mmol/L)	137 (120-164)	138 (121-154)	0,874
Üre (mg/dL)	81,3 (15,3-202)	33,9 (10,9-293,5)	<0.001
Basofil (10³/uL)	0,01 (0-0,15)	0,01 (0-0,08)	0,956
Eozinofil (10³/uL)	0 (0-0,15)	0,01 (0-0,64)	<0.001
Hemogloblin (g/dL)	12,15 (7,3-17,1)	13,2 (5,9-18,2)	<0.001
Lenfosit (10³/uL)	0,56 (0,15-1,95)	1,21 (0,08-327,5)	<0.001
Monosit (10³/uL)	0,36 (0,08-1,66)	0,44 (0,03-16,92)	0,001
Nötrofil (10³/uL)	8,48 (1,66-23,40)	3,68 (0,66-27,53)	<0.001
Platelet (10³/uL)	195 (35-617)	212 (4-604)	0,031
WBC (10³/uL)	9,7 (2,67-24,91)	5,82 (1,35-358,39)	<0.001
NLO	10,46(1,12-51,78)	2,7 (0,02-71,39)	<0.001
PLO	327,61(31,82-2231,58)	179,41 (0,69-1742,86)	<0.001

(ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein, WBC: Beyaz küre, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, min-max: minimum-maximum, p<0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi)

Verilerin ortalaması cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında prokalsitonin, troponin I, fibrinojen, albümin, ALT, AST, CRP, ferritin, kreatinin, üre, hemogloblin,

lenfosit, monosit, nötrofil, platelet, beyaz küre ve nötrofil/lenfosit oranı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı görüldü. Bu değişkenlerin medyan (min-max) ve p değerleri Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Değişkenlerin cinsiyetlere göre medyan ve p değerleri

Laboratuvar parametreleri	Kadın Medyan (min-max)	Erkek Medyan (min-max)	P değeri
D-Dimer (ng/mL)	157 (0,2-9522)	178,5 (0,1-68700)	0,355
Prokalsitonin (ng/mL)	0,059 (0,02-100)	0,081 (0,02-100)	<0.001
Troponin I (ng/L)	3,9 (0,1-12675,6)	5,4 (0,1-25464,4)	<0.001
Fibrinojen (mg/dL)	422 (78-1200)	445 (176-1134)	0,007
Albümin (g/L)	37,7 (2,82-48,3)	35,8 (2,57-53)	<0.001
ALT (U/L)	20 (4,1-489)	26 (5-2936)	<0.001
AST (U/L)	25 (9-653)	30 (8-4785)	<0.001
CRP (mg/L)	12,1 (0,059-425,4)	22,45 (0,113-417,1)	<0.001
Ferritin (µg/L)	114,9 (1,7-1030)	314,65 (3,3-949)	<0.001
Glukoz (mg/dL)	105 (11-523)	103 (28-536)	0,105
Potasyum (mmol/L)	4,12 (2,65-6,8)	4,15 (2,07-5,68)	0,270
Kreatinin (mg/dL)	0,68 (0,19-7,41)	0,87 (0,12-8,77)	<0.001
Sodyum (mmol/L)	138 (124-164)	137 (120-154)	0,037
Üre (mg/dL)	32,7 (10,9-201)	37 (12,77-293,5)	<0.001
Basofil (10 ³ /uL)	0,01 (0-0,15)	0,01 (0-0,08)	0,663
Eozinofil (10 ³ /uL)	0,01 (0-0,48)	0,01 (0-0,64)	0,852
Hemoglobin (g/dL)	12,5 (5,9-16,8)	13,8 (7,5-18,2)	<0.001
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,26(0,15-327,5)	1,03 (0,08-98,81)	<0.001
Monosit (10 ³ /uL)	0,42(0,06-16,92)	0,45 (0,03-14,86)	0,003
Nötrofil (10 ³ /uL)	3,62 (0,76-27,53)	4,19 (0,66-25,27)	<0.001
Platelet (10 ³ /uL)	226 (33-607)	197 (4-617)	<0.001
WBC (10 ³ /uL)	5,65 (1,54-358,39)	6,2 (1,35-117,22)	<0.001
NLO	2,56 (0,04-41,54)	3,18 (0,02-71,39)	<0.001
PLO	187,8 (0,69-2231,58)	182,02 (0,97-1794,44)	0,457

(ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein, WBC: Beyaz küre, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, min-max: minimum-maximum, p<0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi)

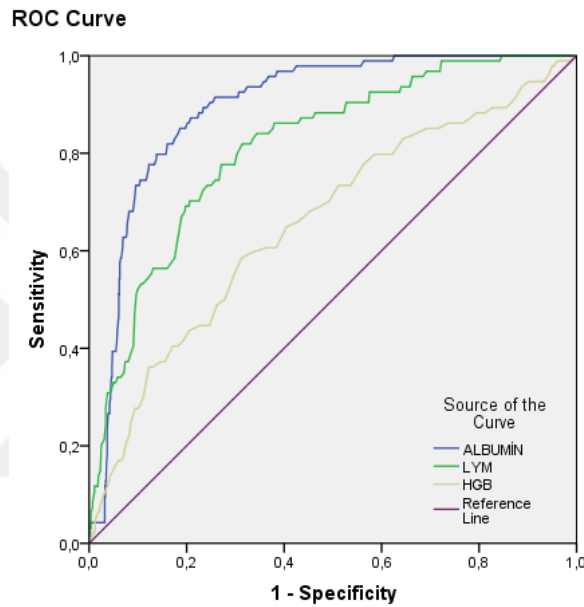
Verilerin ortalaması hastaların tedavi aldığı yere göre servis ve yoğun bakım ünitesi olarak karşılaştırıldığında D-dimer, prokalsitonin, troponin I, fibrinojen, albümin, ALT, AST, CRP, ferritin, glukoz, potasyum, kreatinin, üre, eozinofil, hemoglobin, lenfosit, monosit, nötrofil, beyaz küre, NLO ve PLO oranı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı görüldü (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Değişkenlerin yattığı yere göre medyan ve p değerleri

Laboratuvar parametreleri	Servis Medyan (min-max)	YBÜ Medyan (min-max)	P değeri
D-Dimer (ng/mL)	150 (0,1-7549)	841 (0,3-68700)	<0.001
Prokalsitonin (ng/mL)	0,063 (0,02-78,79)	0,533 (0,03-100)	<0.001
Troponin I (ng/L)	4,1 (0,1-1716,7)	35,9 (0,116-25464)	<0.001
Fibrinojen (mg/dL)	418 (78-960)	595 (176-1200)	<0.001
Albümin (g/L)	37,6 (2,57-53)	26,1 (2,65-36)	<0.001
ALT (U/L)	23 (4,1-2936)	28 (7-2386)	0,004
AST (U/L)	27 (8-4785)	39 (10-973)	<0.001
CRP (mg/L)	13,3 (0,059-109,1)	114,3 (3,65-425,4)	<0.001
Ferritin (µg/L)	167,75 (1,7-821)	521,5 (35-1030)	<0.001
Glukoz (mg/dL)	103 (42-477)	145 (11-536)	<0.001
Potasyum (mmol/L)	4,14 (2,07-5,64)	4,02 (2,65-6,8)	0,030
Kreatinin (mg/dL)	0,78 (0,28-8,77)	0,99 (0,12-8,03)	<0.001
Sodyum (mmol/L)	138 (121-147)	137 (120-164)	0,608
Üre (mg/dL)	33,6 (10,9-293,5)	68,3 (15,3-218,2)	<0.001
Basofil (10 ³ /uL)	0,01 (0-0,08)	0,01 (0-0,15)	0,907
Eozinofil (10 ³ /uL)	0,01 (0-0,64)	0 (0-0,28)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13,25 (7,1-18,2)	11,7 (5,9-17,1)	<0.001
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,23 (0,21-327,5)	0,54 (0,08-1,95)	<0.001
Monosit (10 ³ /uL)	0,44 (0,03-16,92)	0,33 (0,05-1,66)	<0.001
Nötrofil (10 ³ /uL)	3,65 (0,66-27,53)	8,55 (1,13-25,27)	<0.001
Platelet (10 ³ /uL)	210 (4-604)	208 (36-617)	0,759
WBC (10 ³ /uL)	5,77 (1,54-358,39)	9,83 (1,35-26,07)	<0.001
NLO	2,69 (0,02-49,48)	11,41 (1,87-71,39)	<0.001
PLO	176,16 (0,69-1742,86)	392,85 (58,0-2231,5)	<0.001

(ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein, WBC: Beyaz küre, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, min-max: minimum-maximum, $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi)

Albümin, lenfosit ve hemoglobin düzeylerinin mortalite üzerine belirleyiciliği ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde albümin, lenfosit ve hemoglobin seviyelerinin mortalite üzerinde tek başına belirleyici olduğu izlendi ($p < 0,001$). Değişkenler için Youden J indeksi göz önüne alınarak hesaplanan ilgili oranlar ve cut-off değerleri Tablo 4.5.'de verilmiştir.



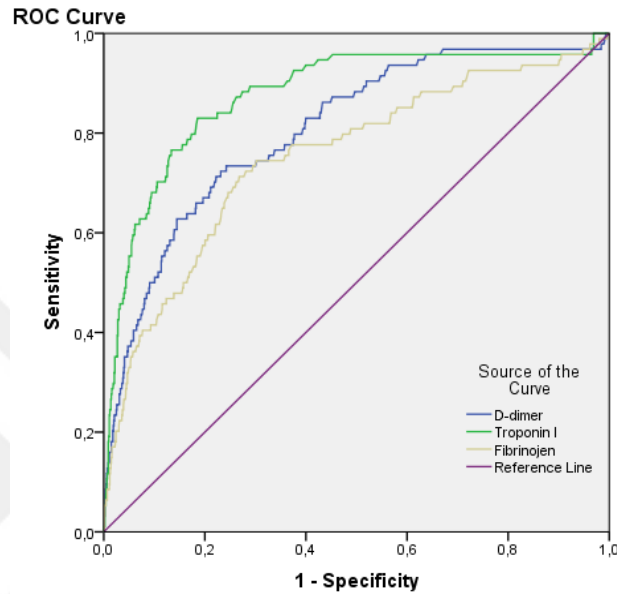
Şekil 4.1. Albümin, lenfosit ve hemoglobin düzeyleri ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği

Tablo 4.5. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri

Laboratuvar parametreleri	AUC	AUC için %95 GA (min-max)	Cut-off Değeri	Sensitivite %	Spesifite %	P Değeri
Albümin (g/L)	0,896	0,869-0,922	<31,4	85,1	81,4	<0.001
Lenfosit ($10^3/uL$)	0,814	0,789-0,836	<0,85	77,7	72,9	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	0,659	0,630-0,687	<12,3	58,5	68,7	<0.001

(AUC: Eğri Altındaki Alan, GA: Güvenlik Aralığı $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı; ROC Analizi)

D-dimer, troponin I ve fibrinojen düzeylerinin mortalite üzerine belirleyiciliği ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde D-dimer, troponin I ve fibrinojen seviyelerinin mortalite üzerinde tek başına belirleyici olduğu izlendi ($p<0,001$). Değişkenler için Youden J indeksi göz önüne alınarak hesaplanan ilgili oranlar ve cut-off değerleri Tablo 4.6.'da verilmiştir.



Şekil 4.2. D-dimer, troponin I ve fibrinojen düzeyleri ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği

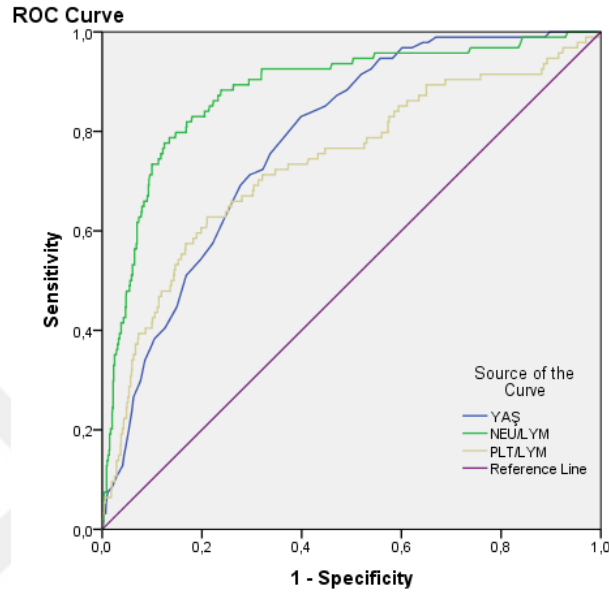
Tablo 4.6. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri

Laboratuvar Parametreleri	AUC	AUC için %95 GA (min-max)	Cut-off Değeri	Sensitivite %	Spesifite %	P Değeri
D-Dimer (ng/mL)	0,807	0,758-0,855	>349	73,4	74,8	<0.001
Troponin I (ng/L)	0,876	0,833-0,919	>10,9	83,0	81,5	<0.001
Fibrinojen (mg/dL)	0,751	0,725-0,777	>511	71,3	73,2	<0.001

(AUC: Eğri Altındaki Alan, GA: Güvenlik Aralığı $p<0,05$ düzeyinde anlamlı; ROC Analizi)

Yaş, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranı düzeylerinin mortalite üzerine belirleyiciliği ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde yaş, nötrofil-

lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranı seviyelerinin mortalite üzerinde tek başına belirleyici olduğu izlendi ($p<0,001$). Değişkenler için Youden J indeksi göz önüne alınarak hesaplanan ilgili oranlar ve cut-off değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir.



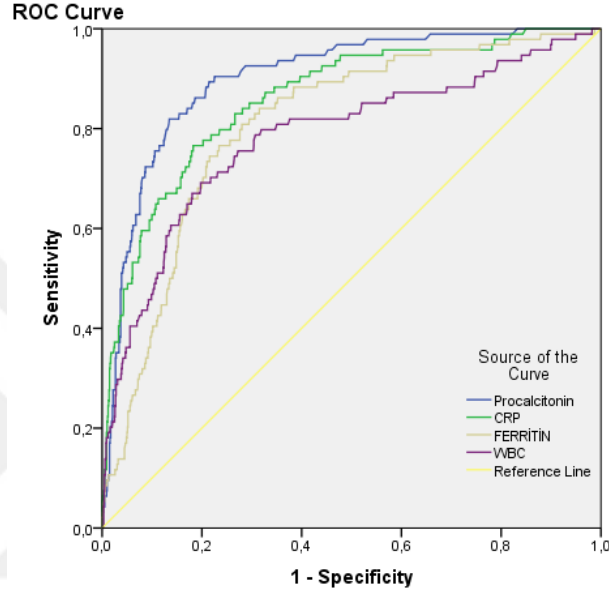
Şekil 4.3. Yaş, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranı ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği

Tablo 4.7. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri

Laboratuvar Parametreleri	AUC	AUC için %95 GA (min-max)	Cut-off Değeri	Sensitivite %	Spesifite %	P Değeri
Yaş	0,781	0,739-0,822	>64	83,0	60,1	<0.001
NLO	0,881	0,860-0,899	>6,53	78,7	86,5	<0.001
PLO	0,736	0,709-0,762	>274,19	62,8	79,0	<0.001

(AUC: Eğri Altındaki Alan, GA: Güvenlik Aralığı NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, $p<0,05$ düzeyinde anlamlı; ROC Analizi)

PCT, CRP, ferritin ve WBC düzeylerinin mortalite üzerine belirleyiciği ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde prokalsitonin, CRP, ferritin ve beyaz küre seviyelerinin mortalite üzerinde tek başına belirleyici olduğu izlendi ($p<0,001$). Değişkenler için Youden J indeksi göz önüne alınarak hesaplanan ilgili oranlar ve cut-off değerleri Tablo 4.8.'de verilmiştir.



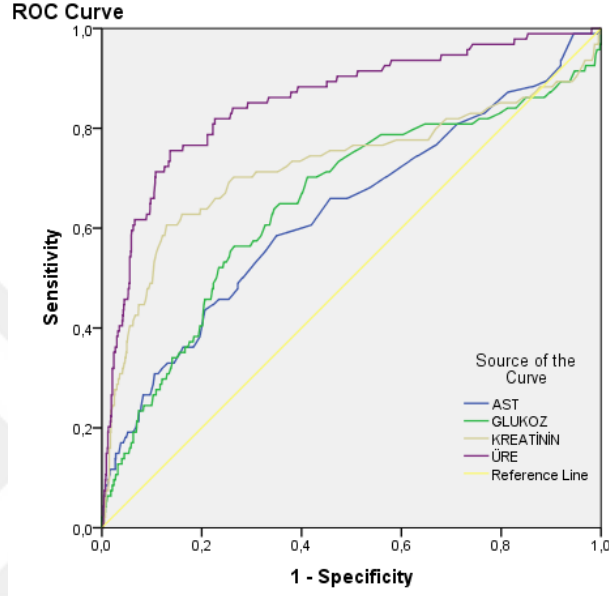
Şekil 4.4. Prokalsitonin, CRP, ferritin ve beyaz küre düzeyleri ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği

Tablo 4.8. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri

Laboratuvar Parametreleri	AUC	AUC için %95 GA (min-max)	Cut-off Değeri	Sensitivite %	Spesifite %	P Değeri
Prokalsitonin (ng/mL)	0,902	0,871-0,932	>0,68	81,9	86,5	<0,001
CRP (mg/L)	0,861	0,839-0,881	>66	76,6	81,8	<0,001
Ferritin (µg/L)	0,807	0,783-0,830	>394,5	76,6	76,6	<0,001
WBC (10³/uL)	0,783	0,757-0,807	>7,8	69,1	80,3	<0,001

(AUC: Eğri Altındaki Alan, GA: Güvenlik Aralığı, CRP: C-Reaktif Protein, WBC: Beyaz Küre, $p<0,05$ düzeyinde anlamlı; ROC Analizi)

AST, glukoz, kreatinin ve üre düzeylerinin mortalite üzerine belirleyiciliği ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde AST, glukoz, kreatinin ve üre seviyelerinin mortalite üzerinde tek başına belirleyici olduğu izlendi ($p<0,001$). Değişkenler için Youden J indeksi göz önüne alınarak hesaplanan ilgili oranlar ve cut-off değerleri Tablo 4.9.'da verilmiştir.



Şekil 4.5. AST, glukoz, kreatinin ve üre düzeyleri ile mortalitenin öngörülebilirliğini değerlendiren ROC analizi grafiği

Tablo 4.9. Değişkenlerin mortalite öngörülebilirliğindeki ROC analizi sonucu değerleri

Laboratuvar Parametreleri	AUC	AUC için %95 GA (min-max)	Cut-off Değeri	Sensitivite %	Spesifite %	P Değeri
AST (U/L)	0,632	0,603-0,660	>31,7	58,5	65,0	<0.001
Glukoz (mg/dL)	0,651	0,622-0,679	>127	56,4	73,5	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0,724	0,697-0,751	>1,12	60,6	87,0	<0.001
Üre (mg/dL)	0,855	0,832-0,875	>58,21	75,5	86,3	<0.001

(AST: Aspartat Aminotransferaz, AUC: Eğri Altındaki Alan, GA: Güvenlik Aralığı, $p<0,05$ düzeyinde anlamlı; ROC Analizi)

5. TARTIŞMA

Günden güne artan varyantları, aşı çalışmaları, tedavi rejimleri, hastalık sonrası bakım gibi konularla sürekli gündemde olan COVID-19 dünya üzerinde serolojik testler ile doğrulanan yaklaşık yarım milyar insanın enfekte olduğu ve 6 milyona yakın hastanın ise yaşamını yitirdiği küresel çaplı bir sorun olmaya halen devam etmektedir (34).

Literatürde kadın erkek oranı birçok çalışmada farklılık göstermektedir. Öncesinde bahsettiğimiz üzere erkeklerde kritik vaka ve ölüm oranları ciddi bir oranda yüksek bulunmuştur. Bu sebep birçok çalışmada mesleksi maruziyetler, alkol, sigara gibi faktörlerin erkek insidansında daha yüksek olması, kadınlarda ACE2 reseptör aktivitesinin estradiol tarafından baskılanması, X kromozomunun immün sistem üzerine pozitif etkisiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastanede yatış oranları açısından cinsiyet farkı saptanmazken, mortalite ve YBÜ’de yatış oranlarının erkeklerde daha fazla olduğu görüldü ($p<0,004$). Çalışmamızda ölenlerin yaş ortalaması yaşayan grupla karşılaştırıldığında ölen gruptakilerin yaş ortalaması literatürdekilere benzer şekilde yüksek olarak izlendi (sırasıyla $73,23\pm10,29$; $57,53\pm17,03$).

Garg ve ark. tarafından ABD’de yapılan, çalışmamızla benzer tarihleri kapsayan, 18 yaş üstü hastaların dahil edildiği yaklaşık 16.000 COVID-19 tanılı hastanede yatarak tedavi gören hastalarda genel ölüm oranı %11,4 olarak bulunurken, aylara göre bu oranın %7,1 ile %17,1 arasında değişebileceği belirtilmiştir (162). Peckham ve ark.’nın cinsiyetin enfekte olma, ölüm ve yoğun bakıma kabul oranı üzerine etkisini araştırdıkları bir meta-analizde kadın ve erkek cinsiyetin enfekte olma oranı arasında anlamlı bir farkın olmadığı gösterilmiştir ($p=0,56$). Buna karşılık erkek cinsiyette yoğun bakıma yatış (odds ratio (OR)=2.84; %95 GA=2.06 - 3.92; $p=1.86\times10^{-10}$; $N=341.571$) ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu (OR=1,39; %95 GA=1,31-1,47; $p=5\times10^{-30}$; $n=2.751.115$) gösterilmiştir (94).

Yaş, COVID-19’lu bireylerde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Gupta ve ark.’nın ABD genelinde 65 hastanede yoğun bakım ünitelerine kabul edilen COVID-19’lu 2215 kritik yetişkin hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir kohort

çalışmasında ortalama yaş 60,5/yıl (SD=14,5) olarak saptanmış olup, 80 yaş ve üzeri hastaların 40 yaş altındaki hasta popülasyonuna kıyasla ölüm oranının yaklaşık 11 kat arttığı (OR=11,15; %95 GA = 6,19 - 20,06) belirtilmiştir (163). Yang ve ark.'nın RT-PCR ile doğrulanmış 710 COVID-19 pnömonisi olup yoğun bakım ihtiyacı bulunan 52 hastayı dâhil ettikleri çalışmada; erkek hasta sayısının 35 (%67) daha fazla ve yaşlı olduğu (64,6 yıl (SD=11,2); 51,9 yıl (SD=12,9)) saptanmıştır (144). Murtyh ve ark.'nın 811 hastayı incelediği bir çalışmada hastaların %61'i (495) erkek ve medyan yaşını 64 olarak tespit etmiş olup yaşın mortalite üzerindeki risk oranının her yıl için 1,06 kat arttığı gösterilmiştir (164). Macedo ve ark.'nın yaptığı meta-analizde yaş açısından tüm yaş gruplarını içeren hasta gruplarının da çalışmaya dâhil edildiği 13398 hastada erkeklerin %60'luk bir orana sahip olduğu görülürken yoğun bakım hastalarının dâhil edildiği 2379 hastada mortalite oranı %40,5 olarak gösterilmiştir (165).

Çalışmalardaki mortalite oranları değişkenlik göstermektedir. Pandeminin yıllar içerisindeki seyri ile birlikte mortalite oranlarının düştüğü görülmüştür. Çalışmamızla benzer tarihlerde yapılan bir çalışmada ölüm oranının, hastalığın hızlandığı 2. pikde ilk zamanlardakine oranla daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (%12; %5, sırasıyla) (166). Afrika'da yapılan bir diğer çalışmada ise 64 YBÜ'nden 4000'e yakın hasta incelenmiş ve ölüm oranı %48 olarak verilmiştir (167).

Ölüm oranlarının sağlık hizmeti sunumu ve erişimine, yaşa, sosyal ve ekonomik duruma, yapılan test sayısına, kurumların personel yükü ve COVID-19 konusunda artan uzmanlık durumlarına göre değişebileceği de unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda hastane içi mortalite oranı %8,56, yoğun bakım mortalite oranımız ise %63,7 olarak saptandı.

Son yıllarda NLO, immün hasar ve inflamatuvar reaksiyona bağlı olarak ortaya çıkan belirteçlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Bu belirtecin daha erken yükselmesi ve kalıcılık süresi gibi avantajlarının olmasının yanında duyarlılığı ve özgüllüğünde WBC sayısından daha iyi bulunmuştur. Ek olarak, NLO bulaşıcı hastalıkların şiddetini değerlendirmek ve kritik hastalarda sepsisin erken uyarı belirteci olarak kullanılabilir. Literatürde COVID-19 şiddetinin tahmininde NLO'nun uygulanmasına ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır (168).

Chen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 681 kritik COVID-19 hastası retrospektif olarak incelenmiş olup çalışmamıza benzer şekilde yaşayanlar ile vefat edenlerin parametreleri ROC analizi ve Youden indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada NLO cut-off değeri $>6,66$ ($AUC=0,860$; %95 $GA=0,821-0,898$; $p<0,001$) ve her 1 birimlik artışta ölüm riskini %5,7 oranında arttığı belirtilmiştir. Wang ve ark.'nın Ocak 2020 ve Haziran 2021 arasındaki literatür çalışmalarından yola çıkarak NLO'nun COVID-19 ciddiyetini öngörmedeki rolünü araştırdıkları meta-analizlerinde, dahil edilme kriterlerini karşılayan 30 çalışma değerlendirilmiş, yapılan analiz sonucunda NLO'nun cut-off değerinin 1 ile 13.39 arasında değişkenlik gösterdiği ($AUC=0,870$; %95 $GA=0,84-0,90$) ve basit, ekonomik, yaygın ve hızlı sonuçlanan bir değer olarak COVID-19 şiddetini ayırt etmede kullanılabileceği belirtilmiştir (168,169).

Çalışmamızda NLO için medyan değerlerinin exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında exitus olan grupta 10,46(1,12-51,78), sağ olan grupta ise 2,7 (0,02-71,39) olduğu görüldü ($p<0,001$). Yaptığımız ROC analizinde %78,7 sensitivite, %86,5 spesifite ve $AUC=0,881$ olarak saptandı. Cut-off değeri olarak hesapladığımız değer literatüre benzer şekilde $>6,53$ olarak bulundu ($p<0,001$). Çalışmamız sonucunda NLO'nun COVID-19 hastalarında mortalite için prediktif bir değer olabileceği kanaatindeyiz.

PLO son zamanlarda, WBC ile karşılaştırıldığında, inflamasyonun daha iyi bir göstergesi olarak önerilmiştir. Otoimmün hastalıklar, romatizmal bozukluklar, kanserler ve diyabet gibi kronik inflamatuvar durumları olan hastalarda da artmış PLO gözlenmiştir. Hem lenfopeninin hem de trombositopeninin SARS-COV-2 enfeksiyonunda kötü sonuçlarla ilişkili olduğu yaygın olarak bilinmesine rağmen, yüksek PLO'nun kesin mekanizması hala net değildir. Trombositler, özellikle endotel hasarı sonrası veya herhangi bir vasküler hasar olmaksızın proinflamatuvar sitokin ve enfeksiyöz faktörlere bağlı oluşan inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Aktive trombositler sadece endotelyuma lenfosit adezyonunu arttırmakla kalmaz aynı zamanda lenfositleri inflamatuvar bölgelerdeki damarların endotel yapısına yönlendirirken, trombosit faktör-4'ü salgılayarak da lenfosit oluşumunu engellerler. Lenfositlerdeki ACE2 reseptör sayısının çok olması SARS-CoV-2 saldırısına daha

fazla maruz kalmalarına neden olur. Lenfositlerde piroptoz ile sonuçlanan (Nod-like receptor pyrin domain-containing 3) NLRP3 inflamazomunun doğrudan uyarılması, önemli lenfositopeniye zemin hazırlayabilir. Bunları takiben muhtemelen trombositopeniden daha şiddetli bir lenfopeni görülür ve bu da yüksek PLO ile sonuçlanır (170,171).

Baştuğ ve ark.'nın retrospektif olarak yaptığı ve 191 hastayı incelediği çalışmada, yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastalar incelenmiştir. Bu çalışmada bakılan parametrelerden biri olan PLO'nun yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda prediktif bir değere sahip olabileceğini belirterek PLO için cut-off değerini %75,6 sensitivite ve %57,2 spesifite ile >175.7 ($AUC=0,715$; %95 GA= $0,61-0,81$; $p<0,001$) olarak tespit etmişlerdir (172). Benzer şekilde Zhao ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da PLO için cut-off değeri >274 ($AUC=0,69$; %79 spesifite; %57 sensitivite; $p<0,001$) ve NLO'nun cut-off >3.41 ($AUC=0,76$; %70 spesifite; %73 sensitivite; $p<0,001$) değerlerinde inflamasyonun yoğunluğunu yansıttığını ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (173). Mousavi ve ark.'nın mortalite ile hematolojik parametrelerin ilişkisini araştırdıkları, hastanede yatan 225 COVID-19 tanılı hastayı içeren çalışmalarında NLO ($p<0,001$) ve PLO'nun ($p<0,034$) yüksek olmasının yoğun bakıma yatış ve mortalite arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ölen hastalarda $NLO>3$ olarak saptanmıştır (174).

Çalışmamızda PLO için medyan değerlerimiz exitus olan ve olmayan hastalar için sırasıyla 327,61(31,82-2231,58) ve 179,41(0,69-1742,86) olarak saptandı ($p<0,001$). Yaptığımız ROC analizinde %62,8 sensitivite, %79 spesifite ve $AUC=0,736$ değerleri ile cut-off değeri literatürdekilere benzer şekilde $>274,19$ olarak saptandı ($p<0,001$).

Albümin sadece karaciğer tarafından sentezlenen, yarılanma ömrü yaklaşık 21 gün olan ve birçok fizyolojik görev üstlenen bir proteindir (175). İnsan serum albümini seviyesi ile çeşitli kronik hastalıkların şiddeti arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (176). Hastalık durumunda hipoalbüneminin nedenleri arasında sentezin ve yarı ömrünün azalması, kılcal damar geçirgenliği, dağılım hacmi ve vasküler endotelial büyüme hormonu ekspresyonunun artması

gösterilebilir. Patofizyolojisi net olarak bilinmese de COVID-19’da salınan sitokinler ve bahsedilen durumlar nedeniyle hipoalbüminemi geliştiği düşünülmektedir (177).

Soetedjo ve ark.’nın 6200 PCR ile doğrulanmış hastayı içeren, 19 çalışmayı incelediği meta-analizlerinde hipoalbümineminin COVID-19 hastalarında yaş, cinsiyet ve mevcut ek hastalıklardan bağımsız olarak %63 sensitivite ve %81 spesifite ile %41 oranla kötü sonlanım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yaptıkları subgroup analizinde hastalarda mortalite oranlarının 6,26 kat, klinik olarak ciddi covid riski ise 7,32 kat daha yüksek bulunmuştur (176). Paliogiannis ve ark.’nın yaptığı 19760 hastayı içeren (6141 kötü sonlanım veya kritik hasta popülasyonu dâhil) 67 çalışmanın meta-analizinde, ciddi hastalığı veya kötü sonlanımı olan hastalarda serum albümin konsantrasyonlarının önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (175). Li ve ark.’nın 18 yaş üstü hastaların dahil edildiği 336 hastayı inceledikleri retrospektif bir çalışmada, ölen ve yaşayan hasta grubunda serum albümin düzeyleri sırasıyla ortalama 27,6 g/L ($\pm 3,2$) ve 35,6 g/L ($\pm 5,2$) olarak saptanmış ve tek değişkenli regresyon analizinde hipoalbümineminin her iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (178).

Çalışmamızda albümin medyan değerlerinin exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında exitus olan grupta 26,4g/L (2,65-39,4), sağ olan grupta ise 37,3g/L (2,57-53) olduğu görüldü ($p<0,001$). Yaptığımız ROC analizinde 31,4g/L olarak bulundu ($p<0,001$) Cut-off değeri için mortalite prediktif değeri %85,1 sensitivite ve %81,4 spesifite olarak saptanmış olup hesapladığımız değer literatür ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamız sonucunda albüminin COVID-19 hastalarında mortalite için prediktif bir değer olabileceği kanaatindeyiz.

Daha öncesinde de belirttiğimiz gibi lenfosit üzerinde ACE2 reseptörlerinin eksprese olması SARS-CoV-2’nin bu hücreleri doğrudan enfekte etmesine ve lizisine yol açabilir. Ek olarak başta IL-2, IL-6, IL-7 ve tümör nekrozis faktör alfa olmak üzere salınan sitokinler de lenfosit apoptozunu teşvik edebilir. Yapılan çalışmalarla laktik asidozun da lenfosit proliferasyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir. COVID-19 ile ilişkili lenfopeniye çeşitli diğer faktörler de neden olabilir (179).

Deng ve ark.’nın yaptığı çalışmada hastanede tedavi gördüğü süre içerisinde vefat eden 109 ve iyileşen 116 hasta karşılaştırılmıştır. Ölen hasta grubunda, iyileşen

hasta grubuna göre lenfosit sayısı ($0,63 \times 10^9/L$ ($0,40-0,79$); $1,00 \times 10^9/L$ ($0,72-1,27$), sırasıyla; $Z=8,037$; $p<0,001$) ve yüzdesi anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Benzer şekilde Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada lenfosit sayısı hafif-orta seyirli COVID-19 vakalarında normal olarak saptananırken, buna karşılık klinik olarak ağır seyreden COVID-19'lu hastaların %63-70,3 oranında lenfopeni görülmüş ve bu hastaların mortal seyretmesi durumunda ise lenfosit sayısında artış olmadığı ve sürekli düşük kaldığı gösterilmiştir (180,181). Illg ve ark.'nın yaptığı 18 yaşından büyük, serolojik olarak COVID-19 tanısı alıp hastanede tedavi gören 311 hastayı kapsayan bir çalışmada, entübasyon gerektiren hastaların lenfosit sayısı ($0,91 \times 10^3/uL$), entübasyon gerektirmeyenlerden ($1,01 \times 10^3/uL$) anlamlı olarak ($p=0,048$) daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde ölen hastaların lenfosit sayısı ($0,91 \times 10^3/uL$) da hayatta kalanlardan ($1,01 \times 10^3/uL$) anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,047$) (182).

Yapılan birçok çalışmada lenfopeninin COVID-19'da hastalığın şiddeti/mortalitesi ile ilişkili kritik bir faktör olabileceği belirtilmektedir (1,183–185). Çalışmamızda lenfosit için medyan değeri exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında lenfosit sayısı exitus olan grupta $0,56 \times 10^3/uL$ ($0,15-1,95$) sağ olan grupta ise $1,21 \times 10^3/uL$ ($0,08-327,5$) olarak ölçüldü ($p<0,001$). Yaptığımız ROC analizinde %77,7 sensitivite ve %72,9 spesifite ile $AUC=0,814$ olarak saptandı. Cut-off değeri olarak hesapladığımız değer literatüre benzer şekilde $<0,85 \times 10^3/uL$ olarak bulundu ($p<0,001$). Çalışmamız sonucunda lenfosit sayısındaki belirli bir değer altına düşmesi durumunda COVID-19 hastalarında mortalite için prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

D-dimer, trombotik bozukluklar için yaygın olarak kullanılan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer, pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonunu temsil eder. Fibrinin iki D fragmanını içerir ve plazmin enzim aktivasyonu ile oluşturulur. $0,5 \mu g/mL$ 'den düşük bir D-dimer değeri genellikle normal kabul edilir. Tromboz dışında ileri yaş, hamilelik, maligniteler, inflamasyon ve cerrahi gibi durumlarda da yükselebilir. Toplum kökenli pnömoninin şiddeti arttıkça D-dimer düzeyi yükselir. COVID-19 pandemisinin ardından D-dimer, hastaların prognozu için potansiyel bir

gösterge olarak tanımlanmıştır. Başvuru anındaki D-dimer, birçok çalışmada hastalık şiddetini öngörme konusunda umut vaat etmiştir (186,187).

Zhang ve ark.'nın yapmış olduğu 18 yaş üstü, serolojik olarak COVID-19 olduğu bilinen ve temel sonlanımı 'ölüm' veya 'yaşıyor' olarak bilinen 343 hastayı kapsayan retrospektif çalışmada başvuru anındaki D-dimer sonucu ile hastane içi mortalite tahmini için ROC analizi yapılmıştır. (AUC=0,89; cut-off=2µg/mL; sensitivite %92,3, spesifite %83,3). D-dimer düzeyi $\geq 2\mu\text{g/mL}$ olan 67 hastayla, 2µg/mL değeri altındaki 267 hasta hastane içi mortalite açısından kıyaslandığında yüksek D-dimer seviyesine sahip hastalarda daha yüksek mortalite oranı gözlemlenmiştir (12/67'ye karşı 1/267; $p<0,001$). Ölen ve yüksek D-dimer seviyesine sahip olan hasta grubundaki 12 hastanın 7'sinde başvuru sırasında herhangi bir şiddet semptomu olmaması nedeniyle özellikle yüksek D-dimer seviyesine sahip hastaların semptomları olmasa dahi yatış ve yakın takip için değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (188). Poudel ve ark.'nın yaptığı 18 yaş ve üstü, COVID-19 tanısı serolojik yöntemlerle doğrulanan 182 hastanın incelendiği çalışmada 34 hastanın hastanede yatarken vefat ettiği, başvuru D-dimer ortalama değerinin yaşayanlarda 1067 µg/mL (± 1705 µg/mL), ölenlerde ise 3208 µg/mL (± 2613 µg/mL) olduğu görüldü ($p<0,001$). D-dimer düzeyi ve hastane içi mortalite öngörüsü için yapılan ROC analizinde cut-off değeri 1.5 µg/mL (AUC=0,807; %95 GA=0,728-0,886; $p<0,001$) için %70,6 sensitivite ve %78,4 spesifite bulundu. Başvuru sırasında 1,5 µg/mL ve üzerinde D-dimer değeri olan 56 hastanın 24'ü (%42,9) öldü. Bu sonuçlarla nispeten ucuz, yaygın kullanılabilen, kolay uygulanan bir test olarak D-dimerin hastane içi mortaliteyi ve yüksek riskli vakaları tespit etmede iyi bir parametre olduğu belirtilmiştir (189). Literatürde yapılan birçok çalışmada ROC analizlerine dayanan, sensitivite ve spesifitelerdeki büyük farklılıklarla birlikte değişken D-dimer cut-off değerleri bulunmuş olup 0,67 ile 2025 µg/mL arasında değişmektedir.

Birçok çalışmada başvuru anında alınan örnekler üzerinden D-dimer düzeyleri yaşayan ve ölen grup arasında karşılaştırılmıştır. Kötü prognoz, kritik hastalık ve ölen hasta grubundakilerde daha yüksek D-dimer düzeyleri saptanmıştır. Zhou ve ark.'nın 191 hastayı dâhil ettikleri çalışmada ölenlerde medyan D-dimer

düzeyi 5,2 µg/ml (IQR 1,5-21,1), Tang ve ark.'nın 183 hastayı içeren çalışmasında ise 2,12 µg/ml (IQR 0,77-5,27) olarak saptanmıştır (1,190). Cummings ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada 257 hastanın hastaneye yatış sonrası ilk 72 saat içindeki D-dimer düzeyleri, çok değişkenli cox modeline göre değerlendirilerek kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, ileri yaş, yüksek IL-6 düzeyi ve daha yüksek D-dimer konsantrasyonları bağımsız olarak hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. D-dimer için ondalık artış başına düzeltilmiş tehlike oranı bu modelde 1,1 (%95 GA=1,01-1,19) olarak saptanmıştır (191).

Çalışmamızda D-dimer için medyan değerimiz exitus olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu 752 ng/mL(0,3-10053) ($p<0,001$). Mortalite öngörüsü için yaptığımız ROC analizinde %77,7 sensitivite ve %72,9 spesifite ile cut-off değeri $>374\text{ng/mL}$ (AUC=0,814) olarak bulundu($p<0,001$). Çalışmamız sonucunda D-dimerin COVID-19 hastalarında mortalite için istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber hesapladığımız cut-off değeri literatürdeki çalışmaların ortalama değerlerinden daha düşük olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki düşük yoğun bakım hasta oranı ve komorbid durumlarını bilmememiz diğer çalışmalarla farklılığın bir başka nedeni olabilir.

Karaciğer tarafından akut faz reaktanı olarak sentezlenen CRP; inflamasyon düzeyiyle korelasyon gösterip, fagositozu teşvik edip kompleman aktivasyonunda rol almaktadır. Başka bir deyişle, CRP mikroorganizmalara bağlanır ve fagositoz yoluyla onların uzaklaştırılmasını destekler. Viral veya bakteriyel enfeksiyonlarda yükseklikleri tespit ediliyor olsa da bakteriyel enfeksiyonlardaki artışın daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. COVID-19 ile enfekte hastalarda IL-6, IL-1 veya TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak yükselen serum CRP düzeyleri ile akciğer lezyonları arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (192–194).

Luo ve ark.'nın tek merkezli ve retrospektif olarak planladığı, başvuru anında CRP düzeyi çalışılan ve klinik sonlanımı (ölüm/taburculuk) kesin olarak bilinen 298 yetişkin hastayı kapsayan çalışmalarında yaş, CRP, nötrofil ve platelet değerleri olumsuz sonucun bağımsız öngörücüleri olarak tanımlanmıştır. Değişkenlerin mortalite ile ilişkisini göstermek adına yapılan ROC analizinde CRP parametreler arasında en yüksek AUC değerine sahipti. Cut-off değeri olarak

hesaplanan 41,4 mg/L eşik değeri ile CRP, %90,5 sensitivite, %77,6 spesifite, %61,3 pozitif prediktif değer ve %95,4 negatif prediktif değer sergilemiştir ($p<0,05$) (194). Sadeghi ve ark.'nın COVID-19 hastalarında CRP'nin prognostik değerini araştırdıkları çalışmada 175'i kritik hasta grubu olmak üzere toplam 429 hasta değerlendirilmiştir. CRP medyan değerleri sırasıyla 97 mg/L (1-440), 50 mg/L (4-392) olarak saptanmıştır ($p<0,001$). CRP ile hastalık şiddetini tahmin edebilmek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda Youden indeksi kullanılarak hesaplanan ($AUC=0,706$; sensitivite %71; spesifite %60) cut-off değeri 64,75 mg/L olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Cut-off değerine göre yapılan yeni karşılaştırmada; yüksek CRP düzeyine sahip kritik hastaların oranı, CRP düzeyi düşük olan kritik hastalardan önemli ölçüde farklıydı ($p<0,001$). Lojistik regresyon modelinde kullanılan tek değişkenli analiz ciddiyetin; hastaneye yatış süresi, BUN, lenfosit sayısı ve CRP düzeyi ile ilişkili olduğunu gösterirken ($p<0,001$), çok değişkenli analizle belirlendiği üzere hastaneye yatış süresi ve CRP düzeyi, ciddiyetle anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır ($p=0,027$). CRP'nin COVID-19'un klinik seyrin ilerlemesinde ve ciddiyetinde önemli bir gösterge olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (193). Stringer ve ark.'ı başvuru sırasında CRP cut-off değerinin $>40\text{mg/L}$ bulunması durumunda bu değer hastalığın ciddiyeti ve mortalitesinde prediktif bir değer olabileceğini belirtmişlerdir (195). Ayrıca Sahu ve ark.'da yaptıkları meta-analiz çalışması sonucunda CRP düzeylerinin vefat eden hastalarda yüksek kaldığını ve mortaliteyi öngörebilmede umut verici bir biyobelirteç olabileceğini bildirmiştir (192).

Çalışmamızda CRP için medyan değerimiz exitus olan grupta 114,9 mg/L(2,3-425,4) anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup ($p<0,001$), yaptığımız ROC analizinde ($AUC=0,861$) %76,6 sensitivite ve %81,8 spesifite olarak saptandı. Cut-off değeri literatüre benzer şekilde $>66\text{mg/L}$ olarak bulundu ($p<0,001$). Çalışmamız sonucunda literatür ile uyumlu olarak CRP düzeyinin COVID-19 hastalarında mortalite için prediktif bir değer olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kardiyak troponin, sarkomer ince filamentinde yer alan üç birimden oluşan düzenleyici bir protein kompleksidir. Bir inhibitör birim (Troponin I) ve bir tropomiyozin bağlama birimi (Troponin T), diyastolde hücre içi kalsiyum

konsantrasyonları düşük olduğunda diyastolün korunmasından sorumludur. Sistolde, troponin C'ye bağlanan hücre içi kalsiyumda bir artış vardır, bu da inhibisyonu ortadan kaldırır ve sistol ile ejeksiyona katkıda bulunur. Troponin I ve T, kardiyak miyositlere özgü iken, troponin C ise yavaş iskelet kasında da eksprese edilir. Mevcut kanıtlar, SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanarak ve endositoz yoluyla hücreye girdikten sonra tek sarmallı mRNA'yı serbest bırakarak kardiyak miyositleri enfekte ettiğini göstermiştir. COVID-19'da yaygın olan troponin artışları; aritmiler ve ölüm gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu durumun komorbiditesi olanlarda ve şiddetli COVID-19 tutulumlarında görülme ihtimali artar. COVID-19'u takiben artan inflamatuvar, protrombotik ve prokoagülan tepkiler kritik hastalarda hipoksik solunum yetmezliği ve hemodinamik bozukluklar sonucunda akut iskemik olmayan miyokard hasarı ve akut miyokard enfarktüsü, özellikle de tip 2 miyokard enfarktüsü riskini artırır. Etyolojide miyokardit, stres kardiyomiyopatisi, akut kalp yetmezliği ve virüs kaynaklı doğrudan hasar görülmekle beraber sepsis, PTE ve şiddetli hastalık gibi non-kardiyak nedenler miyokard hasarının temel nedenlerini oluşturmaktadır (196,197).

Peiró ve ark.'nın farklı biyobelirteçlerin kısa dönem prognostik değerini araştırmayı hedefledikleri çalışmaya acil servise başvuran Troponin-I, D-dimer, CRP ve LDH değerleri olan, doğrulanmış COVID-19'lu hastaları dâhil etmiştir. Çalışmaya dahil edilen 196 hastanın 37'sinin (%18,9) vefat ettiği belirtilmiştir. ROC analizi sonrası mortalite öngörüsü için Troponin-I cut-off noktası 21 ng/L (AUC=0,825; sensitivite %81; spesifite %70) olarak bulunmuştur. Cut-off değerine (Troponin-I >21 ng/L) göre yüksek riskli grupta mortalite oranı %81,1 (30) olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuçlarla yüksek troponinin kısa vadeli mortalite ile ilişkili olduğunu ve çalıştıkları diğer parametrelere kıyasla daha iyi bir risk tahmini yaptığını belirtmişlerdir (198). Lombardi ve ark.'nın yaptığı kesitsel, çok merkezli, 614 hastayı içeren ve 148 hastanın (%24,1) yatış sürecinde vefat ettiğini belirttikleri çalışmalarında, 278 hastada (%45,3) troponin değerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yükselen troponin değerlerinin hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu yaptıkları çok değişkenli Cox analizi ile göstermişlerdir (HR 1,71; $p=0,01$). Troponin yüksekliği hastane içi ölüm riskinde %71'lik bir artış neden olurken, sepsis, akut böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, pulmoner emboli gibi majör

komplikasyonlarda ise 2 kattan fazla artışla ilişkilendirilmiştir (199). Ali ve ark.'nın hastanede yatan 466 COVID-19 hastasının ciddiyeti ve sonlanımını öngörmede Troponin I düzeylerinin etkisini araştırdıkları retrospektif çalışmada hastaların başvuru troponin düzeyleri dikkate alınmıştır. Toplam vefat sayısı tüm hasta grubunda 200 olarak saptanmıştır. Başvuru anında Troponin-I seviyeleri yüksek bulunan 168 hastadan 130 (%77,39)'nun vefat ettiği ve Troponin-I düzeyi yüksek hastaların mortalite riskinin 3,61 kat fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla Troponin-I değerinin hastaların triyaj uygulamasında ve mortalite oranlarını azaltmak için kullanılabileceği belirtilmiştir (200). Salvatici ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise 523 COVID-19 hastasının başvuru anındaki ve hastanede yattığı süreçte ki yüksek hassasiyetli Troponin-I (Hs-TnI) değerleri retrospektif olarak incelenmiştir. Taburcu edilen hastalar ile kıyaslandığında, ölen hastalarda Hs-TnI'nın yüksek olduğu görülmüştür (6.3 ng/L, 36.05 ng/L, sırasıyla $p<0,001$). Demografik parametrelerde göz önüne alınarak hesaplanan çok değişkenli analizde Hs-TnI mortalitenin bağımsız öngörücüsü olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$) (201).

Çalışmamızda exitus olan grupta Troponin-I için medyan değeri 35,75 ng/L (0,11-25464) olup anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Yaptığımız ROC analizinde mortaliteyi öngörmede cut-off değeri $>10,9$ mg/L için %83 sensitivite ve %81,5 spesifite ile AUC=0,861 olarak bulundu ($p<0,001$). Literatür ile çalışmamız sonucunda medyan değerlerimiz uyuşsa da saptadığımız cut-off değerleri konusunda farklılıklar vardır. Ancak yine de yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle mortaliteyi öngörebilmeye önemli bir belirteç olduğunu düşünüyoruz.

PCT, normal durumda tiroid bezinin C hücrelerinde CALC-1 genleri tarafından sentezlenen bir glikoprotein olarak sınıflandırılır, ancak enfeksiyon durumunda kalsitonin gen ekspresyonu tüm parankimal dokulardan salınmasına yol açar. Kan plazma düzeyi, fizyolojik durumda genellikle saptanamaz. Uyarandan sonraki 2-6 saat içinde yükselir. Viral enfeksiyonlara kıyasla bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda önemli ölçüde artar, bu da onu ayırıcı tanı belirteci yapar. Viral enfeksiyonu takiben salınan interferon gama gibi sitokinler, PCT'nin salınımını baskılar ve bu COVID-19'daki prognostik faydayı değerlendirirken dikkate alınması gereken bir noktadır. Yüksek düzeyde PCT ile ifade edilen sekonder bakteri ve

mantar enfeksiyonlarının, COVID-19'un ciddi ve potansiyel olarak ölümcül formları ile ilişkili olduğunu ve akılcı antibiyotik kullanımının gerekliliğini ön plana çıkardığını göstermektedir. Ayrıca, komplike olmayan COVID-19 hastalarında PCT değeri referans aralıklarda kalır ve önemli artış durumunda viral olmayan bir koenfeksiyon, şiddetli hastalık gelişimi veya daha karmaşık bir klinik tablo akla gelmelidir (202,203).

Sayah ve ark.'nın yaptığı 153 hastayı kapsayan çalışmalarında kritik grupta olanl hatalarda PCT düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Yine mortalite için yapılan ROC analizinde 0,16 ng/mL cut off değeri $AUC=0,856$, %96,3 sensitivite ve %70,5 spesifite saptanmıştır. Literatürde 0,07 ng/mL'den 0,5 ng/mL arasında değişen cut-off değerleri saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde de PCT, nötrofil sayısı ve ferritin mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (204). Shen ve ark.'nın yaptığı meta-analizde literatürdeki 10 yayın ve 7716 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada başvuru sırasında alınan PCT'nin COVID-19 hastalarının prognozu ile ilişkisini saptamak amaçlanmıştır. 10 çalışma arasında, 9 çalışmanın birincil sonucunun ölüm olduğu ve yüksek PCT'nin COVID-19 mortalitesi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, COVID-19 mortalite riskini %77 oranında artırdığı belirtilmiştir (birleştirilmiş etki tahmini 1,77; %95 GA=1,36 – 2,30; rastgele etkiler modeli) (205).

Çalışmamızda PCT medyan değeri exitus olan grupta 0,56 ng/mL(0,03-100) ile diğer gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Mortalite öngörsünü tespit amacıyla yaptığımız ROC analizinde $AUC=0,902$ cut-off değeri için $>0,68$ ng/mL, sensitivite %81,9 ve spesifite %86,5 olarak saptanarak PCT'nin COVID-19 hastalarında mortalite için prediktif bir değer olarak kullanılabileceğini gösterdik.

Ferritin, hepatositler ve makrofajların aktivasyonu ile üretilip, enfeksiyonlar ve kanser veya nörodejeneratif inflamatuvar hastalıklarda kritik bir rol oynayan, demir depolayabilen bir proteindir. İnfluenza H5N1, hepatit B ve C, Batı Nil Virüsü ve Dang humması gibi viral hastalıklarda serum ferritin konsantrasyonunun yükseldiği bulunmuştur (206).

Ferritinin COVID-19'da yükselen bir inflamatuvar belirteç olduğunu ancak birçok faktör ve hastalıkta serum düzeyinin etkilendiğini belirten Kaushal ve ark.'nın yaptığı 163 çalışmanın incelendiği meta-analizde ferritin düzeyleri farklı gruplar içinde karşılaştırılmıştır. Vefat edenler/etmeyenler, YBÜ ihtiyacı olan/olmayanlar, COVID-19 pozitif olanlar/olmayanlar ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan/olmayanlar olarak her grup özelinde karşılaştırıldığında serum ferritin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan meta-regresyon ve subgrup analizi sonucunda yüksek serum ferritin seviyesinin COVID-19'da daha şiddetli hastalık ve olumsuz sonuçla ilişkili olabileceğini ancak ek komorbiditelerin varlığında serum ferritin düzeyinin dikkatli yorumlanması gerektiğini bildirmişlerdir (207).

Deng ve ark.'nın yaptığı çalışmada ferritinin COVID-19 da mortalite açısından prediktif bir parametre olabilirliği araştırılmıştır. Çalışmaya yoğun bakım ünitesindeki hastalar arasında kritik olan ve olmayan olarak sınıflandırılan 100 hasta dâhil edilmiştir. Ferritinin IL-8,IL-10, CRP ve TNF-alfa ile pozitif korelasyonda olduğu saptanmıştır. Ferritin seviyeleri ölen grupta yaşayan gruba göre 3,4 kat yüksek bulunmuştur. Yapılan lojistik regresyon ve ROC analizi sonucunda ferritinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p=0,013$). CRP ve ferritinin sensitivitesi göz önüne alındığında (%91,7; %83,3; sırasıyla), ferritin tek başına veya kombine halde kullanılmasının özellikle yoğun bakım hastalarında hastane içi mortaliteyi öngörmede daha iyi sonuçlar verebileceğini belirtmişlerdir (206).

Tural ve ark.'nın retrospektif olarak yaptığı 301 hastayı kapsayan çalışmada hastalardan alınan hastaneye kabul anındaki serum ferritin düzeyleri, taburculuk veya ölüm öncesi alınan kanlardaki serum ferritin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Ölen hasta grubunda ferritin düzeyleri istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Yaşayan hasta grubunda ilk ve son alınan örneklerde belirgin farklılık izlenmemiştir (233,2 ng/mL; 224,4ng/mL; sırasıyla $p=0,67$). ROC analizi sonucu cut-off değeri 304,3ng/mL olarak saptanırken AUC=0,762 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmayla sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan ferritinin hastalık şiddeti ve mortalitenin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (208).

Çalışmamızda ferritin için medyan değeri exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında exitus olan grupta 510,2 µg/L (7,1-1030), sağ olan grupta ise 175,7 µg/L (1,7-821) olarak ölçüldü ($p<0,001$). Yaptığımız ROC analizinde %76,6 sensitivite ve spesifite ile AUC=0,807 olarak saptandı ($p<0,001$). Cut-off değeri olarak hesapladığımız değer literatürdeki sonuçlara benzer olup >394,5 µg/L olarak bulundu. Çalışmamız sonucunda ferritinin COVID-19 hastalarında mortalite için prediktif bir değer olabileceğini düşünmekteyiz.

Chen ve ark.'nın yaptığı COVID-19 hastalarının klinik ve laboratuvar değerlerini inceledikleri metaanalizde hastaların klinik ciddiyetinin artmasına paralel olarak kan üre düzeylerinde de progresif bir artış olduğu gösterilmiştir. (209). Zhang ve ark.'nın 289 hastayı dâhil ettikleri ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçladıkları çalışma sonucunda 49 hastanın vefat ettiği görülmüştür. Yaşayan hastaların kritik ve kritik olmayan olarak gruplandırıldığı çalışmada ölen hastalarda dâhil olmak üzere 3 ayrı grup şeklinde karşılaştırıldığında, kan üre azotunun (BUN) klinik kötüleştikçe yükseldiği görülmüştür. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Kritik ve ölen hastalar arasında yapılan tek değişkenli regresyon analizinde ölümle ilişkili olarak yaş, CRP, yüksek NLO, PCT, BUN ve serum kreatinin düzeylerini olduğu görülmüştür. BUN için p değeri 0,0082 olarak saptanmıştır (210).

Çalışmamızda üre için medyan değerleri exitus olan ve olmayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında exitus olan grupta 81,3 mg/dL(15,3-202), sağ olan grupta ise 33,9 mg/dL (10,9-293,5) olduğu görüldü ($p<0,001$). Yaptığımız ROC analizinde sensitivite %75,5 ve spesifite %86,3 olarak saptandı. Cut-off değeri olarak hesapladığımız değer literatüre benzer şekilde >58,21 mg/dL olarak bulundu ($p<0,001$). Literatürde diğer parametrelere kıyasla üre hakkında daha az yayın bulunsa da birçok yayında mortalite veya kritik hastalık için prediktif bir değer olduğu belirtilmiştir. Hastaların ek hastalıklarında göz önüne alınarak yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarla üre için daha yararlı sonuçların alınabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma hastaların başvuru anındaki verileri ile COVID-19'un mortalitesini öngörmeye cinsiyet ve yaş ek olarak, günlük pratiğimizde sık kullandığımız laboratuvar değerlerinin etkisini araştırmak için yapılmıştır.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ileri yaş ve erkek cinsiyetin COVID-19 hastaları için bir risk faktörü olduğunu ve bu gruptaki hastalarda YBÜ'ne yatış ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu saptadık. Benzer şekilde yapılan birçok çalışma ve literatürde de gösterildiği gibi vefat eden hastalarda yaş, D-dimer, prokalsitonin, troponin-I, fibrinojen, CRP, AST, ferritin, glukoz, kreatinin, üre, nötrofil medyan değerleri ile NLO, PLO medyan değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Öte yandan albümin, eozinofil, lenfosit, monosit, platelet ve hemoglobin değerleri ise vefat eden hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Özellikle prokalsitonin, albümin, troponin-I, üre ve CRP değerleri ile NLO yüksek sensitivite ve spesite ile mortaliteyi öngörebilmek için kullanılabilecek parametreler arasında yer almaktadır.

Yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen çalışmamızdaki biyobelirteçlerin genel olarak literatür verilerinin çoğunluğu ile uyumlu olması nedeniyle hastaların prognoz öngörüsünde kullanılabileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, vd. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 28 Mart 2020;395(10229):1054-62.
2. nCoVsitrep31Jan2020-eng.pdf [İnternet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330776/nCoVsitrep31Jan2020-eng.pdf>
3. nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf [İnternet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Obuz AT, Gencer N, Babahanoğlu R. COVID-19 PANDEMİSİ KONUSUNDA TÜRKİYE'DE YAPILAN LİSANSÜSTÜ TEZLER ÜZERİNE BİR DEĞERLENDİRME. *Selçuk Sağlık Dergisi*. 26 Nisan 2021;2(1):42-64.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, vd. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 30 Nisan 2020;382(18):1708-20.
6. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 28 Temmuz 2020;71(15):769-77.
7. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 15 Şubat 2020;395(10223):470-3.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 15 Şubat 2020;395(10223):497-506.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, vd. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 01 Temmuz 2020;180(7):934-43.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, vd. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 15 Şubat 2020;395(10223):507-13.
11. Gheorghe G, Ilie M, Bungau S, Stoian AMP, Bacalbasa N, Diaconu CC. Is There a Relationship between COVID-19 and Hyponatremia? *Medicina (Kaunas)*. 09 Ocak 2021;57(1):55.

12. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. Mayıs 2020;55(5):105951.
13. Paim FC, Bowman AS, Miller L, Feehan BJ, Marthaler D, Saif LJ, vd. Epidemiology of Deltacoronaviruses (δ -CoV) and Gammacoronaviruses (γ -CoV) in Wild Birds in the United States. *Viruses*. 26 Eylül 2019;11(10):897.
14. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin | *Nature* [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7?rel=outbound>
15. Details - Public Health Image Library(PHIL) [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=10270>
16. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *CCJM* [Internet]. 04 Mayıs 2020 [a.yer 04 Mart 2022]; Erişim adresi: <https://www.ccjm.org/content/early/2020/04/30/ccjm.87a.20047>
17. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. Mart 2009;7(3):226-36.
18. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, vd. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med*. 23 Haziran 2020;1(3):100040.
19. Ho T-Y, Wu S-L, Chen J-C, Li C-C, Hsiang C-Y. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res*. Mayıs 2007;74(2):92-101.
20. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. Eylül 2020;17(9):543-58.
21. 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*. 17 Mart 2020;94(7):e00127-20.
22. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. Nisan 2020;26(4):450-2.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, vd. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 Nisan 2020;181(2):271-280.e8.

24. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, vd. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med.* 01 Haziran 2020;28(2):174-84.
25. Klumperman J, Locker JK, Meijer A, Horzinek MC, Geuze HJ, Rottier PJ. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *J Virol.* Ekim 1994;68(10):6523-34.
26. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, vd. 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. *J Virol.* Kasım 2008;82(22):11318-30.
27. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology.* 2021;428-40.
28. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163-88.
29. Hussein HA, Hassan RYA, Chino M, Febbraio F. Point-of-Care Diagnostics of COVID-19: From Current Work to Future Perspectives. *Sensors (Basel).* 31 Temmuz 2020;20(15):E4289.
30. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
31. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, vd. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* Nisan 2020;5(4):536-44.
32. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, vd. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 27 Mart 2020;12(4):E372.
33. COVID-19 Rehberi [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>
34. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>
35. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, vd. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 2020;396(10247):313-9.

36. Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Dijital Dönüşüm Ofisi - Anasayfa [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://corona.cbddo.gov.tr/Home/DeathConfirmedRatio>
37. COVID-19 situation update worldwide, as of week 8, updated 3 March 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
38. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. Ocak 2021;174(1):69-79.
39. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 04 Ağustos 2020;324(5):441-2.
40. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 03 Aralık 2020;71(9):2311-3.
41. Hamner L. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [a.yer 04 Mart 2022];69. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6919e6.htm>
42. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, vd. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 12 Mayıs 2020;323(18):1843-4.
43. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordini L, Marsella P, vd. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med*. 04 Ağustos 2020;173(3):242-3.
44. who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
45. AABB COVID-19 Resources [Internet]. Default. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.aabb.org/regulatory-and-advocacy/regulatory-affairs/infectious-diseases/coronavirus>
46. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, vd. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 14 Temmuz 2020;11(1):3572.
47. Edlow AG, Li JZ, Collier A-RY, Atyeo C, James KE, Boatina AA, vd. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load,

Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 01 Aralık 2020;3(12):e2030455.

48. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, vd. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. Mayıs 2020;26(5):672-5.
49. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, vd. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 01 Eylül 2020;180(9):1156-63.
50. Mack CD, DiFiori J, Tai CG, Shiue KY, Grad YH, Anderson DJ, vd. SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Intern Med*. 01 Temmuz 2021;181(7):960-6.
51. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clin Infect Dis*. 30 Temmuz 2021;73(Suppl 2):S170-6.
52. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, vd. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med*. 01 Kasım 2020;180(11):1447-52.
53. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, Kurbatova EV, Tobolowsky FA, Schneider ZD, vd. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis*. 18 Mayıs 2021;72(10):e448-57.
54. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. Mart 2020;104(3):246-51.
55. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, Krause M, Holland B, Wood S, vd. Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *J Infect Dis*. 29 Haziran 2020;222(2):214-22.
56. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 27 Mart 2020;69(12):343-6.
57. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 14 Nisan 2020;323(14):1335.

58. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, vd. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 Nisan 2020;323(16):1574-81.
59. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 01 Aralık 2020;3(12):e2031756.
60. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 Mart 2020;323(11):1061-9.
61. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, vd. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 05 Mayıs 2020;172(9):577-82.
62. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, Razani N. Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J Infect Dis*. 24 Şubat 2021;223(4):550-61.
63. Coronavirus [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>
64. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, vd. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 19 Haziran 2020;69(24):759-65.
65. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, vd. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 03 Temmuz 2020;69(26):841-6.
66. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, vd. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis*. 12 Eylül 2020;71(6):1547-51.
67. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, vd. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. Mayıs 2020;115(5):766-73.
68. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, vd. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 28 Temmuz 2020;71(15):889-90.

69. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med.* 20 Ekim 2020;173(8):672-5.
70. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer P-Y, Toko L, vd. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* Ekim 2020;22(9):481-8.
71. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, vd. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 01 Ağustos 2020;146(8):729-32.
72. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, vd. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol.* 01 Ekim 2020;138(10):1079-86.
73. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, vd. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* Ekim 2020;83(4):1118-29.
74. 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.* 07 Nisan 2020;323(13):1239-42.
75. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, vd. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* Haziran 2020;145(6):e20200702.
76. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
77. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, vd. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 22 Mayıs 2020;369:m1966.
78. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A, vd. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* Ekim 2020;7(5):2440-7.
79. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* Ağustos 2021;26(4):415-25.

80. Mansory EM, Srigunapalan S, Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. Temmuz 2021;5(3):e286-94.
81. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 25 Ağustos 2020;324(8):799-801.
82. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, vd. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. Mart 2021;9(3):239-50.
83. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, vd. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. Kasım 2020;7(11):2221-30.
84. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, vd. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. Aralık 2020;8(12):1233-44.
85. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, vd. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 25 Haziran 2020;382(26):2574-6.
86. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 01 Eylül 2021;4(9):e2126456.
87. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251170.
88. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Lampros A, Marcelin A-G, Thellier M, vd. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis*. Temmuz 2020;26(7):1636-7.
89. Raut A, Huy NT. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *Lancet Respir Med*. Ağustos 2021;9(8):e77.
90. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 11 Ağustos 2020;324(6):603-5.
91. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, vd. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients

- Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 01 Kasım 2020;5(11):1265-73.
92. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* Kasım 2020;56(5):2003276.
 93. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, vd. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* Ağustos 2020;584(7821):430-6.
 94. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, vd. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* 09 Aralık 2020;11(1):6317.
 95. Klein SL, Dhakal S, Ursin RL, Deshpande S, Sandberg K, Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathog.* Haziran 2020;16(6):e1008570.
 96. 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.* Nisan 2020;34(2):339-43.
 97. 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.* 08 Ocak 2019;13(1):2.
 98. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, vd. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 09 Eylül 2020;
 99. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 12 Mayıs 2020;323(18):1775-6.
 100. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, vd. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 06 Aralık 2021;73(11):e4197-205.
 101. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, vd. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* Haziran 2020;20(6):656-7.
 102. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* Mart 2021;174(3):308-15.

103. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, vd. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 15 Ekim 2020;383(16):1522-34.
104. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Conners EE, Gharpure R, Yin S, vd. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 16 Şubat 2021;72(4):682-5.
105. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek W-K, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, vd. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill*. Nisan 2020;25(16).
106. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 07 Şubat 2020;69(5):140-6.
107. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
108. covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf [İnternet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>
109. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, vd. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):469-73.
110. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, vd. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. Temmuz 2020;159(1):81-95.
111. Symptom-based strategy to discontinue isolation for persons with COVID-19 : decision memo [İnternet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/88537>
112. Long DR, Gombar S, Hogan CA, Greninger AL, O'Reilly-Shah V, Bryson-Cahn C, vd. Occurrence and Timing of Subsequent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction Positivity Among Initially Negative Patients. *Clin Infect Dis*. 27 Ocak 2021;72(2):323-6.
113. Pray IW, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, vd. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2

Testing at Two University Campuses - Wisconsin, September-October 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 01 Ocak 2021;69(5152):1642-7.

114. CDC. Labs [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
115. Paltiel AD, Zheng A, Walensky RP. Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States. JAMA Netw Open. 01 Temmuz 2020;3(7):e2016818.
116. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, vd. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. Ann Intern Med. 15 Eylül 2020;173(6):450-60.
117. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. Clin Infect Dis. 31 Aralık 2020;71(11):2996-3001.
118. Caturegli G, Materi J, Howard BM, Caturegli P. Clinical Validity of Serum Antibodies to SARS-CoV-2 : A Case-Control Study. Ann Intern Med. 20 Ekim 2020;173(8):614-22.
119. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, vd. Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. Clin Infect Dis. 17 Aralık 2020;71(10):2688-94.
120. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, vd. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science. 05 Şubat 2021;371(6529):eabf4063.
121. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
122. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, vd. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. Ann Intern Med. 02 Haziran 2020;172(11):726-34.
123. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. Sci Transl Med. 03 Haziran 2020;12(546):eabc1931.
124. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, vd. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. Lancet. 21 Mart 2020;395(10228):e52.

125. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, vd. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 11 Haziran 2020;382(24):2372-4.
126. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, vd. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 28 Mart 2020;395(10229):1033-4.
127. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. Temmuz 2020;506:145-8.
128. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, vd. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 20 Kasım 2020;99(47):e23315.
129. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
130. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, vd. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. Ağustos 2020;296(2):E72-8.
131. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, vd. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest*. Mart 2021;159(3):1241-55.
132. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, vd. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. Ağustos 2020;296(2):E115-7.
133. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, vd. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. Haziran 2020;295(3):200463.
134. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, vd. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. Nisan 2020;20(4):425-34.
135. 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*. Haziran 2020;17(6):701-9.

136. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, vd. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. Ağustos 2020;296(2):E46-54.
137. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed T-L, vd. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. Aralık 2020;30(12):6485-96.
138. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, vd. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. Nisan 2020;2(2):e200152.
139. COVID-19 pneumonia | Radiology Case | Radiopaedia.org [İnternet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/cases/covid-19-pneumonia-14>
140. Clinical Management Summary [İnternet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/>
141. Cheng A, Caruso D, McDougall C. Outpatient Management of COVID-19: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 15 Ekim 2020;102(8):478-86.
142. Burkett E, Carpenter CR, Hullick C, Arendts G, Ouslander JG. It's time: Delivering optimal emergency care of residents of aged care facilities in the era of COVID-19. *Emerg Med Australas*. Şubat 2021;33(1):131-7.
143. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc*. Haziran 2020;95(6):1124-6.
144. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, vd. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. Mayıs 2020;8(5):475-81.
145. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial Bias in Pulse Oximetry Measurement. *N Engl J Med*. 17 Aralık 2020;383(25):2477-8.
146. Luks AM, Swenson ER. Pulse Oximetry for Monitoring Patients with COVID-19 at Home. Potential Pitfalls and Practical Guidance. *Ann Am Thorac Soc*. Eylül 2020;17(9):1040-6.
147. Antithrombotic Therapy [İnternet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi:

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>

148. Hospitalized Adults: Therapeutic Management [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
149. 214787Orig1s000lbl.pdf [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf
150. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, vd. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 06 Aralık 2021;73(11):e3996-4004.
151. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, vd. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 05 Kasım 2020;383(19):1813-26.
152. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, vd. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 Eylül 2020;324(11):1048-57.
153. Li J, Shao J, Wang C, Li W. The epidemiology and therapeutic options for the COVID-19. *Precision Clinical Medicine*. 01 Haziran 2020;3(2):71-84.
154. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://app.magicapp.org/#/guideline/5666>
155. Convalescent Plasma and Immune Globulins [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/convalescent-plasma/>
156. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, vd. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 Şubat 2021;384(8):693-704.
157. Corticosteroids [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>
158. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-TK. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate

SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol.* Nisan 2009;83(7):3039-48.

159. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, vd. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 10 Ağustos 2021;326(6):499-518.
160. Zeraatkar D, Cusano E, Martinez JPD, Qasim A, Mangala SO, Kum E, vd. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: A systematic review and network meta-analysis [Internet]. medRxiv; 2021 [a.yer 04 Mart 2022]. s. 2021.07.05.21259867. Erişim adresi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259867v1>
161. Critical Care [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/critical-care/summary-recommendations/>
162. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O'Halloran A, Milucky J, vd. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* Ekim 2021;174(10):1409-19.
163. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, vd. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 01 Kasım 2020;180(11):1436-47.
164. Murthy S, Archambault PM, Atique A, Carrier FM, Cheng MP, Codan C, vd. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. *CMAJ Open.* Mart 2021;9(1):E181-8.
165. Macedo A, Gonçalves N, Febra C. COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Ann Epidemiol.* Mayıs 2021;57:14-21.
166. Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, Schwartz RL, Askary BB, Boom ML, vd. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients During Initial Peak and Resurgence in the Houston Metropolitan Area. *JAMA.* 08 Eylül 2020;324(10):998-1000.
167. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet.* 22 Mayıs 2021;397(10288):1885-94.

168. Wang Y, Zhao J, Yang L, Hu J, Yao Y. Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-analysis. *Dis Markers*. 2021;2021:2571912.
169. Chen F-F, Zhong M, Liu Y, Zhang Y, Zhang K, Su D-Z, vd. The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China. *J Crit Care*. Aralık 2020;60:32-7.
170. Jain R, Gopal A, Pathak BK, Mohakuda SS, Tilak T, Singh AR. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Their Role as Predictors of Disease Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Lab Physicians*. Mart 2021;13(1):58-63.
171. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. Ocak 2022;94(1):211-21.
172. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, vd. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. Kasım 2020;88:106950.
173. Zhao Y, Yu C, Ni W, Shen H, Qiu M, Zhao Y. Peripheral blood inflammatory markers in predicting prognosis in patients with COVID-19. Some differences with influenza A. *J Clin Lab Anal*. Ocak 2021;35(1):e23657.
174. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, Rostami M, Mousavi SA, Mirhoseini SA, vd. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology*. Aralık 2020;25(1):383-8.
175. Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M, Fois AG, Carru C, Zinellu A. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. Ağustos 2021;21(3):343-54.
176. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Damara FA, Permadhi I, Sutanto LB, Hartono H, vd. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. Ekim 2021;45:120-6.
177. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 26 Mayıs 2020;24(1):255.
178. Liu Q, Song NC, Zheng ZK, Li JS, Li SK. Laboratory findings and a combined multifactorial approach to predict death in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Epidemiol Infect*. 30 Haziran 2020;148:e129.

179. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sargentanis TN, Politou M, vd. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. Temmuz 2020;95(7):834-47.
180. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, vd. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. Mayıs 2020;55:102763.
181. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, vd. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 05 Haziran 2020;133(11):1261-7.
182. Illg Z, Muller G, Mueller M, Nippert J, Allen B. Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. Ağustos 2021;46:16-9.
183. Huang Y, Tu M, Wang S, Chen S, Zhou W, Chen D, vd. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis*. Ağustos 2020;36:101606.
184. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, vd. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
185. Khodeir MM, Shabana HA, Alkhamiss AS, Rasheed Z, Alsoghair M, Alsagaby SA, vd. Early prediction keys for COVID-19 cases progression: A meta-analysis. *J Infect Public Health*. Mayıs 2021;14(5):561-9.
186. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, vd. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256744.
187. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. Kasım 2020;13(11):1265-75.
188. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, vd. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. Haziran 2020;18(6):1324-9.
189. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19 - PubMed [İnternet]. [a.yer 04 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437642/>

190. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* Nisan 2020;18(4):844-7.
191. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, vd. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 06 Haziran 2020;395(10239):1763-70.
192. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta.* Ekim 2020;509:91-4.
193. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, Ebrahimpour S, Babazadeh A, Mehraeen R, vd. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2021;2021:5557582.
194. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, vd. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 19 Kasım 2020;71(16):2174-9.
195. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, vd. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol.* 17 Mayıs 2021;50(2):420-9.
196. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 08 Eylül 2020;76(10):1244-58.
197. Solaro RJ, Rosas PC, Langa P, Warren CM, Wolska BM, Goldspink PH. Mechanisms of troponin release into serum in cardiac injury associated with COVID-19 patients. *Int J Cardiol Cardiovasc Dis.* 2021;1(2):41-7.
198. Peiró ÓM, Carrasquer A, Sánchez-Gimenez R, Lal-Trehan N, Del-Moral-Ronda V, Bonet G, vd. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers.* Mart 2021;26(2):119-26.
199. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, vd. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol.* 01 Kasım 2020;5(11):1274-80.
200. Ali J, Khan FR, Ullah R, Hassan Z, Khattak S, Lakhta G, vd. Cardiac Troponin I Levels in Hospitalized COVID-19 Patients as a Predictor of Severity and Outcome: A Retrospective Cohort Study. *Cureus.* 23 Mart 2021;13(3):e14061.

201. Salvatici M, Barbieri B, Cioffi SMG, Morengi E, Leone FP, Maura F, vd. Association between cardiac troponin I and mortality in patients with COVID-19. *Biomarkers*. Aralık 2020;25(8):634-40.
202. Ahmed S, Ahmed ZA, Rashid NH, Mansoor M, Siddiqui I, Jafri L. Procalcitonin as a predictor of severity and mortality in a cohort of patients hospitalised with COVID-19. *Malays J Pathol*. Aralık 2021;43(3):375-80.
203. Creamer AW, Kent AE, Albur M. Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy. *Breathe (Sheff)*. Aralık 2019;15(4):296-304.
204. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhal FZ, Yasmine Rahali S, vd. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*. Mayıs 2021;141:155428.
205. Shen Y, Cheng C, Zheng X, Jin Y, Duan G, Chen M, vd. Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. *Medicina (Kaunas)*. 09 Haziran 2021;57(6):594.
206. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, vd. [Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19]. *Med Clin (Barc)*. 09 Nisan 2021;156(7):324-31.
207. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, vd. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*. Şubat 2022;67:172-81.
208. Tural Onur S, Altın S, Sokucu SN, Fikri Bİ, Barça T, Bolat E, vd. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol*. Mart 2021;93(3):1672-7.
209. Chen Z, Xu W, Ma W, Shi X, Li S, Hao M, vd. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clin Chim Acta*. Ağustos 2021;519:172-82.
210. Zhang J-J, Cao Y-Y, Tan G, Dong X, Wang B-C, Lin J, vd. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. Şubat 2021;76(2):533-50.