



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**COVID-19 NEDENİYLE YATARAK TEDAVİ GÖREN
HASTALARIN 3.AY VE 6.AY MORBİDİTE VE
MORTALİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Merve Bulut

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamın gerçekleştirilmesinde bana danışmanlık eden, engin bilgi, deneyim ve tecrübelerini benimle paylaşan, sabırla bana kıymetli zamanını ayıran, güler yüzünü, samimiyetini ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağım, bizlere ‘Hasekili Olma’ gururunu yaşatan kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu’na teşekkürü bir borç biliyor, şükranlarımı sunuyorum.

Asistanlık hayatım boyunca kazandırdıkları her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için değerli hocalarım Uzm. Dr. Namık Yiğit ve Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu ‘na teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca tez yardımcı danışmanım Uzm. Dr. Emre Hoca ‘ya tez çalışmamın her aşamasında içtenlikle yol gösterdiği için teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım saygıdeğer tüm klinik şefi hocalarıma ve uzmanlarıma bana kazandırdıkları her şey için çok teşekkür ediyorum.

Bu süreçte beni ben yapan düşüncelerime, duygularıma, değerlerime ve hedeflerime ortak olup hayatıma dokunan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Beni bugünlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, bu hayattaki en büyük şansım olan canım aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu çalışma pandemi süresince COVID-19 ‘dan dolayı hayatını kaybeden değerli hocalarımız başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına ithaf edilmiştir.

Dr. Merve Bulut

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. COVID-19 ve Özellikleri	2
2.1.1. Yapısı	2
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Kaynak ve Bulaş Yolları	6
2.1.5. Patofizyolojisi	7
2.1.6. Klinik Bulgular	8
2.1.7. Tanı	10
2.1.7.1. Moleküler Testler	11
2.1.7.2. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.7.3. Görüntüleme Yöntemleri	14

2.1.8. Tedavi	15
2.1.8.1. Klorokin- Hidroksiklorokin	15
2.1.8.2. Favipravir	15
2.1.8.3. Remdesivir	16
2.1.8.4. Lopinavir- Ritonavir	16
2.1.8.5. Ribavirin	16
2.1.8.6. Kortikosteroidler	17
2.1.8.7. IL-6 Reseptör Antagonistleri	17
2.1.8.8. Anakinra	18
2.1.8.9. Antikoagulan Tedavi	18
2.1.8.10. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)	18
2.1.8.11. Konvelesan Plazma	18
2.1.8.12. Molnupravir	19
2.1.9. Komplikasyonlar	19
2.1.9.1. Solunum Sistemi Komplikasyonları	19
2.1.9.2. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları	20
2.1.9.3. Nörolojik Sistem Komplikasyonları	20
2.1.9.4. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	21
2.1.9.5. Kas ve İskelet Sistemi Komplikasyonları	21
2.1.9.6. Dermatolojik Komplikasyonlar	22
2.1.9.7. Psikiyatrik Komplikasyonlar	22
2.1.10. COVID-19 ve Mortalite	23
3. MATERYAL – METOD	24

4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKÇA	54



KISALTMALAR

ACE-2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARDS: Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

CDC: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GGT: Gama Glutamil Transferaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MERS: Orta Doğu solunum sendromu

MODS: Multi Organ Yetmezliği Sendromu

RNA: Ribonükleik Asid

RT-PCR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yaş ve Cinsiyetin İlk 3 Ay Mortaliteye Olan Etkisi	27
Tablo 2: Yaş ve Cinsiyetin İlk 6 Ay Mortaliteye Olan Etkisi	28
Tablo 3: Koagülasyon Parametrelerinin İlk 3 Ay Mortaliteye Olan Etkisi	29
Tablo 4: Koagülasyon Parametrelerinin İlk 6 Ay Mortaliteye Olan Etkisi	29
Tablo 5: Hemogram Parametrelerinin İlk 3 Ay Mortaliteye Olan Etkisi	30
Tablo 6: Hemogram Parametrelerinin İlk 6 Ay Mortaliteye Olan Etkisi	31
Tablo 7: Biyokimya Parametrelerini İlk 3 Ay Mortaliteye Olan Etkisi	32
Tablo 8: Biyokimya Parametrelerini İlk 6 Ay Mortaliteye Olan Etkisi	33
Tablo 9: 1.Ay Cox Regresyon Takip Güne Göre (Yaş, Cinsiyet ve Kronik Hastalıklar).....	34
Tablo 10. 1.ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar ve radyolojik tutulum)	35
Tablo 11: 1. Ay Cox Regresyon Takip Güne Göre (Laboratuvar Parametreleri)	36
Tablo 12: 3. Ay Cox Regresyon Takip Güne Göre (Yaş, Cinsiyet ve Kronik Hastalıklar)	37
Tablo 13. 3.ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar ve radyolojik tutulum)	38
Tablo 14: 3. Ay Cox Regresyon Takip Güne Göre (Laboratuvar Parametreleri)	39
Tablo 15: 6.Ay Cox Regresyon Takip Güne Göre (Yaş, Cinsiyet ve Kronik Hastalıklar)	40
Tablo 16. 6.ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar ve radyolojik tutulum)	41
Tablo 17: 6. Ay Cox Regresyon Takip Güne Göre (Laboratuvar Parametreleri)	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüsün şematik gösterimi	2
Şekil 2: Cinsiyet- İlk 3 Ay Mortalite	27
Şekil 3: Cinsiyet- İlk 6 Ay Mortalite	28



ÖZET

Amaç: COVID-19 hastalığına yönelik yaptığımız bu çalışmamızda mortalite ve morbidite üzerinde etkili olan bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi, buna paralel olarak COVID-19 morbidite ve mortalitesinin azaltılması hedeflenmiştir.

Materyal – Method: Çalışmamız Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nisan 2020- Mayıs 2021 yılları arasında Pandemi Dahiliye servisinde yatarak tedavi gören 600 COVID-19 hastasının PCR pozitif saptanan 259 tanesi ile yapılmıştır. Hastaların yatış anı, 3. ay ve 6. ay laboratuvar verilerindeki oransal farklılıklar ile komorbidite durumları incelenmiştir. Elde edilen verilerin hastaların klinik şiddetine olan etkisi araştırılmıştır. Hastalar yaşayan ve exitus olacak şekilde iki grupta analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamız 147 tanesi erkek 112 tanesi kadın olmak üzere 259 hastadan oluşmaktadır. Bu hastaların tamamı PCR+ olarak saptanmış olan hasta grubundan seçilmiştir. 3 aylık incelememiz de yaşayan hastalarımızın yaş ortalaması $56,91 \pm 15,88$ iken exitus olan hastalarımızın yaş ortalaması $69,88 \pm 11,86$ olarak saptanmıştır. 6 aylık incelememizde yaşayan hastalarımızın yaş ortalaması $57,16 \pm 15,8$ iken exitus olan hastalarımızın yaş ortalaması $69,99 \pm 11,9$ olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyete baktığımızda 3 aylık mortalitede exitus oranı %68 saptanırken ($p = 0,008$) 6 aylık mortalitede exitus oranı %67 saptanmıştır ($p = 0,01$). Erkek cinsiyete sahip olmanın kadın cinsiyete göre mortalite üzerinde daha riskli olduğu gözlenmiştir. Koagülasyon belirteçlerinden olan deltat-dimer düzeyindeki artışın 3 ay ve 6 ay takiplerinin her ikisinde de mortalite üzerinde anlamlı olduğu saptanmıştır (3. Ay $p = 0,003$ 6.ay $p = 0,001$). Koagülasyon tetkiklerinden bakılan diğer parametreler olan PT ve aPTT değerleri ise mortalite üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. 3 ay ve 6 ayda ki WBC değerinde olan artış, bazofil ve Hb değerlerindeki azalma mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Platelet ve lenfosit sayılarındaki azalma ise mortalite üzerinde en önemli hemogram belirteçleri olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Aynı zamanda tüm takiplerde monosit düzeyinde olan artışın ve eozinofil düzeyinde olan azalışın mortalite üzerinde etkin risk faktörleri olduğu saptanmıştır (deltamonosit $p = 0,001$ deltaeozinofil $p = 0,002$).

Çalışmamızda deltaALP, deltaCRP değerlerinde olan yükselme ve deltaalbümin değerinde olan düşme 3. ve 6. ay takiplerinde anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Deltaprokalsitonin ise $p=0,047$ olarak saptanmıştır. Yaptığımız regresyon analizinde ise yatış anında, 3. ay ve 6. ay takiplerinde yaş, erkek cinsiyet varlığı ve KBH varlığı COVID-19 mortalitesi üzerinde bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (yaş $p<0,001$ OR=1,047, erkek cinsiyet $p=0,009$ OR=1,797, KBH $p=0,003$ OR=2,093). DM varlığı, HT varlığı ve KAH varlığı ise bağımsız risk faktörü olarak anlamlı saptanmamıştır. Laboratuvar belirteçlerinden ise deltaTrombosit (düşmesi veya aynı kalması) ($p=0,010$, OR=1,890), delta Lenfosit (düşmesi veya aynı kalması) ($p<0,001$, OR=2,919), delta ALP (artması) ($p=0,026$, OR=1,869), delta albümin (düşmesi veya aynı kalması) ($p=0,042$, OR=2,895), delta CRP (artması) ($p=0,023$, OR =1,875), delta D-dimer (artması) ($p=0,023$, OR =1,952) ve ilk ferritin (500 ve üzerinde olması) ($p=0,001$, OR=2,270) mortalite üzerinde en etkili risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların 3.ve 6.ay takiplerinde yaş, erkek cinsiyet, KBH varlığı ve radyolojik tutulum (orta- ağır) mortalite üzerinde etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız da artan yaşın, erkek cinsiyetin ve kronik böbrek hastalığına sahip olmanın mortalite risk artışında bağımsız belirteçler olduğu gözlemlenmiştir. Laboratuvar belirteçlerinin COVID-19 tanı ve takibinde ne kadar önemli olduğu tespit edilmiştir. Laboratuvar verileri arasında özellikle lenfosit, trombosit sayılarındaki düşüşün ve CRP, d-dimer, ferritin düzeylerindeki artışın mortalite üzerinde etkin olduğu, bu sebeple yakın takip edilmesi gerektiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, laboratuvar parametreleri ve radyolojik tutulumları birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Mortalite, Komorbidite, COVID-19 ve Regresyon Analizi, deltalenfosit, deltaCRP, Radyoloji

ABSTRACT

Aim: In this study we conducted on COVID-19 disease, it was aimed to determine the independent risk factors that have an effect on mortality and morbidity and, in parallel, to reduce the morbidity and mortality of COVID-19.

Material – Method: Our study was conducted with 259 PCR-positive patients out of 600 COVID-19 patients who were hospitalized in the Pandemic Internal Medicine Service in Sultangazi Haseki Training and Research Hospital between April 2020-May 2021. Comorbidities status and proportional differences in the laboratory data of the patients at the time of hospitalization, 3rd month and 6th month were examined. The effect of the obtained data on the clinical severity of the patients was investigated. Patients were analyzed in two groups, living and exiting.

Findings: Our study consists of 259 patients, 147 of them male and 112 female. All of these patients were selected from the patient group that was determined as PCR+. In our 3-month review, the mean age of our patients who survived was $56.91 \pm 15.88\%$, while the mean age of our patients who died was $69.88 \pm 11.86\%$. In our 6-month examination, the mean age of our patients who survived was $57.16 \pm 15.8\%$, while the mean age of our patients who died was $69.99 \pm 11.9\%$. When we look at the male gender, the exitus rate was 68% in 3-month mortality ($p = 0.008$), while the exitus rate in 6-month mortality was 67% ($p = 0.01$). It has been observed that having a male gender is more risky on mortality than female gender. The increase in the level of deltaD-dimer, which is one of the coagulation markers, was found to be significant on mortality in both 3-month and 6-month follow-ups (3rd month $p = 0.003$, 6th month $p = 0.001$). PT and aPTT values, which are the other parameters examined in coagulation tests, were not found to be statistically significant on mortality. The increase in WBC value at 3 months and 6 months, and the decrease in basophil and Hb values were not found to be statistically significant on mortality. The decrease in platelet and lymphocyte counts were found to be the most important hemogram markers on mortality ($p < 0.001$). At the same time, it was determined that the increase in monocyte level and decrease in eosinophil level in all follow-ups were effective risk factors on mortality (delta monocytes $p = 0.001$ delta eosinophil $p = 0.002$). In our study, the increase in deltaALP, deltaCRP values and the decrease in deltaalbumin values were

found to be significant in the 3rd and 6th month follow-ups ($p < 0.001$). Deltaproteocalcitonin was determined as $p = 0.047$. In our regression analysis, age, presence of male gender, and presence of CKD were found to be independent risk factors for COVID-19 mortality at the time of hospitalization, at the 3rd and 6th months of follow-up (age $p < 0.001$ OR=1.047, male gender $p = 0.009$ OR=1.797, CKD $p = 0.003$ OR=2.093). Presence of DM, presence of HT and presence of CAD were not found to be significant as independent risk factors. Among laboratory markers, delta Platelets (decrease or remain the same) ($p = 0.010$, OR=1,890), delta Lymphocyte (decrease or remain the same) ($p < 0.001$, OR=2.919), delta ALP (increase) ($p = 0.026$, OR= 1.869), delta albumin (decrease or remain the same) ($p = 0.042$, OR=2.895), delta CRP (increase) ($p = 0.023$, OR =1.875), delta D-dimer (increase) ($p = 0.023$, OR = 1.952) and initial ferritin (500 or more) ($p = 0.001$, OR=2.270) were found to be the most effective risk factors on mortality. In addition, age, male gender, presence of CKD and radiological involvement (moderate-severe) were determined as risk factors on mortality in the 3rd and 6th month follow-ups of the patients.

Result: In our study, it was observed that increasing age, male gender, and having chronic kidney disease were independent predictors of increased mortality risk. It has been determined how important laboratory markers are in the diagnosis and follow-up of COVID-19. Among the laboratory data, especially the decrease in lymphocyte and platelet counts and the increase in CRP, d-dimer, ferritin levels are effective on mortality, for this reason, it was observed that it should be followed closely. In conclusion, patients' age, gender, comorbidities, laboratory parameters and radiological involvement should be evaluated together.

Keywords: COVID-19, Mortality, Comorbidity, COVID-19 and Regression Analysis, deltalympocyte, deltaCRP, Radiology

1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 kısa süre içerisinde hızla ilerleyerek tüm dünya ülkelerini etkilemiş ve 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından COVID-19 pandemisi olarak ilan edilmiştir. SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu bu hastalık milyonlarca kişinin hayatını kaybetmesine sebep olmuştur.

Ülkemizde ilk vakanın görülmesiyle birlikte hastanemiz İç Hastalıkları kliniğinde de çok fazla sayıda COVID-19 hastasının takip ve tedavisi yapılmıştır. Çalışmamızda servisimizde yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarımızın mevcut komorbidite durumları, laboratuvar verileri ve taburculuk durumları incelenmiştir. Hastalarımızın mortalitesini artıran bağımsız risk faktörleri tespit edilerek bu sebeplere karşı önlem alınmasını ve böylece mortalitenin azaltılmasına katkı sağlanması hedeflenmiştir. Ayrıca çalışmamızda laboratuvar verileri incelendiği zaman bazı belirteçlerin hastalığın seyri ile ilgili önemli bilgiler verdiği tespit edilmiş olup bu bilgilerin hasta takipleri sırasında ne kadar önemli olduğu gözlemlenmiştir. Bu veriler sonucunda COVID-19 pnömonisinin sebep olduğu mortalitenin azaltılması amaçlanmıştır.

Ayrıca bu pandemi bizlere salgınla mücadelede teorik bilgilerimiz dışında kalan kısımda da öğrenmemiz gereken birçok konu olduğunu göstermiştir. Hastalık belirtilerinin her geçen gün farklılaşması, klinik seyrin her bir kişide farklılık göstermesi, tedavi yaklaşımlarının süreçle birlikte her geçen gün ilerleyerek değişmesi ayrıca ekonomik ve sosyal anlamda da farklı boyutlarda yaşanan kaygılar pandeminin çok yönlü yönetilmesi ve ele alınması gerektiğini bizlere göstermiştir. Bu sebeple COVID-19 üzerinde yapılan çalışmalara her gün bir yenisi daha eklenmektedir.

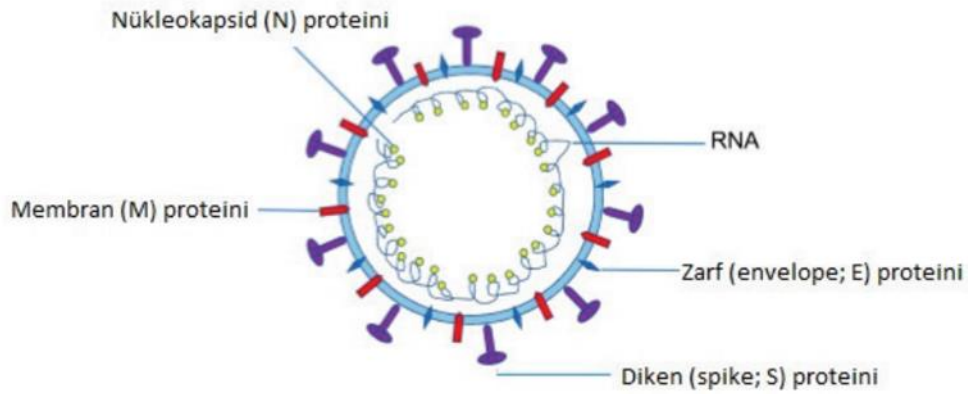
COVID-19 ile mücadele süreci devam ederken mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalıkla ilgili hala bilinmeyen ve araştırılması gereken birçok konu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çoğu çalışmada mortalite ve morbidite üzerinde etkili olan faktörlerin bağımsız risk faktörü olup olmadığı konusunda net sonuçlar elde edilememiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise mortalite ve morbidite üzerinde etkili olan bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığın seyri ve tüm bu sonuçlar ışığında COVID-19 mortalitesinin azaltılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 VE ÖZELLİKLERİ

2.1.1. Yapısı

Koronavirüsler Nidovirales takımının da yer alan Coronaviridae familyasında ki Orthocoronavirinae alt familyasında bulunan tek zincirli, pozitif polariteli, 80-200 nm çapında zarflı RNA virüsleridir (1). Koronavirüsler pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermemekle birlikte genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuksu çıkıntılar taşırlar. Bu çıkıntılar Latince'de "corona" yani "taç" anlamına gelmektedir ve 20 nm uzunluğunda olan bu çıkıntılardan yola çıkılarak bu virüslere Koronavirüs (taçlı virüs) ismi verilmiştir (2).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik gösterimi (3).

Coronaviridae ailesi genetik analiz ve antijenik özelliklerine göre alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olarak dört alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar içerisinde alfa koronavirüs ve beta koronavirüslerin memelilerde enfeksiyona yol açtığı bilinirken gama ve delta koronavirüslerin esas olarak kuşlarda bağırsak ve solunum sistemi hastalıklarına sebep olduğu saptanmıştır (4). Koronavirüsler en büyük genoma sahip olan RNA virüsleridir. Genom büyüklüğü 26-33 kb arasında değişiklik göstermektedir. Genom, helikal yapıda bir nükleokapsid ile kaplıdır ve yapısal, yapısal olmayan proteinlerle birlikte yardımcı proteinleride kodlamaktadır (5). Kodlanan proteinler içerisinde dört tanesi tüm koronavirüslerde bulunan yapısal proteinleri

oluşturmaktadır. Yapısal proteinler Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteindir. Çoğu koronavirüs türü enfeksiyona sebep olabilecek virion oluşturabilmek için bu dört proteinin hepsine birden ihtiyaç duymaktadır (6,7). Yapısal proteinleri S, E, M ve N genleri kodlarken, yapısal olmayan proteinler (3-kimotripsin benzeri proteaz, papain benzeri proteaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz gibi) ORF bölgesi tarafından kodlanır (8).

S proteini reseptöre bağlanma ve membran füzyonu ile virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır. Bunu, viral zarfın üzerinde bulunan taç benzeri çıkıntıları oluşturan glikoprotein yapıdaki sivri uçları ile sağlamaktadır. S proteini S1 ve S2 alt birimlerinden oluşur. Her iki alt birim de nötralizan antikorların salınımına sebep olur. S1 proteini reseptör bağlanma alanı içerir ve temel olarak virüsün konak reseptörünü tanımasından ve bağlanmasından sorumludur. S2 proteini ise membran füzyonunda görev almaktadır (9). Membran füzyonu S proteininin anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve transmembran serin proteaz-2 (TMPRSS2)'ye bağlanması ile gerçekleşir ve bu sebeple bu protein hücre içine girişte etkili olan bazı antivirallerin ana hedef noktası olmaktadır (10).

E proteini ise diğer yapısal proteinler arasında en küçük boyutlu olmakla beraber en gizemli olanıdır. Hidrofobik yapıda bir transmembran proteini olup viral parçaların bir araya getirilmesinde, virüs salınımında ve iyon kanallarının oluşumunda görev alır. Diğer proteinler ile etkileşim içerisinde olup protein aktivasyonu yapar (11).

M proteini virion zarfına şeklini veren ve koronavirüslerde en bol bulunan proteindir. M proteini virionun dışında veya hücre içi olarak endoplazmik retikulumun lümeninde yer alır. Üç adet transmembran bölümü vardır böylelikle virionlara şeklini verir, membran kavsini artırır ve nükleokapsite bağlanır. Ayrıca interferon yolağı aktivasyonu da M proteininin glikolizasyonu sonunda toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile oluşturulur (12).

N proteini ise viral RNA transkripsiyonu ve replikasyonu için gerekli olan çok işlevli bir RNA bağlayıcı proteindir. N proteini viral RNA genomunun paketlenmesi sırasında sarmal ribonükleoproteinlerin oluşturulmasında, replikasyon/transkripsiyonda ve enfekte hücre metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar (13).

2.1.2. Tarihçe

Üst-alt solunum yolu enfeksiyonları insanlarda en sık görülen enfeksiyonların başında gelir. Bu enfeksiyonların az bir kısmını bakteriler oluştururken büyük bir çoğunluğu virüsler tarafından oluşturulmaktadır (14).

Koronavirüsler dünya üzerinde yeni bulaşıcı patojenler değildir. Tanımlanan ilk koronavirüs 1937 yılında tavuklardan izole edilmiştir. İnsan koronavirüsleri ise ilk defa 1960 yılının ortalarında tanımlanmıştır (15). Tyrell ve Bynoe tarafından ilk kez 1960 yılında insan embriyonik trakeal organ kültürlerinde tanımlanmıştır. Bu virüsün (B814) insanlara intranazal yolla uygulandığında insanlarda grip benzeri semptomlar ortaya çıkardığı gözlenmiştir. Daha sonra 1966 yılında Hamre ve Procknow grip semptomları gösteren gönüllülerden doku kültüründe büyütebildikleri bir virüsü izole etmişlerdir. Üretilen bu virüs daha sonra insan koronavirüsü 229E (HCoV-229E) olarak isimlendirilmiştir. Sonrasında 1967 yılında McIntosh ve arkadaşları organ kültürlerinde üretilen ve etere duyarlı (B814 ve HCoV-229E gibi) birkaç virüs daha üretmiştir. Fakat 1960'larda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, toplanan veriler, klinik örnekler daha sonra kaybedilmiştir. Bundan dolayı, 2003 yılında SARS-CoV 'un tanımlanmasına kadar olan süreçte koronavirüs suşları ile ilgili bilgiler kısıtlı olarak kalmıştır (14). 2003 yılında SARS-Cov / SARS-CoV-1 'in sebep olduğu şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS) tanımlanmıştır (16).

2012 yılına geldiğimizde ise şiddetli solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile Suudi Arabistan da ölen bir hastadan yeni bir virüs tespit edilmiştir. Genomik çalışmalar bu virüsün yarasalarda etken olan beta koronavirüslerden köken aldığını ve daha sonra develere adapte olduğunu düşündürmüş olup virüsün develerden insana veya insandan insana bulaşabildiğini bildirmiştir. Bu şiddetli solunum yolu etkeni MERS-CoV olarak isimlendirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü bugüne kadar laboratuvar tanısı doğrulanmış 1791 MERS-CoV olgusu tespit edildiğini ve bunların 640'ının öldüğünü (olgu fatalite hızı %36) bildirmiştir (17).

31 Aralık 2019 yılında ise Çin' in Hubei Bölgesinin başkenti olan Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının ortaya çıkması üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ofisi açıklama yapmıştır. Açıklamada 41 yaşındaki bir erkek

hastanın, 26 Aralık 2019 tarihinde bir haftadır devam eden ateş, göğüste sıkışma, öksürük, ağrı ve halsizlik şikayetleri ile Wuhan Merkez Hastanesine başvurduğunu belirtmiştir. Açıklanan vakanın deniz ürünlerinin satıldığı yerel kapalı bir pazarda çalıştığı bildirilmiştir. İlk önce bu pnömoniye sebep olan patojenin pazarda satılan hayvanlardan kaynaklı olabilecek bir patojen olduğu söylene de sonraları bu patojenin genetik olarak yarasalarda bulunan koronavirüselere benzediği tespit edilmiştir. Fakat Wuhan şehrinde bulunan bu kapalı pazarda yarası bulunmadığından bu düşünceden de vazgeçilmiştir (18). Sonraki süreçte 31 Aralık 2019 ile 3 Ocak 2020 arasında, etyolojisi bilinmeyen ve tespit edilemeyen toplam 44 pnömoni vakası bildirilmiştir. Çinliler 7 Ocak 2020’de yeni bir tür koronavirüs izole ettiklerini bildirmişlerdir ve diğer ülkelerin spesifik tanı kitleri geliştirebilmeleri için 12 Ocak 2020’de yeni koronavirüsün genetik dizisini tüm dünya ile paylaşmışlardır. Çin dışında ilk ülke olarak 13 Ocak 2020 de Tayland ve sırasıyla 15 Ocak 2020 tarihinde Japonya, 20 Ocak 2020’de de Güney Kore Cumhuriyeti kendi ülkelerinde vakalar görüldüğünü bildirmişlerdir. Ülkemizde ise ilk vaka 10 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir (19,20).

Yeni izole edilen bu koronavirüsün S proteininin SARS-CoV da olduğu gibi insan hücrelerinde ACE-2 reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. İlk başta DSÖ tarafından 2019-nCoV olarak adlandırılan bu hastalığın adı 11 Şubat 2020’de COVID-19 olarak değiştirilmiştir. Hastalık bu isimlendirmeyi koronavirüsten ‘CO’ ve ‘Vi’ şeklinde ve İngilizce de ‘disease’ sözcüğünden aldığı ‘d’ harfi ile birleştirilip vakaların ilk çıktığı yıl olan 2019 ile tamamlanıp COVID-19 şeklinde adlandırılmaya başlanmıştır. Virüs ise SARS-CoV2 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 DSÖ tarafından Pandemi olarak ilan edilmiştir ve ilk vakaların yayınlanmasından yaklaşık 4 ay sonra 5000’ den fazla ölüm olduğu bildirilmiştir (21).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 30 Ocak’ta COVID-19 salgınını “Uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak sınıflandırmıştır. Çin’de ilk vakaların ortaya çıkmasından sonra Çin dışındaki 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün hızla yayılması ve şiddeti nedeniyle 11 Mart’ta küresel salgın (pandemi) olarak ilan edilmiştir. COVID-19 ile ilgili çalışmalar ülkemizde 10 Ocak’ta başlamış

ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısını gerçekleştirmiştir. 11 Mart 2020 tarihinde ise Avrupa ülkeleri ve İran gibi komşu olduğumuz ülkelerden sonra ilk COVID-19 vakası ülkemizde bildirilmiştir (2).

Bununla birlikte ilerleyen süreçte birçok varyant tespit edilmiştir. Alfa varyantı Aralık 2020'de Birleşik Krallık'ta, beta varyantı Aralık 2020'de Güney Afrika'da, gama varyantı Ocak 2021'de Brezilya'da, delta varyantı Aralık 2020'de Hindistan'da, Omicron varyantı ise Kasım 2021 'de Güney Afrika'da tespit edilerek bildirilmiştir (22).

İlk vakaların ortaya çıkmasından bu yana tüm dünya genelinde 400 milyondan fazla kişinin enfekte olduğu bildirilmiş olup yaklaşık 5 milyondan fazla kişinin hayatını kaybettiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte COVID-19 pandemisinde vaka ve ölüm sayıları artarak devam etmektedir.

2.1.4. Kaynak ve Bulaş Yolları

COVID-19 salgınının bulaş yolu net açıklanamamakla birlikte hayvanlar üzerinde yapılan genetik analizler yarasalarda bulunan bu virüsün, mutasyona uğrayıp hayvanlara konak olarak yerleşmiş olduğu düşünülmektedir (23).

Hastalığın esas olarak damlacık yoluyla ve insandan insana bulaş (yaklaşık iki metreden yakın uzaklıkta) şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşıрма şeklinde ortaya saçıkları damlacıklara diğer bireylerin elleri ile temas etmesi ve ellerinin ağız, burun veya göz mukozasına teması ile bulaştığı bildirilmiştir (2,24).

Ayrıca SARS-CoV2 virüsünün aerosollerde en az 3 saat asılı kaldığı tespit edilmiştir (25). Virüsün gayta, kan, oküler sekresyonlar gibi solunum dışı örneklerde de tespit edilmesinin yanı sıra bu bölgelerin bulaşma üzerinde ki rolü tam olarak belirtilmemiştir (26).

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte bulaştırıcılığın semptomlar ortaya çıkmadan 1-2 gün önce başlayıp semptomlar kayboluncaya kadar devam ettiği düşünülmektedir (2).

Çin’de yapılan bir çalışmada ortalama inkübasyon süresinin 5-6 gün olduğu bazı vakalarda ise 14 güne kadar uzayabileceği sonucuna varılmıştır (27). Koronavirüsler dış ortama çok dayanıklı olmayan virüsler olmakla beraber yapılmış olan bir çalışmada, dokuz güne kadar metal, cam ve plastik yüzeylerde canlı kalabildiği belirtilmiştir (28). Yapılan başka bir çalışmada ise virüsün bakır üzerinde 4 saat, tahtada 6 saat, cam üzerinde ve kartonda 1 güne kadar canlı kalabildiği, plastik ve paslanmaz çelik üzerinde 2-3 güne kadar canlı kalabildiği, maskede ise bu sürenin 3-4 gün kadar olabileceği gözlenmiştir (29,30).

2.1.5. Patofizyoloji

Koronavirüsün sebep olduğu şiddetli akut solunum sendromu (SARS) patogenezinde yüksek plazma inflamatuvar sitokinler (interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), tümör nekroz faktörü (TNF-a), interferon (INF) ve kemokinlerin rol oynadığı bir sitokin fırtınası yer almaktadır (31).

Virüs yüzeyinde taşıdığı S proteinlerinin hücresel ACE2 reseptörüne bağlanması ve membran serin proteaz (TMPRSS2) tarafından S proteininin hazırlanması ile hücresel girişini yapmaktadır (10). Aynı zamanda SARS-CoV-2 gastrointestinal ve alveoler hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık sistemlerini aktive etmektedir. Bunun sonucunda IL-6 dahil çok sayıda sitokin salınmasına sebep olmaktadır (32). Aktive olmuş B lenfositlerden antikor salınımı IL-6 ile uyarılmaktadır. IL-6’nın sitotoksik T hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve diferansiyasyon sağlayıcı etkileri saptanmıştır. Aynı zamanda hepatik akut faz proteinlerinin salınımına, plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin yapımının uyarılmasına, megakaryositleri etkileyerek trombosit oluşumuna, vasküler endotelial büyüme faktörünü artırarak anjiogeneze, mezenşial hücre proliferasyonuna ve kardiyomiyopatiye neden olmaktadır. DIC patofizyolojisinde de yer alan kompleman ve koagüasyon sistemini aktive ettiği bilinen IL-6 bütün bu özellikleri sebebi ile sitokin fırtınasının kilit molekülü olmaktadır (1).

TNF-a ise ateş, halsizlik, kapiller permeabilite artışı, kardiyomiyopati, akciğer hasarı ve akut faz proteinlerinin üretilmesinde görev almaktadır (33).

Sitokin fırtınasında temel rol alan diğer bir molekül olan IL-1 ise ateş, hiperferritinemi, vazodilatasyon ve hemotopoezin baskılanmasında görev almaktadır. Bununla birlikte akut faz proteinleri, adezyon molekülleri ve kemokinlerin salınımına sebep olmaktadır. Kemokinler lökositler ve diğer hücre tipleri tarafından üretilmiş olan kemotaktik sitokinler olup enfeksiyon bölgelerine lökositleri yönlendiren ve lenfosit göçünde rol oynadığı bilinen geniş bir molekül ailesidir. IL-5, IL-8, IL-10 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) de sitokin fırtınasında yükselerek patolojik yanıtın ortaya çıkmasında görev almaktadır (1).

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre dolaşımdaki yüksek sitokin düzeyi, lenfopeni, tromboz ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile gözlenen sitokin fırtınasının mortalitenin ana sebeplerinden biri olduğu düşünülmektedir (34).

2.1.6. Klinik Bulgular

SARS-CoV-2 dokularda ACE2 reseptörüne bağlanarak hücre içerisine geçer ve böylece viral replikasyon başlamış olur. ACE2 reseptörü en sık böbrekler, kalp, akciğerin alveoler epitel hücrelerinde bulunmakla beraber birçok organda yer almaktadır. COVID-19 multisistemik bir hastalık olmakla birlikte enfekte olan organa ve burada oluşan immün yanıtın şiddetine göre asemptomatik bir klinikten Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS), Multi Organ Yetmeziliği (MODS) gibi şiddetli ve mortal bir hastalık tablosuna kadar geniş spektrumlu hastalıklara yol açmaktadır (35).

COVID-19 ile ilgili en sık tespit edilen semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı gibi solunum sistemi semptomları olmuştur. COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık gözlenen klinik semptomlar sırasıyla ateş, yorgunluk, kuru öksürük, anoreksiya, myalji, nefes darlığı, balgam ve baş ağrısı olmuştur. Yine ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem semptomları da sıklıkla rapor edilmiştir (36).

Hastaların klinik bulgularla birlikte tanı, takip, tedavi yanıtı ve prognozun değerlendirilmesinde laboratuvar bulgularının da önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. En sık görülen laboratuvar bulguları lenfopeni, artmış karaciğer fonksiyon testleri, yüksek LDH, artmış ferritin, prokalsitonin, CRP ve artmış D-dimer değerleri olarak tespit edilmiştir. COVID-19 hastalarında görülen yaygın akciğer hasarının nedeni

olarak viral yük, monositlerin artışı, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu, sitokin ve kemokin artışı gösterilmekle birlikte periferik T hücrelerinde olan azalmada hasarın nedeni olarak tespit edilmiştir (37).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından semptomatik hastalar için hastalığın şiddeti hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

1.Hafif Hastalık Tablosu: Bu grup viral pnömoni veya hipoksi kanıtı olmadan vaka tanımını karşılayan semptomatik hastalar olarak tanımlanmıştır.

2.Orta Hastalık Tablosu: Bu grup pnömoni belirtileri olan (ateş, öksürük, dispne, hızlı solunum) fakat oda havasında $Spo_2 \geq 90$ saptanan hastalar olarak tanımlanmıştır.

3.Şiddetli Hastalık Tablosu: Bu grup pnömoni belirtilerine (ateş, öksürük, dispne, hızlı solunum) sahip olmakla birlikte solunum hızı > 30 nefes/dakika, şiddetli solunum sıkıntısı olan veya oda havasında $Spo_2 < 90$ olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

4.Kritik Hastalık Tablosu: ARDS, sepsis veya septik şok tablosunda olan hastalar olarak tanımlanmıştır (38).

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından doğrulanmış COVID-19 tanıli hastalardan oluşan yaklaşık 45 bin kişilik bir çalışmada olguların %81 'inde hafif hastalık (pnömoni yok veya hafif pnömoni), %14 ünde şiddetli hastalık (%50'den fazla akciğer tutulumu ve oda havasında $SpO_2 \leq 93$), %5'inde kritik hastalık (ARDS, organ disfonksiyonu ile giden solunum yetmezliği) geliştiği ve ayrıca kritik hastalarda ki mortalite oranının %2,3 olduğu bildirilmiştir (39).

Son olarak tüm insanlığı etkileyerek bulaşıcı bir enfeksiyona sebep olan SARS-CoV-2 virüsü ve oluşturduğu COVID-19 hastalığı hakkında klinik ve laboratuvar gözlemlerimiz her geçen gün biraz daha artmaktadır. Salgının başında sadece solunum sistemi ve akciğerleri etkilediği düşünülen bu virüsün aslında tüm vücuda yayılarak yaygın inflamasyona sebep olduğu artık bilinmektedir. Sistemik tutulumu nedeniyle solunum sistemine ait semptomlar dışında pek çok sistemi bozduğu ve bunu yansıtan birçok yeni semptoma neden olduğu bilgilerimiz arasına eklenmiştir. Bütün bu klinik bulgu ve laboratuvar özelliklerine ait bilğimiz ve farkındalığımızın artması erken tanı ve enfeksiyon kontrolünde ki başlıca belirleyici unsurlar olmuştur (40).

2.1.7. Tanı

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI COVID-19 REHBER’inde olası vaka ve kesin vaka tanımlamaları şu şekilde yapılmıştır.

1. Olası Vaka

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

B: Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden veya

C: Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), ve hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması

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

D: Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması şeklinde tanımlanmıştır.

2. Kesin Vaka

Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular olarak tanımlanmıştır (2).

COVID-19 hastalığında tanı koyabilmek için klinik, moleküler, radyolojik ve laboratuvar bulgularından yararlanılmaktadır. Tanı için en çok tercih edilen yöntem RT-PCR testidir. Bu testin negatif çıkması tanıyı ekarte ettirmemekle birlikte pozitif çıkması kesin tanı konulmasını sağlamaktadır. RT-PCR testinin negatif saptandığı fakat yüksek klinik şüphe içeren vakalarda bilgisayarlı tomografiden (BT) yararlanılmaktadır. Diğer laboratuvar testleri de tanıya yardımcı olmaktadır (41-43).

2.1.7.1. Moleküler Testler

a) Viral Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)

Solunum sistemi örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sının gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gösterilmesi COVID-19 enfeksiyonun gösterilmesinde ve doğrulanmasında altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Bu test ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilen laboratuvarlarda ücretsiz olarak yapılmaktadır. Nazofarenks ve orofarenks mukozasından alınan sürüntü örnekleri ile çalışılmakta olan bu testte kullanılan kit RdRp (RNA bağımlı RNA polimeraz) genini hedef almaktadır. Bu kitin duyarlılığı %99,4, özgüllüğü %99 ve tespit edilen eşik değeri 5,6 genom / reaksiyon olarak bildirilmiştir. Klinik şüpheli olgular için 24-48 saat arayla yeni örnek alınması ve ciddi bulguları olan hastalar için gerekirse tanı amaçlı alt solunum yolu örneklerinin tercih edilmesi gerektiği tespit edilmiştir. Şüpheli olgular için bir veya daha fazla negatif sonuç saptanırsa RT-PCR testi tanı dışlama ölçütü olarak kullanılmamalıdır. Bu tarz hastalarda temas öyküsü, klinik bulgular, tipik radyolojik bulgular ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (40).

b) Serolojik Testler

COVID-19 enfeksiyonunda IgM ve IgG antikor yanıtlarının ortaya çıkma süreleri arasında çok kısa bir süre olduğu ve asemptomatik-hafif şiddetli hastalarda geç dönemde – düşük titrede antikor yanıtının ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu sebepten dolayı antikor testleri COVID-19 enfeksiyonunun akut döneminde tanı yöntemi olarak kullanılamamaktadır. COVID-19 enfeksiyonu sırasında üretilen antikorlar (IgM-IgG) için hızlı testler geliştirilmiştir fakat bu testler tanı koydurmaktan ziyade PCR testinin hassasiyetini tespit etmek, pandeminin gerçek kapsamını

belirlemek ve vaka ölüm oranı da dahil olmak üzere istatistiklerin hesaplanmasında yardımcı olmak için geriye dönük kullanılabilir. Serolojik testler COVID-19 enfeksiyonunun tanısı doğrulamak amaçlı geç dönemde kullanılabilirler (44,45).

c) Yeni Nesil Sekanslama ve Metagenomik Gibi Derin Sekanslama Moleküler Yöntemleri

Rutin olarak kullanılmamakla birlikte SARS-CoV-2 popülasyonu için genetik varyasyonları saptamak / izlemek, coğrafi bölgelere göre farklılıkları ortaya çıkararak ülke bazlı tanı / tedavi stratejilerinin oluşturulması, kümelenme görülen toplumlarda kaynağın belirlenmesi ve tüm dünyada salgınla daha etkili bir mücadele için genom düzeyinde ki bu analizler moleküler yöntemler içerisinde çok önemli bir yerde bulunmaktadır (46).

d) Hızlı Antijen Testleri

Pandeminin ilk dönemlerinde geliştirilen ve kullanılan antikor tespit eden hızlı tanı testleri DSÖ tarafından önerilmemekle birlikte hastalık süreyansı ve epidemiyolojik araştırmalarda antikor testlerinin yararlılığını belirlemek için çalışmaların sürdürülmesini teşvik etmektedir. Testlerin çoğunda, sonuçların değerlendirilebilmesi için bir kontrol bandı bulunur ve sonuçlar görsel olarak değerlendirilerek dakikalar içinde kalitatif olarak sonuç saptanmaktadır (47,48).

2.1.7.2. Laboratuvar Bulguları

Albumin: Negatif akut faz reaktanı olan albuminin düşük saptanmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Aminotransferazlar: Virüsün karaciğer ve safra kanalı endotel hücrelerini enfekte ettiği ve bu şekilde inflamatuvar hasara yol açtığı düşünülmektedir.

Böbrek fonksiyon testleri: COVID-19 böbrek hücrelerinde hasara neden olabilmektedir. Hastane de yatış süreci boyunca hastalarda kreatinin yüksekliği görülmekle birlikte hematüri ve proteinüri de saptanmıştır.

Laktat Dehidrogenaz (LDH): Kanseri ve enfeksiyonların prognozunu belirlemede kullanılan testlerden biri olan LDH'nin şiddetli COVID-19 hastalarında akciğer hasarının ve doku harabiyetinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

C-reaktif Protein (CRP): Karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı olan CRP COVID-19 hastalarının büyük bir kısmında yüksek tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar CRP yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda CRP'nin sepsis ve mortalitenin erken dönem belirteci olabileceği de düşünülmektedir.

Sitokinler: Şiddetli ve Kritik COVID-19 pnömonisi olarak takip edilen hastalarda yüksek sitokin düzeylerinin sitokin fırtınasına sebep olup bu şekilde hastalığın patogenezinin açıklanmasında rolü olduğu gözlenmektedir. Özellikle IL-6 sitokin fırtınası sendromuna hiperinflamasyon ile sebep olabilmektedir. IL-6 dışında IL-2, IL-10 ve IFN düzeylerinde arttığı saptanmıştır.

Ferritin: Vücudumuzda depo demir olarak görev yapan ferritin COVID -19 da makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonundan dolayı artış göstermektedir.

Prokalsitonin: Artışı daha çok sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığını düşündürmektedir.

Tam Kan Sayımı: Yapılan araştırmalar sonucunda COVID-19 hastalarında hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır. Erken evrede lökosit sayısı normal veya düşük saptanırken hastalığın şiddetine bağlı olarak lökosit sayısında artış tespit edilmiştir. Hastaların çoğunda nötrofil sayısında artış olmakla beraber lenfosit, monosit ve eozinofiller de azalma olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda şiddetli vakalarda CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinde azalma tespit edilmiştir. Lenfosit sayısında ki bu azalmanın hastalığın prognozu ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Trombosit sayısında ki azalmada hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gözlenmektedir.

Koagülasyon testleri: Hastalarda bakılan koagülasyon testlerinde protrombin zamanı ve d-dimer düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. Aynı zamanda bu hasta grubunda ortaya çıkan önemli bir komplikasyon olan dissemine intravasküler koagülopati (DIC) gelişiminin takibi açısından da koagülasyon testlerinin önemli bir yeri bulunmaktadır (49,1)

2.1.7.3. Görüntüleme Yöntemleri

COVID-19 hastalarının tanı almasında ve takibinde görüntülemenin çok önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Görüntüleme yöntemleri içerisinde en sık kullanılan yöntemler direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT) olmuştur. COVID-19 tanısında direkt grafinin duyarlılığı %33-69 arasında değişmekte olup özellikle erken dönemde ve hafif hastalıkta duyarlılığın azaldığı saptanmıştır (50).

Semptomların başlanmasından sonra ki 10-12. günler grafideki bulguların en belirgin saptandığı zaman aralığı olarak tespit edilmiştir. Çoğunlukla iki tarafıda tutan, periferik ve alt zon ağırlıklı konsolide alanlar ve buzlu cam alanları izlenmiştir (51). Direkt grafilerin düşük radyasyon içermesi gebelerde ve çocuklarda tercih sebebi olmasını sağlamıştır (52). Ayrıca portable çekim özelliği sayesinde enfekte hastaların BT ünitesine taşınması ve görüntüleme sırasında oluşabilecek bulaştırmacılığın önüne geçilebilmesi de direkt grafilerin kullanımı için avantaj oluşturmuştur. Hastalığın progresyonu ve komplikasyon takibinde de sıklıkla portable grafilerin tercih edildiği saptanmıştır (53).

Bilgisayarlı tomografi (BT)'nin duyarlılığı %60-98 iken özgüllüğü %25-53 arasında saptanmıştır (54-57). COVID-19 hastalığının %87,5 her iki akciğeri etkilediği belirlenmiştir. Periferik akciğer parankimini %76 etkilerken, akciğerin posterior bölümlerini de %80 etkilediği tespit edilmiştir. Bu tutulumların çoğunlukla yamalı ve multifokal bir dağılım gösterdiği de yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (58). Akciğerin alt zonlarının %54,5 ile en sık tutulum gösteren yer olduğu en az tulumun ise sağ orta lob olduğu bildirilmiştir (59).

BT bulguları hastalarda semptomların başladığı ilk iki günde çoğunlukla saptanamamaktadır (60). Bu sebepten dolayı erken dönemde BT bulgusunun olmaması hastalığı ekarte ettirmemelidir. Hastada semptomların ortaya çıktığı ilk 4 gün erken evre olarak tanımlanmaktadır ve bu evrede esas olarak alt loblarda, tek veya iki taraflı subplevral buzlu cam opasiteleri saptanmıştır. Progresif evre olarak adlandırılan 5-8.günlerde ise lezyonlar hızla ilerleyerek bilateral ve multilober dağılım gösteren diffüz buzlu cam opasiteleri saptanmış ve konsolidasyonlar tespit edilmiştir. Hastalığın pik evresi olarak nitelendirelen 9-13.günlerde ise lezyon artışı yavaşlamakla birlikte konsolide alanların belirgin hale geldiği saptanmıştır. Son olarak

absorbsiyon evresi 2.haftadan sonra başlar, bu evrede konsolidasyonların aşamalı olarak gerilediği ve bu lezyonların yerini rezidü buzlu cam opasiteleri / fibrozisin aldığı gözlenmiştir (61).

2.1.8. Tedavi

COVID-19 salgınının ortaya çıkmasıyla hastalığa karşı etkili tedavilerin, aşılarda geliştirilmesi için çalışmalar da tüm hızıyla başlamıştır ve virüsün yapısının, patogenezinin zaman içerisinde daha iyi anlaşılması ile çok sayıda ilaç üzerinde çalışmalarda gün geçtikçe artarak devam etmektedir. Günümüz de virüs replikasyonunun farklı evrelerine etkili antiviral ilaçlar kullanılmakla birlikte bağışıklık sistemine etki eden ve hastalık seyrinde görülebilecek komplikasyonları engellemeye yönelik çok sayıda yeni ajan üzerinde de çalışmalar devam etmektedir (62).

2.1.8.1. Klorokin – Hidroksiklorokin

Klorokin – Hidroksiklorokininin hücrelerin endozom/ fagozomlarında birikip pH'ı yükselterek immün aktivasyonda rolü olan belli hücresel fonksiyonları ve moleküler yolları kısmen inhibe edebildikleri saptanmıştır (63). Fakat yapılan çalışmalar sonucunda klorokin-hidroksiklorokininin hedefinde olan viral aktivasyon yolağının solunum yolu hücrelerinde çalışmadığı ve bu sebeple COVID-19 hastalığının tedavisinde veya önlenmesinde etkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (64).

2.1.8.2. Favipiravir

Favipiravir birçok RNA virüsüne karşı RNA polimeraz enzimini güçlü şekilde inhibe ederek etki gösteren bir antiviral ajandır. Viral genlerin transkripsiyonunu ve replikasyonunu durdurarak viral RNA sentezini inhibe eder. Bu özelliği sayesinde influenza virüsleri, arenavirüsler, bunyavirüsler, filovirüsler ve batı nil virüslerinin de aralarında olduğu birçok RNA virüsüne karşı etkinlik göstermektedir (62).

Favipiravirin farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar bu ilacın kararlı düzeye çıkabilmesi için 1-2 güne ihtiyacı olduğu ve antiviral etkisinin de kararlı düzeye ulaştıktan sonra belirgin bir hale geldiğini belirtmektedir. Bu sebeple klinik pratikte yükleme dozu uygulanması gerekliliği bildirilmektedir. Favipiravirin kullanımı 5-14 gün aralığında değişim göstermektedir. Hayvanlarda teratojen olması nedeniyle

gebeler de ve emziren kadınlarda kullanılmamaktadır. Erkeklerde de tedavi bitiminden sonraki 7 gün kontrasepsiyon önerilmektedir. Çocuklarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir (65).

Hastalarda favipiravir ile ilgili en sık gözlenen yan etki ishal ve karaciğer enzim yüksekliği olmakla birlikte hiperürisemi ve nütropeni yaptığı da saptanmıştır (66). Ülkemizde de COVID-19 tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmış olan favipiravirin etkinliğinin net olarak kanıtı bulunmamaktadır ve hala bu konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir.

2.1.8.3. Remdesivir

Remdesivirin ilk defa 2017 yılında Ebola virüsüne karşı geliştirilmiş bir nükleozid analogu olarak bilinmektedir (67). Remdesivir de favipiravir gibi ön ilaçtır ve hücre içine girdikten sonra aktif hale dönüşerek etkisini göstermektedir. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek viral RNA sentezini durdurmaktadır. Remdesivirin karaciğerden ilk geçişte inaktivasyonu yüksek olmasından dolayı oral kullanımı yoktur. Intravenöz yoldan kullanılmaktadır. Bu ilacın tedaviye alternatif oluşturabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (68).

2.1.8.4. Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir / Ritonavir (LPV/r) çok uzun süredir HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Ayrıca SARS ve MERS'e karşı in vitro etkinliğinin gösterilmiş olması ve SARS salgını sırasında interferonla kombine kullanımının faydalı olabileceği tespit edildiğinden COVID-19 hastalarında da denenen ilk ilaçlardan biri olmuştur (69). Çok sayıda yapılan çalışması olmasına rağmen bu çalışmalarda az sayıda olgu bulunması ve ayrıca eş zamanlı hastaların başka tedaviler kullanıyor olması çıkan sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bütün bu verilerden yola çıkarak LPV/r 'nin ülkemizde sadece ağır hastalık geçiren gebe COVID-19 vakalarında kullanılması önerilmiştir (2).

2.1.8.5. Ribavirin

Bir nükleozid analogu olan Ribavirin antiviral ajanlar sınıfında geniş spektruma sahiptir. Birden farklı mekanizma ile (letal mutasyonları indüklemeye, nükleotid sentezinin inhibisyonu gibi) etkisini göstermekte olduğu bildirilmiştir.

SARS-CoV-2'ye olan etkisinin de viral RNA sentezini inhibe etmek yoluyla gerçekleştirildiği gözlenmektedir (70). Ribavirinin iyi bilinen yan etkilerinde birkaçı hemolitik anemi, hipokalsemi ve hipermağnezemidir. Ayrıca Ribavirin'in otoimmün hepatit, hemoglobinopatiler, böbrek yetmezliği ve gebelikte kontrendike olduğu bilinmektedir. Ribavirinin etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmalar net olarak sonuçlanmadığı sürece COVID-19'da kullanılması uygun görülmemektedir (71).

2.1.8.6. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, vücudumuzda adrenal korteksten doğal olarak üretilen hormonlardır. Vücudumuz da inflamatuvar düzenleme, stres ve immünolojik yanıt, protein ve karbonhidrat metabolizması gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alırlar (72).

Steroidler romatolojik, otoimmün, inflamatuvar ve kronik akciğer hastalıkları da dahil olmak üzere çok fazla sayıda hastalıkta kullanılan anti-inflamatuvar ilaçlar olarakta hayatımızda yer almaktadırlar (73).

COVID-19 rehberimizle birlikte birçok rehber oksijen ihtiyacı olan veya solunum desteği alan hastaların tedavisinde deksametazonun kullanımını önermektedir. Deksametazon 6 mg olarak yaklaşık 10 gün boyunca veya hasta taburcu olana kadar kullanımının uygun olacağı belirtilmiştir (74). COVID-19 rehberimizde düşük doz deksametazon tedavisi önerilmektedir. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda hiperglisemi, hipertansiyon, enfeksiyon riskinde artış gibi birçok yan etki olabileceği ve yan etki açısından hastaların yakın takip edilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır. Ayrıca 24 saat içerisinde oksijen ihtiyacı artan, akut faz belirteçleri yükselen hastalarda yarar-zarar oranı gözetilerek yüksek doz steroid (≥ 250 mg/ gün metilprednizolon) uygulanabileceği bildirilmektedir (2).

2.1.8.7. IL-6 Reseptör Antagonistleri

IL-6 sitokin ailesinin önemli bir üyesi olmakla birlikte inflamasyonda etkin rol almaktadır. Romatoid artrit ve sitokin salınım sendromunun tedavisinde rol aldığı bilinen Tocilizumab rekombinant IL-6 antikordur ve COVID-19 tedavisinde de kullanımı bildirilmiştir. Fakat tocilizumab tedavisinin COVID-19 da faydalı olduğunu söyleyebilmek için çok daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (75,76).

2.1.8.8. Anakinra

IL-1a reseptör blokeri olan Anakinra, romatoid artrit, periyodik ateş sendromları ve otoinflamatuar diğer hastalıklarda kullanılmaktadır. Makrofaj aktivasyon sendromunda uygulamasının olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Fakat çalışmaların genelinde anakinra için net bir sonuç bildirilmemiştir (77).

2.1.8.9. Antikoagülan Tedavi

Virüsün COVID-19 hastalarında ACE2 reseptörlerine bağlanması ile endotel hasarı, kompleman aktivasyonu, mikrotrombotik yolak aktivasyonu gibi çeşitli tromboembolik olaylara yol açtığı bilinmektedir. Böylece COVID-19 hastaları hiperkoagülabilité açısından yüksek riskli sayılmalıdır ve hastaların kontrendikasyonu olmadığı sürece antikoagülasyon tedavisi almasının yararlı olduğu düşünülmektedir (2). Yapılan çalışmalar, COVID-19 varlığında klasik risk faktörlerinin yanı sıra, endotel tutulumunun da etkisiyle mikrovasküler trombozların ön planda olduğunu vurgulamaktadır. Bu durumun solunum yetmezliği ve hatta çoklu organ yetmezliklerine sebep olabileceği de düşünülmektedir (78). Bu nedenle mevcut kılavuzlarda COVID-19 tanısıyla takip edilmekte olan hastalara unfraksiyone heparin ya da düşük moleküler ağırlıklı heparin ile profilaksi başlanması, yüksek riskli hastalarda ve tromboz saptanan hastalarda tedavi dozuna çıkılması gerektiği bildirilmektedir (2).

2.1.8.10. IVIG Tedavisi

COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalarda IVIG tedavisinin (SARS ve MERS tedavisi sırasında da kullanılan) bir grup hastada yararlı olduğu gözlenmiştir (79).

2.1.8.11. Konvelesan Plazma Transfüzyonu

Konvelesan plazma aslında pasif antikorların kullanıldığı bir immun tedavi yöntemi olmakla beraber enfeksiyonu geçirmiş bireylerden enfeksiyon tamamen düzeldikten ve antikor geliştikten sonra elde edilen kan ürününe konvelesan plazma adı verilmektedir. Konvelesan plazma tedavisi ise belirli bir antijene karşı plazmada oluşan antikorların bu hastalığa duyarlı kişilere profilaksi ya da hasta kişilere tedavi amacıyla verilmesi işlemidir (80). Konvelesan plazma transfüzyonu daha önce SARS, MERS, Ebola, H1N1, influenza pandemisinde de uygulanmıştır. Yapılan çalışmalar

erken uygulandığı takdirde bu tedavinin mortaliteyi azalttığını göstermekle beraber sonuçlar net değildir (81). Konvelesan plazma transfüzyonunun yararı ile ilgili günümüzde de çalışmalar devam etmektedir.

2.1.8.12. Molnupravir

Son günlerde kendisinden sıkça bahsettiren Molnupravir RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan oral, geniş spektrumlu bir antiviraldir (82). Yapılan birçok çalışmada molnupravir tedavisinin virüs replikasyonunu azalttığı ve bulaşı engelleyebileceği gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarında molnupravirin nazofaringeal sürüntülerde SARS-CoV-2 virüsünün temizlenmesine kadar geçen süreyi azalttığı ve semptomatik enfekte yetişkinlerde güvenli kullanılabileceği bildirilmiştir (83-85).

Son yayınlanan COVID-19 rehberimizde de Molnupiravirin; tanısı PCR ile doğrulanmış olan , hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli gruplarda (≥ 65 yaş olanlar , primer immün yetmezlikler , son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları, son 6 ayda radyoterapi almış , solid organ nakli yapılmış k , kemik iliği nakli yapılmış , son 1 yıl içerisinde ritüksimab tedavisi alan ve hala tedavisi devam eden kişiler) aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmiştir (2).

2.1.9. COVID-19 ve Komplikasyonlar

SARS-CoV-2 virüsünün patofizyolojisi aydınlatıldıkça virüsün yaptığı COVID-19 hastalığının sadece bir solunum sistemi hastalığı olmadığı görülmüştür. Bu sebeple birçok sistemde komplikasyonları tespit edilmiştir.

2.1.9.1. Solunum Sistemi Komplikasyonları

SARS-COV-2'nin vücuda temel giriş yolu üst ve alt solunum yollarıdır. COVID-19'un uzun dönem komplikasyonları henüz tam bilinmese bile SARS-Cov ve MERS-Cov gibi koronavirüslerin enfeksiyonlarından yola çıkarak komplikasyonların çoğunun solunum sistemi komplikasyonları olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ağır COVID-19 hastalığı geçiren vakalarda; sitokin fırtınası sonrası meydana gelen süreçte akciğerde fibrozis gelişebilme riski de mevcuttur (86). Radyolojik açıdan bakıldığında da ayaktan tedavi edilen, pnömoniye hafif geçiren olgularda ortalama 6 ay; hastaneye yatan ancak serviste takip edilen, orta ağırlıkta olgularda 12 ay içinde radyolojik tam

iyileşme olduğu öngörülmektedir. Bu süreçte mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan şiddetli olgularda restriktif akciğer hastalığı, azalmış diffüzyon kapasitesi ve BT de fibrozis beklenen bir sonuç olmaktadır (87).

2.1.9.2. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

COVID-19 hastalığı kardiyak açıdan sadece hafif yükselmiş biyobelirteçlerden ani kardiyojenik şok- ani kardiyak ölüme kadar geniş bir komplikasyon çeşitliliğine sahiptir. Tromboembolik olaylar, atriyal ve ventriküler aritmiler, kardiyomyopati, myokardit kardiyovasküler komplikasyonlar içerisinde yer almaktadır (88-92).

Oluşan kardiyak hasarın SARS-Cov-2'nin miyokart ve vasküler endotel hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörüne bağlanması ve bu sayede hücrelerde doğrudan sitotoksik etki oluşturmaya bağlı olduğu görülmektedir. Aynı zamanda inflamasyona sekonder oluşan sitokin salınımına bağlı sitokin fırtınası da pıhtılaşma eğilimini artırmaktadır. Perisitlerin ve vasküler endotelin viral invazyonu da inflamasyonu- mikrovasküler disfonksiyonu artırıcı yönde etki göstermektedir. Bütün bu faktörler miyokard infarktüsü, aritmi, hipertansiyon, arteriyal-venöz tromboembolizm, intrakardiyak tromboz, mikrovasküler trombüs, pulmoner emboli, serebral ven trombozu gibi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır (93).

COVID-19 hastalarının takibi sırasında kardiyak açıdan birçok klinik bulgu saptanmıştır. Göğüs ağrısı, taşikardi, yüksek troponin seviyeleri, ekokardiyografide saptanan bölgesel duvar hareket anormallikleri, elektrokardiyografide saptanan ST segment depresyonu veya elevasyonu bunlardan bazılarıdır. Ayrıca COVID-19 hastalarında en sık atriyal fibrilasyon olmak üzere aritmilerde sık görülen kardiyak komplikasyonları oluşturmaktadır (94).

2.1.9.3. Nörolojik Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında sık görülen bir diğer komplikasyonda nörolojik komplikasyonlardır. Virüsün doğrudan etkileri olabileceği gibi oluşan inflamasyona bağlı olarak nörolojik komplikasyonların görüldüğü düşünülmektedir (95). Baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişikliği, koku ve tat bozukluğu, inme, nöbet sıklıkla görülen semptomları oluşturmaktadır (96). Koku kaybı çoğu hastada ortaya çıkmakla

birlikte bunun inflamasyonun olfaktör sinir üzerine olan etkisi veya virüsün direk aksonal hasara yol açması sebebi olduğu düşünülmektedir (97).

Sonuç olarak COVID-19 hastalığı sürecinde inme, hiposmi, epilepsi, multipl skleroz, baş ağrısı, ensefalit, Guillain Barre Sendromu gibi farklı nörolojik komplikasyonlar saptanmıştır ve akut hastalık düzeldikten sonra dahi nörolojik bulguların kalıcı olma olasılığı olduğu düşünülmektedir (98).

2.1.9.4. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

COVID-19 hastalığının esasen damlacık yolu ile bulaştığının bilinmesinin yanı sıra artan kanıtlar, yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarının dışkı örneklerinde de SARS-CoV-2 RNA'sının tespit edildiğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda konak resptörü ACE-2 sadece solunum hücrelerinde değil mide, duodonal ve rektal epitelin glandüler hücrelerini içeren gastrointestinal sistemde de yüksek oranda bulunmaktadır. Bundan yola çıkarak SARS-CoV-2'nin sindirim sistemini de enfekte edebileceği ve başka bir bulaş yolu olarak tanımlanabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalığı sırasında Karaciğer enzim yükseklikleri de dikkat çekmektedir. Karaciğer doku hasarının hepatositlerin kompensatuar proliferasyonunun bir sonucu olarak karaciğer dokusunda ki ACE-2 ekspresyonunun upregülasyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tedavi süresince verilen antiviral ve antibiyotik grubu ilaçlarında karaciğer enzim yüksekliğine sebep olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda Remdesivir, klorokin-hidroksiklorokin ve lopinavir-ritonavir gibi antiviral ilaçların kendilerinin de ishale sebep olabileceği bildirilmiştir (99-101).

COVID-19 hastaların da hastane yatışları sırasında sık oranda bağırsak iskemisi, transaminüt, ileus, gastrointestinal kanama, pankreatit gibi gastrointestinal komplikasyonlar tespit edilmiştir. Fakat gastrointestinal sistem komplikasyonlarının bu kadar sık görülmesinin COVID-19 için özgü bir durum mu olduğu yoksa toplumda sık görülen hastalıklar olmasının etkisi mi olduğu hala belirsizliğini korumaktadır (102).

2.1.9.5. Kas- İskelet Sistemi Komplikasyonları

COVID-19'lu hastalarda en sık görülen başvuru şikayetlerinin başında myalji saptanmıştır. Ayrıca sırt ağrısı, göğüs ağrısı, artalji, yorgunluk gibi kas-iskelet

sistemine ait tutulumu düşündürecek semptomlar da hastalık süresince tespit edilmiştir. TMPRSS2 reseptörü kas dokusunda; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, perisitler, kas kök hücreleri, makrofajlar, kas lifleri, doğal öldürücü hücreler gibi pek çok hücre çeşidinde saptanmakla birlikte yalnızca düz kas hücreleri ve perisitler yüzeylerinde ACE-2 reseptörü olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bütün bu veriler COVID-19 virüsünün; kas dokusunun, sinoviyumun, kortikal kemiğin direkt potansiyel hedef yerleri olduğunu düşündürmekle birlikte COVID-19' un ACE-2 reseptörü üzerinden doğrudan sinoviyal hasar yaptığı ve buna bağlı atralji şikayeti oluşturduğunu da bize düşündürmektedir (103-105).

2.1.9.6. Dermatolojik Sistem Komplikasyonları

COVID-19 hastalığı süresince hastalarda çok sayıda dermatolojik bulgu olduğu saptanmıştır. Bunlardan bazıları morbiliform döküntü,pernio benzeri akral lezyonlar, ürtiker, maküler eritem, veziküler döküntü, papülloskuamöz döküntü olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda COVID-19 hastalığının en sık kutanöz belirtisi ise gövdeyi tutan morbiliform döküntü olarak tespit edilmiştir (106). COVID-19 ile ilgili dermatolojik bulguların hastalığın şiddeti ile korelasyonu saptanmamış olup bu konuda çalışmalar hala devam etmektedir.

2.1.9.7. Psikiyatrik Komplikasyonlar

COVID-19 pandemisi kapsamında yapılan tecrit, karantina, geçici kapatma gibi tedbirler salgının yayılmasını engellemek açısından zorunlu olsalar dahi bu süreçte insanlar üzerinde ki olumsuz psikolojik sonuçları yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur. Bu süreçte insanlar üzerinde pandemiye ilişkin korku ve endişe giderek artmış ve elde edilen veriler göstermiştir ki enfeksiyondan etkilenen insan sayısı psikiyatrik yönden etkilenen insan sayısından daha az olmuştur (107). Sosyal hayat düzeninin bozulması, insanlar arasında ki iletişimin azalması başta anksiyete ve depresyon gibi psikolojik komplikasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır. Alkol ve madde bağımlılığı gibi davranışsal bağımlılıklarda da artış saptanmıştır. Aynı zamanda yapılan çalışmalar yaşlı popülasyonunda en az gençler kadar bu süreçte psikolojik açıdan kötü etkilendiğini ortaya koymuştur (108).

2.1.10. COVID-19 ve Mortalite

COVID-19 hastalık mortalitesinde en önemli risk faktörlerinin başında hastalarda görülen komorbidite durumları dikkat çekmektedir. Çin CDC verilerine göre ileri yaş, kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon ve kanser mortalite ile ilişkili olarak tespit edilmiştir (79).

Yapılan çalışmalar uzun süreli diyabet ve hipertansiyonun vasküler yapılara zarar verdiği ve enfeksiyon gelişiminde risk artışına sebep olduğunu ortaya koymuştur. Kronik kalp yetmezliği olan hasta grubunda da benzer şekilde bağışıklığın düşük olması ve kardiyak fonksiyonların azalmış olması mortalite üzerinde etkili bulunmuştur. Bu hastaların akut kardiyovasküler hastalık riski ve ağır hastalığı ilerleme ihtimali daha yüksek olarak gözlenmiştir. Yine kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan vaka grubunun ARDS geliştirmeye eğilimli oldukları saptanmıştır. Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalığı gibi hastalıklar, yaş ve erkek cinsiyet COVID-19 hastalığının ilerlemesi için risk oluşturmaktadır (109).

Bir diğer risk faktörü de obezite olarak tespit edilmiştir. Obezitenin yoğun bakım yatışında ve mortalite riskinde artışa sebep olduğu saptanmıştır (110). Son olarak laboratuvar parametrelerinin de COVID-19 mortalitesi üzerinde etkisi bilinmektedir. D-dimer, CRP, LDH, IL-6, ferritin gibi parametrelerdeki artışın lenfosit sayısında ki azalmanın kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir (111).

3. MATERİYAL- METOD

Çalışmaya T.C Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu Onayı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.02.2022 tarihli 28-2022 Karar numarası ile alınan onay sonrasında başlanmıştır.

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır. Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nisan 2020 -Mayıs 2021 yılları arasında Pandemi Dahiliye servisinde yatarak tedavi gören 600 COVID-19 hastasının PCR pozitif saptanan 259 tanesi çalışmaya alınmıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 2020 Nisan Ayı ile 2021 Mayıs Ayı arasında Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tanı ve Tedavi Rehberi doğrultusunda en az bir orofarengeal ve nazofarengeal örnekte SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanmış, Pandemi Dahiliye Servis'inde yatarak tedavi gören hasta grubu dahil edilmiştir. Çalışma bu şartları sağlayan 259 hasta ile yapılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- PCR pozitif saptanmış olmak
- Pandemi dahiliye servisinde yatarak tedavi görmüş olmak

Hastaların çalışma dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Hastanın PCR negatif saptanmış olması
- Takip verilerinden hasta ile ilgili verilere ulaşılamamış olması şeklinde planlanmıştır.

3.3 Verilerin Toplanması

Çalışmamıza hastanemizde COVID-19 tanısı almış, PCR pozitif saptanmış, Pandemi Dahiliye servisine yatırılmış hastaların yatış esnasında elde edilen verilere, anamnezlere, laboratuvar testlerine, uygulanan steroid tedavisi ile ilgili sorulara hastane kayıtlarından (hekimlerin günlük gözlemleri, hemşire notları, hastane bilgi yönetimimizdeki her türlü laboratuvar ve radyolojik görüntüler vb.) ulaşılmıştır. Ayrıca servisimizden yoğun bakıma gidip tedavisini orada sürdüren ve sonucunda exitus olan hastaların bilgileri de hastane kayıt sisteminden alınmıştır. Aynı zamanda servisimizdeki tedavisi tamamlanarak taburcu edilmiş fakat sonrasındaki süreçte exitus olmuş olan hastaların exitus bilgileri de yine sistem üzerinden öğrenilmiştir.

Hastaların kan tetkikleri (hemogram, PT, aPTT, fibrinojen, d- dimer, glukoz, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, prokalsitonin, CRP, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, amilaz, lipaz, fosfor, magnezyum, HBA1c, serbest t4, serbest t3, TSH, ferritin, folat, b12, PTH, d vitamini) yatışının ilk günü ve son günü şeklinde ayrıntılı olarak incelenmiştir. Ek olarak verilerin delta değeri ve delta değer yüzde olarak hesaplanmıştır.

Formül:

Delta = Son değer – İlk değer

Delta değer % = $100 \times (\text{son değer} - \text{ilk değer}) / \text{Önceki değer}$

Hastaların radyolojik görüntüleri ise yatışları sırasında çekilmiş olan toraks tomografisindeki tutulumlarına göre hafif, orta ve ağır olacak şekilde gruplandırılmıştır. Akciğer tutulumu olmayan veya tek taraflı buzlu cam görünümü olan hastalar hafif, bilateral buzlu cam ve yaygın olmayan infiltrasyonları olan grup orta, bilateral yaygın infiltrasyon, konsolidasyon ve hava bronkogramları görülebilen hastalar ise ağır akciğer tutulumu olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların komobiditeleri de Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı, Kronik Böbrek Hastalığı ve diğer hastalıklar olacak şekilde

gruplandırılmıştır. Diğer hastalıklar grubu ise Aritmi, Serebrovasküler hastalıklar, Alzheimer, Solid ve Hematolojik kanser hastalıklarından oluşturulmuştur.

Hastaların servisten çıkış şekilleri servisten taburcu ve exitus olacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmamız da hastaların yatışlarından itibaren geçen 3 ay- 6 ay da morbidite ve mortalite sonuçlarına bakılmıştır. Hastaların takiplerindeki laboratuvar verilerinin oransal değişimi incelenmiştir.

Hastalarımız arasından taburcu olan ve sonraki takiplerinde COVID-19 dışında herhangi bir sebeple tekrar hastane yatışı olan hasta sayısı sekiz hasta olarak saptanmıştır. Bu hasta sayısı ile istatistiksel anlamlı sonuç alınamaması nedeniyle ayrıca morbidite incelemesi yapılmamıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social sciences) for Windows IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann Withney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. Çalışmada hastaların hastaneye yatış tarihinden 1-3. ve 6. ay survi değerlendirildi. Mortalite ve yaşayan hastalar belirlendi. Bu veriler ışığında COX regresyon analizi surveyans analizi olarak yapıldı. $p < 0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

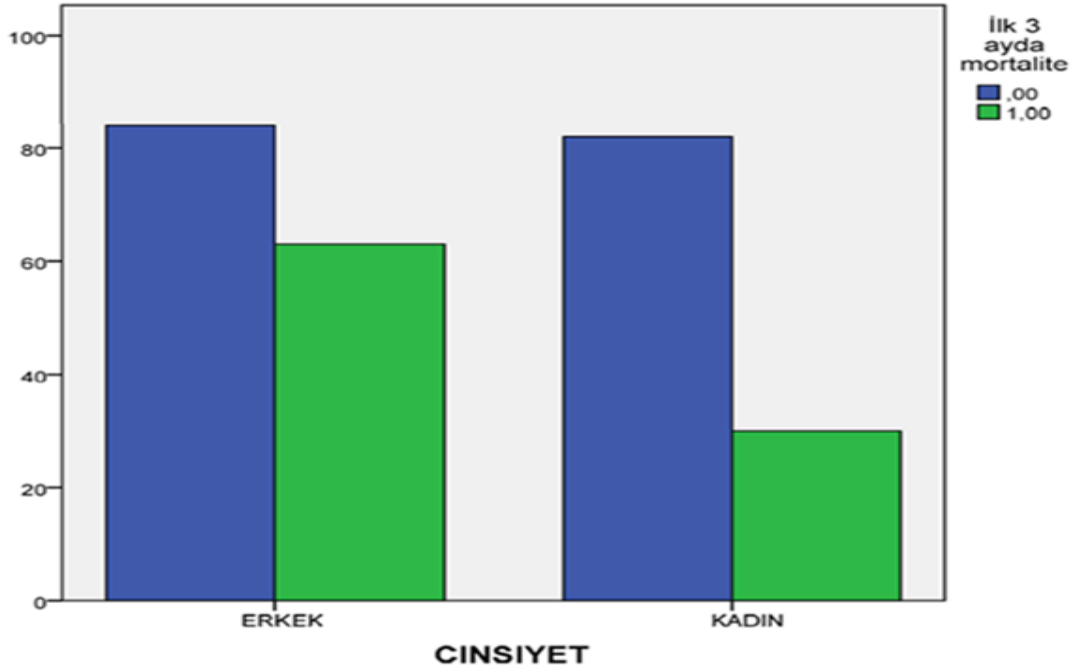
4. BULGULAR

Bizim çalışmamız 2020-2021 yılları arasında Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören 147 tanesi erkek 112 tanesi kadın olmak üzere 259 hastadan oluşmaktadır. Bu hastaların tamamı PCR + olarak saptanmış olan hasta grubundan seçilmiştir.

Tablo 1. Yaş ve cinsiyetin ilk 3 ay mortaliteye olan etkisi

	Yaşayan	Exitus	p
YAŞ (Ortalama +Std)	56,91±15,88	69,88 ± 11,86	0,001
Cinsiyet	84	63	0,008
Erkek, N (%)	(%51)	(%68)	

3 aylık incelememiz de yaşayan hastalarımızın yaş ortalaması %56,91±15,88 iken exitus olan hastalarımızın yaş ortalaması %69,88±11,86 olarak saptanmıştır.

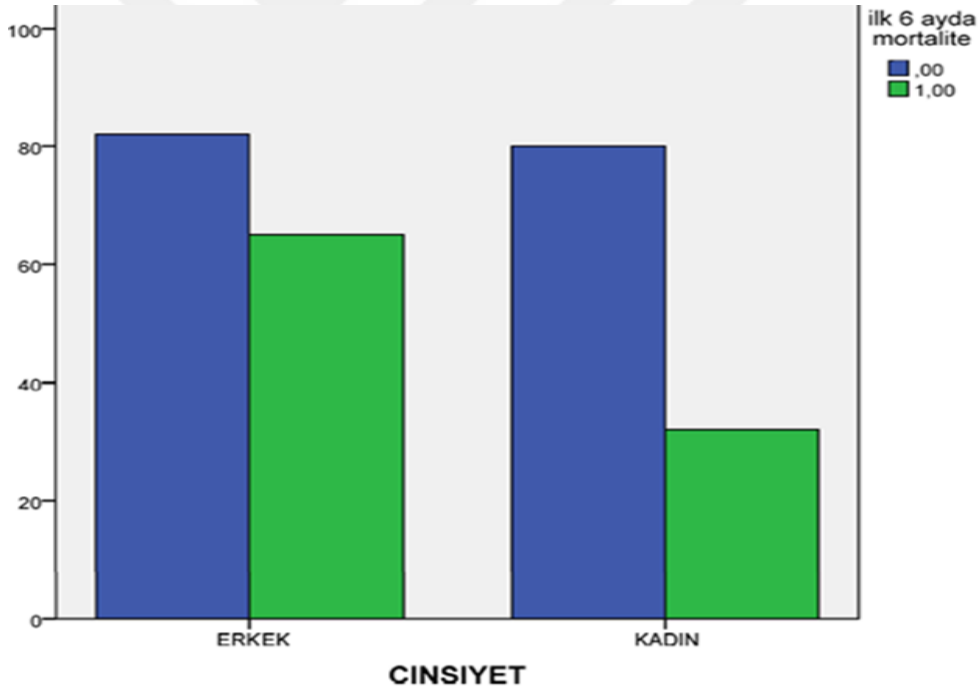


Şekil 2. Cinsiyet- ilk 3 ay mortalite.

Tablo 2. Yaş ve cinsiyetin ilk 6 ay mortaliteye olan etkisi.

	Yaşayan	Exitus	p
Yaş (Ortalama + Std)	57,16±15,8	69,99 ± 11,9	0,002
Cinsiyet	86	63	0,01
Erkek,N (%)	(%51)	(%67)	

6 aylık incelememizde yaşayan hastalarımızın yaş ortalaması %57,16±15,8 iken exitus olan hastalarımızın yaş ortalaması %69,99±11,9 olarak saptanmıştır.



Şekil 3. Cinsiyet- ilk 6 ay mortalite.

Tablo 3. Koagülasyon parametrelerinin ilk 3 ay mortaliteye olan etkisi.

	Yaşayan	Exitus	p
Delta D-Dimer(ug/L)	%61	%510	0,003
Delta Fibrinojen(g/L)	% -11	%1	0,004

Tablo 4. Koagülasyon parametrelerinin ilk 6 ay mortaliteye olan etkisi.

	Yaşayan	Exitus	p
Delta D-Dimer(ug/L)	%61	%489	<0,001
Delta Fibrinojen(g/L)	%-11	%1	0,005

Koagülasyon tetkiklerinden bakılan diğer parametreler olan PT ve aPTT değerleri mortalite üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 5. Hemogram parametrelerinin ilk 3 ay mortaliteye olan etkisi.

	Yaşayan	Exitus	p
Delta Plt($10^3/\mu\text{L}$)	%50	%5	<0,001
Delta Wbc($10^3/\mu\text{L}$)	%51	%81	0,064
Delta Nötrofil($10^3/\mu\text{L}$)	%2	%5	0,004
Delta Pdw(fL)	%1	%4	0,012
Delta Mpv(fL)	%-2	%4	<0,001
Delta Bazofil($10^3/\mu\text{L}$)	%-2	%-18	0,584
Delta Monosit($10^3/\mu\text{L}$)	%105	%31	0,001
Delta Eozinofil($10^3/\mu\text{L}$)	%167	% -11	0,002
Delta Lenfosit($10^3/\mu\text{L}$)	%57	%2	<0,001

İlk 3 ayda ki WBC değerindeki artış bazofil ve Hb değerlerindeki azalma mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Platelet ve lenfosit sayılarındaki azalma ise mortalite üzerinde en önemli hemogram belirteçleri olarak saptanmıştır.

Tablo 6. Hemogram parametrelerinin ilk 6 ay mortaliteye olan etkisi.

	Yaşayan	Exitus	p
Delta Plt($10^3/uL$)	%50	%6	<0,001
Delta Wbc($10^3/uL$)	%52	%78	0,098
Delta Nötrofil($10^3/uL$)	%2	%5	0,008
Delta Pdw(fL)	%0,5	%5	0,002
Delta Mpv(fL)	%-2	%4	<0,001
Delta Bazofil($10^3/uL$)	%-2	%-17	0,600
Delta Monosit($10^3/uL$)	%105	%35	0,002
Delta Eozinofil($10^3/uL$)	%173	%-12	0,002
Delta Lenfosit($10^3/uL$)	%57	%4	<0,001

İlk 6 ayda ki WBC değerindeki artış bazofil ve Hb değerlerindeki azalma mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Platelet ve lenfosit

sayılarındaki azalma ise mortalite üzerinde en önemli hemogram belirteçleri olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Biyokimya parametrelerini ilk 3 ay mortaliteye olan etkisi.

	Yaşayan	Exitus	p
Delta P(mg/dL)	%3	%30	0,001
Delta Mg(mg/dL)	%-2	%5	0,002
Delta CRP(mg/L)	% -43	%113	<0,001
Delta Proc(ug/l)	%-28	%3131	0,047
Delta Kreatinin(mg/dL)	% -8	%23	0,005
Delta Ca(mg/dL)	%1	%-2	0,006
Delta Alb(g/L)	%-4	%-19	<0,001
Delta T.Prot(g/L)	%-3	%-8	0,001
Delta ALP(U/L)	%0,5	%75	<0,001
Delta GGT(U/L)	%48	%132	0,008
Delta AST(U/L)	%10	%1035	0,001
Delta ALT(U/L)	%116	%1091	0,002
Delta Üre(mg/dL)	%11	%49	0,003
Delta Ferritin(ug/L)	%8	%1069	0,005

Çalışmamızda delta prokalsitoninin yaşayan hastalarımızda %-28, exitus olan hastalarda %3131 bulunmuştur. Farkın bu kadar fazla olmasında hastaların ilk yatış anında daha düşük veya negatif saptanan prokalsitonin değerinin sonrasında çok hızlı progrese olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 8. Biyokimya parametrelerini ilk 6 ay mortaliteye olan etkisi.

	Yaşayan	Exitus	p
Delta P(mg/dL)	%3	%28	0,003
Delta Mg(mg/dL)	% -2	%5	0,002
Delta CRP(mg/L)	% -43	%107	<0,001
Delta Proc(ug/L)	%-28	%3031	0,047
Delta kreatinin(mg/dL)	% -7	%22	0,007
Delta Ca(mg/dL)	%1	%-2	0,007
Delta Alb(g/L)	%-4	%-18	<0,001
Delta T.Prot(g/L)	%-3	%-8	0,001
Delta ALP(U/L)	%0,1	%73	<0,001
Delta GGT(U/L)	%48	%127	0,010
Delta AST(U/L)	%11	%992	0,001
Delta ALT(U/L)	%118	%1046	0,002
Delta Üre(mg/dL)	%12	%46	0,006
Delta Ferritin(ug/L)	%8	%1032	0,005

Ayrıca bakılan diğer parametrelerden deltaamilaz, deltaliipaz, deltasodyum, deltapotasyum değerlerindeki artış 3. ve 6. Aydaki mortalite risk artışı üzerinde anlamlı saptanmamıştır. Aynı şekilde bakılan lipid profili (deltatrigliserid, deltaLDL, deltaHDL) düzeylerindeki artışında mortaliteye etkisi anlamlı bulunmamıştır.

COX REGRESYON ANALİZİ

Bizim çalışmamızda toplamda 103 hastada diyabetes mellitus, 113 hastada hipertansiyon, 45 hastada kronik böbrek hastalığı, 72 hastada ise koroner arter hastalığı tanıları bulunmaktadır. Servise yatış anından itibaren ilk 3 ayda ki mortalitelerine baktığımız zaman DM hastalarının 40 tanesi, HT hastalarının 53 tanesi, KBH'nın 28 tanesi, KAH olanların ise 37 tanesi exitus olarak gözlenmiştir.

Tablo 9. 1.ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklar).

	Sig.	Exp(B)	%95,0 CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
Yaş	<0,001	1,040	1,021	1,060
Cinsiyet (erkek olmak)	0,019	1,791	1,099	2,919
DM (varlığı)	0,006	0,492	0,296	0,818
HT (varlığı)	0,021	1,852	1,099	3,214
KBH (varlığı)	0,009	2,039	1,193	3,483
KAH (varlığı)	0,726	1,096	0,656	1,829

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 1. ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (yaş, cinsiyet erkek olmak, diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, hipertansiyon varlığı ve KBH varlığının) mortalite üzerine etkisi incelendiğinde yaş ($p<0,001$, OR=1,040), cinsiyet erkek olmak ($p=0,019$, OR=1,791), DM varlığı ($p=0,006$, OR=0,492), HT varlığı

(p=0,021, OR =1,852) ve KBH varlığı (p=0,009, OR=2,039) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Tablo 10. 1.ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar ve radyolojik tutulum).

	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Yaş	<0,001	1,049	1,028	1,070
Cinsiyet (erkek olmak)	0,021	1,794	1,092	2,948
DM (varlığı)	0,058	0,605	0,360	1,017
HT (varlığı)	0,016	1,899	1,128	3,194
KBH (varlığı)	0,018	1,914	1,119	3,274
KAH (varlığı)	0,989	1,004	0,599	1,681
Radyolojik tutulum	0,001			
Radyolojik tutulum (Hafif – Orta)	0,076	1,640	0,950	2,832
Radyolojik tutulum (Hafif – Ağır)	<0,001	3,251	1,773	5,962

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 1. ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (yaş, cinsiyet erkek olmak, diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, hipertansiyon varlığı, KBH varlığı ve radyolojik tutulum) mortalite üzerine etkisi incelendiğinde yaş (p<0,001, OR=1,049), cinsiyet erkek olmak (p=0,021, OR=1,794), HT varlığı (p=0,016, OR =1,899), KBH varlığı (p=0,018, OR=1,914) ve radyolojik tutulum (özellikle hafife göre ağır tutulum p<0,001, OR=3,251) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Tablo 11. 1. ay cox regresyon takip güne göre (laboratuvar parametreleri).

	Sig.	Exp(B)	%95,0 CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
Delta trombosit($10^3/uL$) (düşmesi veya aynı kalması)	0,020	1,925	1,109	3,340
Delta lenfosit($10^3/uL$) (düşmesi veya aynı kalması)	0,001	3,339	1,667	6,689
DeltaALP(U/L) (artması)	0,050	1,942	1,000	3,769
DeltaLDH(U/L) (artması)	0,099	1,797	0,896	3,607
DeltaCRP(mg/L) (artması)	0,085	1,710	0,928	3,150
DeltaD-dimer(ug/L) (artması)	0,018	2,448	1,169	5,125
İlk ferritin(ug/L) (500 ve üzerinde Olması)	<0,001	2,658	1,554	4,544

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 1. Ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (Delta hemoglobin, delta trombosit, delta nötrofil, delta lenfosit, delta ALP, delta LDH, delta albümin, delta prokalsitonin, delta CRP, delta fibrinojen, delta D-dimer, delta kreatinin ve ilk ferritininin 500 ve üzerinde olmasının) 1. ay mortalitesi üzerine etkisi Backward

Stepwise metoduna göre incelendiğinde delta Trombosit (düşmesi veya aynı kalması) ($p=0,020$, $OR=1,925$), delta Lenfosit (düşmesi veya aynı kalması) ($p=0,001$, $OR=3,339$), delta ALP (artması) ($p=0,050$, $OR=1,942$), delta D-dimer (artması) ($p=0,018$, $OR=2,448$) ve ilk ferritinin (500 ve üzerinde olması) ($p<0,001$, $OR=2,658$) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Tablo 12. 3. ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklar).

	Sig.	Exp(B)	%95,0 CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
Yaş	<0,001	1,047	1,030	1,065
Cinsiyet (Erkek Olmak)	0,009	1,797	1,157	2,792
DM (Varlığı)	0,004	0,509	0,322	0,806
HT (Varlığı)	0,081	1,513	0,950	2,411
KBH (Varlığı)	0,003	2,093	1,285	3,409
KAH (Varlığı)	0,583	1,139	0,716	1,813

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 3. ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde ise (yaş, cinsiyet erkek olmak, diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, hipertansiyon varlığı ve KBH varlığı) mortalite üzerine etkisi incelenmiş olup yaş ($p<0,001$, $OR=1,047$), cinsiyet

erkek olmak (p=0,009, OR=1,797), DM varlığı (p=0,004, OR=0,509), ve KBH varlığı (p=0,003, OR=2,093) en etkili risk faktörleri olarak tespit edilmiştir

Tablo 13. 3.ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar ve radyolojik tutulum).

	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Yaş	<0,001	1,047	1,029	1,065
Cinsiyet (erkek olmak)	0,038	1,601	1,027	2,495
DM (varlığı)	0,170	0,726	0,460	1,146
HT (varlığı)	0,308	1,273	0,800	2,024
KBH (varlığı)	0,083	1,536	0,945	2,495
KAH (varlığı)	0,465	1,187	0,750	1,877
Radyolojik tutulum	0,002			
Radyolojik tutulum (Hafif – Orta)	0,028	1,731	1,061	2,826
Radyolojik tutulum (Hafif – Ağır)	0,001	2,657	1,527	4,622

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 3. ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (yaş, cinsiyet erkek olmak, diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, hipertansiyon varlığı, KBH varlığı ve radyolojik tutulum) mortalite üzerine etkisi incelendiğinde yaş (p<0,001, OR=1,047), cinsiyet erkek olmak (p=0,038, OR=1,601) ve radyolojik tutulum (hafife göre orta p=0,028, OR=1,731 ve hafife göre ağır tutulum p=0,001, OR=2,657) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Tablo 14. 3. ay cox regresyon takip güne göre (laboratuvar parametreleri).

	Sig.	Exp(B)	%95,0 CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
Delta trombosit($10^3/uL$) (düşmesi veya aynı kalması)	0,010	1,890	1,162	3,074
Delta lenfosit($10^3/uL$) (düşmesi veya aynı kalması)	<0,001	2,919	1,636	5,208
DeltaALP(U/L) (artması)	0,026	1,869	1,078	3,241
DeltaLDH(U/L) (artması)	0,075	1,669	0,950	2,930
Delta Albumin(g/L) (düşmesi veya aynı kalması)	0,042	2,895	1,037	8,081
DeltaCRP(mg/L)(artması)	0,023	1,875	1,091	3,221
DeltaD-dimer(ug/L) (artması)	0,023	1,952	1,099	3,468
İlk ferritin(ug/L) (500 ve üzerinde olması)	<0,001	2,270	1,419	3,632

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 3. Ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (delta hemoglobin, delta trombosit, delta nötrofil, delta lenfosit, delta ALP, delta LDH, delta albümin, delta prokalsitonin, delta CRP, delta fibrinojen, delta D-dimer, delta kreatinin ve ilk ferritininin 500 ve üzerinde olması) 3. ay mortalitesi üzerine etkisi Backward Stepwise metoduna göre incelendiğinde delta Trombosit (düşmesi veya aynı kalması) ($p=0,010$, $OR=1,890$), delta Lenfosit (düşmesi veya aynı kalması) ($p<0,001$, $OR=2,919$), delta

ALP (artması) ($p=0,026$, $OR=1,869$), delta albümin (düşmesi veya aynı kalması) ($p=0,042$, $OR=2,895$), delta CRP (artması) ($p=0,023$, $OR=1,875$), delta D-dimer (artması) ($p=0,023$, $OR=1,952$) ve ilk ferritinin (500 ve üzerinde olması) ($p=0,001$, $OR=2,270$) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Tablo 15. 6. ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklar).

	Sig.	Exp(B)	%95,0 CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
Yaş	<0,001	1,048	1,031	1,065
Cinsiyet (Erkek Olmak)	0,011	1,749	1,138	2,687
DM(Varlığı)	0,001	0,479	0,305	0,751
HT(Varlığı)	0,129	1,423	0,903	2,243
KBH (Varlığı)	0,001	2,276	1,416	3,660
KAH(Varlığı)	0,637	1,116	0,707	1,763

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 6. Ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (yaş, cinsiyet erkek olmak, diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, hipertansiyon varlığı ve KBH varlığının) mortalite üzerine etkisi incelendiğinde yaş ($p<0,001$, $OR=1,048$), cinsiyet erkek olmak ($p=0,011$, $OR=1,749$), DM varlığı ($p=0,001$, $OR=0,479$), ve KBH varlığı ($p=0,001$, $OR=2,276$) en etkili risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.

Tablo 16. 6.ay cox regresyon takip güne göre (yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar ve radyolojik tutulum).

	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Yaş	<0,001	1,047	1,030	1,065
Cinsiyet (erkek olmak)	0,044	1,559	1,013	2,399
DM (varlığı)	0,082	,673	0,430	1,052
HT (varlığı)	0,442	1,195	0,759	1,880
KBH (varlığı)	0,027	1,706	1,064	2,735
KAH (varlığı)	0,486	1,174	0,748	1,843
Radyolojik tutulum	0,004			
Radyolojik tutulum (Hafif – Orta)	0,040	1,644	1,022	2,645
Radyolojik tutulum (Hafif – Ağır)	0,001	2,457	1,426	4,233

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 6. ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (yaş, cinsiyet erkek olmak, diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, hipertansiyon varlığı, KBH varlığı ve radyolojik tutulum) mortalite üzerine etkisi incelendiğinde yaş ($p<0,001$, OR=1,047), cinsiyet erkek olmak ($p=0,044$, OR=1,559), KBH varlığı ($p=0,027$, OR=1,706) ve radyolojik tutulum (hafife göre orta $p=0,040$, OR=1,644 ve hafife göre ağır tutulum $p=0,001$, OR=2,457) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Tablo 17. 6. ay cox regresyon takip güne göre (laboratuvar parametreleri).

	Sig.	Exp(B)	%95,0 CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
Delta trombosit($10^3/uL$) (düşmesi veya aynı kalması)	0,008	1,904	1,183	3,064
Delta lenfosit($10^3/uL$) (düşmesi veya aynı kalması)	<0,001	2,805	1,594	4,935
DeltaALP(U/L) (artması)	0,012	2,013	1,168	3,470
DeltaLDH(U/L) (artması)	0,056	1,710	0,986	2,968
Delta Albümin(g/L) (düşmesi veya aynı kalması)	0,111	2,006	0,853	4,721
DeltaCRP(mg/L) (artması)	0,016	1,931	1,131	3,295
DeltaD-dimer(ug/L) (artması)	0,019	1,964	1,120	3,446
İlk ferritin(ug/L) (500 ve üzerinde olması)	<0,001	2,306	1,451	3,664

COVID-19 sebebi ile hastaneye yatırılan hastalarda 6. ay yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (delta hemoglobin, delta trombosit, delta nötrofil, delta lenfosit, delta ALP, delta LDH, delta albümin, delta prokalsitonin, delta CRP, delta fibrinojen, delta D-dimer, delta kreatinin ve ilk

ferritininin 500 ve üzerinde olması) 6. ay mortalitesi üzerine etkisi Backward Stepwise metoduna göre incelendiğinde delta trombosit (düşmesi veya aynı kalması) ($p=0,008$, $OR=1,904$), delta Lenfosit (düşmesi veya aynı kalması) ($p<0,001$, $OR=2,805$), delta ALP (artması) ($p=0,012$, $OR=2,013$), delta CRP (artması) ($p=0,016$, $OR=1,931$), delta D-dimer (artması) ($p=0,019$, $OR=1,964$) ve ilk ferritinin (500 ve üzerinde olması) ($p=0,001$, $OR=2,306$) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastalarımızın yatış tarihinden itibaren 1, 3 ve 6 aylık mortalite incelendi. Bu süreçte mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen komorbidite, yaş, cinsiyet ve laboratuvar belirteçlerine bakıldı.

Yaptığımız çalışmada artan yaşın mortalite üzerinde 1,3 ve 6 aylık süreçlerin hepsinde etkili ve diğer faktörlerden bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi. (1.ay $p<0,001$ OR 1,040 kat artış, 3.ay $p<0,001$ OR 1.047 kat artış ve 6. Ay için $p<0,001$ OR 1,048 kat artış). Parohan ve arkadaşlarının yaptığı toplam 20 binden fazla hastanın bulunduğu bir meta-analiz sonucunda hastaların mortalitesi üzerinde yaşın etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu meta-analizde hastalar 65 yaş üstü-altı olacak şekilde gruplara ayrılmış ve 65 yaşın üzerinde olan hastalarda mortalitenin arttığı gözlenmiştir ($p<0,001$) (112).

Yaptığımız çalışmada cinsiyetin mortalite üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi ve erkek cinsiyete sahip olmanın mortalite açısından anlamlı olduğu gözlemlendi (1.ay $p= 0,019$ OR 1,79, 3.ay $p=0,009$ OR 1,797, 6.ay $p=0,011$ OR 1,749). Yapılan çok sayıda çalışmada da cinsiyetin mortalite üzerinde etkisinin erkek ve kadın cinsiyet arasında hormonal farklılıkların bir sonucu olduğu, hem de ACE-2 reseptörlerinin dağılımının cinsiyet farklılığı gösterdiği öne sürülmüştür.

423 bin hastadan oluşan ve aralarında Türkiye'nin de bulunduğu çok sayıda ülkenin katılımıyla gerçekleşen bir çalışma sonucunda ileri yaş ve erkek cinsiyetin COVID-19 mortalitesinde etkili olan risk faktörlerinin başında geldiği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada yaşın tek başına risk faktörü olmakla beraber yaşlanma durumunun getirdiği çeşitli komorbiditelerin ve daha düşük bağışıklık düzeyinin mortaliteyi artırdığının unutulmaması gerektiği de bildirilmiştir. Cinsiyetin mortalite üzerindeki etkisinin her iki cins arasında bağışıklık farklılığından kaynaklanmış olabileceği de tartışma konusudur (113). Çin, Güney Kore, İtalya'dan gelen ulusal sağlık enstitüsü raporu erkeklerin COVID-19 ölümlerinin %59-75 'ini oluşturduğunu bildirmektedir (114-116).

Bu konuda yapılmış bir başka kapsamlı çalışmada ise İngiltere’de 17 milyondan fazla hastanın verileri değerlendirmiş ve erkeklerin ölüm riskinde kadınlara kıyasla %59 ‘luk bir artış olduğu belirtilmiştir (117). 5 farklı Avrupa ülkesinden (Fransa, İtalya, İspanya, İsviçre ve Almanya) gelen verilerde, erkeklerin hem yoğun bakıma sevk oranının hem de mortalite oranın kadınlara göre fazla olduğunu belirtmektedir (118).

COVID-19 mortalite riskinde artışa sebep olan bir diğer önemli konuda hastaların COVID-19 pnömonisi dışında bulunan mevcut komorbidite durumlarıdır. Birçok çalışma hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditelerin varlığının mortalite de etkin olduğunu göstermiştir. Fakat literatürde komorbiditelerin bağımsız risk faktörü olması konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Aynı zamanda yaş arttıkça komorbiditelerin de artmış olmasından dolayı yapılan çalışmalarda yaşın mı yoksa komorbiditelerin mi mortalite de daha önemli olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Bizim çalışmamızda ise yaş, erkek cinsiyet ve kronik böbrek hastalığının COVID-19 mortalitesi üzerinde tek başına ve bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Yaptığımız regresyon analizi sonuçlarına göre de hastaların 1-3 ve 6.ay takiplerinin hepsinde anlamlı olarak kronik böbrek hastalığının mortaliteyi artıran bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir.

Diyabet varlığının ise mortalite riskinde artışa sebep olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda diyabetik hastalarda Diyabet varlığının mortalite riskini artırmadığı gözlenmekle birlikte sonuçların bu şekilde çıkmasının birkaç sebebi olduğu düşünülmektedir. Öncelikle hastaların DM tanısına sahip olmalarından dolayı bu durumun öncelikli komorbidite varlığı kabul edilip bu hastaların hastaneye daha erken yatırılmış olması düşünülmektedir. İstatistik anlam taşımamakla birlikte DM tanılı hastalarda ağır radyolojik tutulum daha az saptanmıştır, ek olarak hastaların DM tanısını ne zaman aldıkları, kullandıkları ilaçlar ve bunların takip durumları hakkında bilgiler dosyalardan kaydedilememiştir. Çalışmamızın bu kısıtlayıcı sebeplerden dolayı diyabetin mortalite risk artışına sebep olmadığı şeklinde sonuçlandığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda koroner arter hastalığı da anlamlı bir mortalite risk faktörü olarak saptanmamıştır. Ayrıca hipertansiyonun sadece 1.ay takiplerinde mortalite üzerinde anlamlı etkisi olduğunu saptanmıştır (DM 1.ay $p=0,006$ OR 0,492 3.ay $p=0,004$ OR0,509 6.ay $p=0,001$ OR0,479, KBY 1.ay $p=0,003$ OR 2,039 3.ay $p=0,003$ OR 2,093 6.ay $p=0,001$ 2.276, HT 1.ay $p=0,021$ OR 1,85 3.ay ve 6.ayda anlamlı saptandı).

Çin’de 44,672 hastada yapılan bir çalışmada DM tanılı hastaların mortalitesi %7,3 iken DM tanısı olmayan hastaların mortalitesi %2,3 olarak saptanmıştır (39). Guan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise DM tanısı olanlarda mortaliteyi %16,2 bulmuşken DM tanısı olmayanlarda bu oranı %5,7 saptamışlardır. Aynı şekilde Zhu ve arkadaşları da ARDS’ye gidişin diyabeti olan hasta grubunda oransal olarak daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (36,119,120). Birleşik Krallık’ta 23.804 COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada hastane içi ölümlerin üçte birinin (yaklaşık 7466 tanesi) diyabet tanılı hastalardan oluştuğu belirtilmiş ve diyabeti olan bireylerde hastalığın daha şiddetli olduğunu bildirmişlerdir (121). ABD CDC verilerine göre ise ayaktan takip edilen hastalarda DM prevalansı %6,4 iken hastaneye yatırılarak takip edilen (servis veya yoğun bakım üniteleri) hastalarda bu oranın %30’lara kadar çıktığı bildirilmiştir (122).

Çin de Nisan 2020 de Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan ve Lanset’te yayınlanan bir raporda ise COVID-19 da görülen en sık komorbiditelerin hipertansiyon (%30), diyabetes mellitus (%19) ve koroner arter hastalığı (%8) olduğu ve bu komorbiditelerin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu yayınlanmıştır (123). Başka bir çalışma ise önceden var olan kardiyovasküler hastalıkların (hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi) SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı artırdığı ve ciddi myokardiyal hasara sebep olarak mortalite üzerinde etkili olabileceğini savunmaktadır. Yapılan bir çalışmada da hipertansiyonun COVID-19 hastaları içerisinde en yaygın komorbidite olduğunu ve hipertansif COVID-19 hastalarında ölüm oranının normotansif olanlara göre 3 kat arttığı belirtilmiştir. Fakat literatüre bakıldığında Kreutz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da belirttikleri gibi hipertansiyonun SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda sadece eşlik eden bir risk faktörü mü yoksa myokardiyal hasarın bir tetikleyicisi mi olduğu konusunda henüz fikir birliği sağlanamamıştır (124-126).

Yayınlanan başka bir meta-analiz ise COVID-19 hastalarında kronik böbrek hastalığı, diyabet ve hipertansiyonun bağımsız risk faktörü olarak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu meta-analizde ölüme yol açan en anlamlı komorbiditenin kronik böbrek hastalığı olduğu belirtilmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde olmayanlara göre mortalitenin 3,6 kat arttığı gösterilmiştir (127).

Öztürk ve arkadaşlarının Türkiye de yapmış olduğu çok merkezli- retrospektif bir çalışmada da yine diğer çalışmalara benzer şekilde evre 3-5 kronik böbrek hastalarında kronik böbrek hastalığı olmayanlara göre daha yüksek mortalite saptandığını bildirmişlerdir (128).

Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olarakta 19,156 hastayı içeren bir çalışmada koroner arter hastası olduğu bilinen COVID-19 hastalarında mortalitede artış olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığının mortaliteyi 3 kat artırdığı tespit edilmiştir (129).

COVID-19 mortalitesi laboratuvar verileri tarafından da öngörülebilmektedir. Bu sebeple hastaların teşhis, takip ve tedavi süreçlerinde sıklıkla laboratuvar testlerinden yararlanılmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta takiplerinde lenfosit sayının aynı kalması veya azalmasının mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (deltalenfosit 1.ay $p<0,001$ OR 3,339 3.ay $p<0,001$ OR 2,919 ve 6.ay $p<0,001$ OR 2.805).

Çin’de yapılan retrospektif bir çalışmada da lenfopenin COVID-19 hastalarında hastaneye yatışın ve hastalığın şiddetinin etkin ve güvenilir bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Hastalarda lenfopeni gelişmesinin birden çok mekanizması olabileceği savunulmuştur. Virüsün doğrudan lenfositleri enfekte ettiği, inflamatuvar sitokin artışının lenfosit apoptozisine yol açtığı ya da lenfositlerin metabolik bozulma sonucu oluşan moleküller (laktik asit gibi) tarafından inhibisyonu gibi mekanizmaların sonucunda lenfopeni geliştiği bildirilmiştir (130). Lenfopeni hakkında yapılan başka bir meta-analizde ise ağır hastalarda %64,5 oranında lenfopeni tespit edilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde lenfopeninin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu kadar yüksek oranda saptanan lenfopeninin klinikte COVID-19 tanısında referans olarak dahi kullanılabileceği vurgulanmıştır (131).

Bizim çalışmamızda ki diğer bir hematolojik parametre olan trombosit sayısındaki azalmanın, mortalite üzerinde anlamlı olduğu tespit edilmiştir. (deltatrombosit 1.ay $p=0,020$ OR 1,925 3.ay $p=0,010$ OR 1,890 6.ay $p=0,008$ OR 1,904). Bir diğer parametre olarak alınan ortalama trombosit hacminde ise oransal olarak artışın (deltaMPV) 3 aylık ve 6 aylık mortalite üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. ($p<0,001$) Literatüre baktığımız zaman birçok yayınında trombositopenin mortalite üzerinde etkin olduğunu destekleyen verileri bulunmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise trombosit fonksiyonunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir ve MPV'si büyük olan trombositlerin hemostatik olarak daha aktif olduğu düşünülmektedir (132). Yayınlanan başka bir çalışmada da bizim bulgularımıza benzer şekilde düşük trombosit sayısının ağır hastalık ve mortalite üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir. Yaygın ve kolay ulaşılabilen bir parametre olan trombosit sayısının ölçümünün de hastane yatış sırasında kötüleşen hastaların klinik takibinde kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (133).

Bazı çalışmalarda ise trombositozun mortalite üzerinde etkin olduğu bildirilmiştir. Erzurum'da 5412 hasta üzerine yapılan bir araştırmada bizim çalışmamızın aksine trombosit sayısının artışının mortalite üzerinde etkin olduğu belirtilmiştir (134).

Bu belirteçlerle ilgili diğer çalışmalara bakılacak olursa Yang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ağır COVID-19 hastalarının %80 inde lenfopeni saptandığını bildirmiştir. Qin ve arkadaşları yaptığı çalışma ise ağır hastalarda daha düşük lenfosit ,monosit, eozinofil ve bazofil yüzdesi olduğunu saptarken nötrofil sayısının artmış olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Henry ve arkadaşlarının yaptığı, 3377 COVID-19 pozitif hastada yapılan 21 çalışmadan oluşan bir meta-analizde ağır hastalarda WBC'nin önemli ölçüde arttığı lenfosit ve trombosit sayısının ise azaldığını bildirilmiştir (135-137).

Ayrıca bizim çalışmamızda baktığımız hematolojik parametreler içerisinde monosit ve eozinofillerde olan oransal azalmanın COVID-19 mortalitesi için anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ağır hastalarda eozinofil sayısında %66 azalma olduğu kaydedilmiştir (138). Du ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %81,2 hastada çok düşük eozinofil sayısı tespit edilmiştir ve bunun kötü

prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (139). Liu ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada yatışı sırasında eozinofilleri düşük olarak saptanan hastalarda taburcu olmadan önce eozinofil sayısının normale dönmesini klinik iyileşmenin bir göstergesi olarak kabul ettiklerini belirtmişlerdir (140).

Ayrıca çalışmamız da hastaların 3 ve 6 aylık takiplerinde hemoglobin değerlerinde olan düşmenin ve nötrofil sayısında olan artışın mortalite üzerinde anlamlı olmadığı saptanmıştır.

COVID-19 mortalitesinde etkili olduğu gösterilmiş bir diğer grup parametrede biyokimyasal belirteçlerdir. Ağır hastalarda özellikle yoğun bakımlarda takip edilen hastalarda AST değerleri belirgin yüksek saptanmıştır. Aynı şekilde yüksek bilirubin, GGT düzeylerinin de yüksekliği mortalite ile ilişkilendirilmiştir (141). Bizim çalışmamız da ALP düzeyinde ki artışın 1-3 ve 6. aylarda ki mortalite üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir. (deltaALP 1.ay $p=0,050$ OR 1,942 3.ay $p=0,026$ OR 1,869 6.ay $p=0,012$ OR 2.013) Hasta takiplerinde albümin değerinin azalmasında 3.ay mortalite üzerinde anlamlı olduğu ve takiplerde değerli bir belirteç olduğunu saptanmıştır. (deltaalbumin 3.ay $p=0,042$ OR 2,895) AST , ALT ve GGT değerlerinin artışı ise mortalite üzerinde anlamlı bulunmamıştır. Gong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek LDH, CRP, BUN, bilirubin düzeylerinin ve düşük albümin düzeyinin ağır hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (142).

Başka bir çalışmada COVID-19 hasta grubunun %55' inde hipoalbuminemi tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile anlamlı olduğu belirtilmiştir. Albumin değerindeki azalmanın mortalitenin bağımsız bir tahmincisi olduğu düşünülmüştür. Albumin değerinde ki bu azalmanın hepatik sentezin azalması, katabolizmanın artması ya da hastalarda beslenme yetersizliğinin olmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (143,144).

Çin'de yapılan başka bir kohort çalışmasında ise ağır COVID-19 hastalarında ALT yüksekliğinin %4 ile %33 arasında olduğu (ortalama %19), New York City de yapılan başka bir kohort çalışmasında ise bu değer %39 olduğu belirtilmiştir. AST yüksekliğinin ise yaygınlığı Çin kohortlarında %4 ile %53 arasında değişirken (ortalama %21), ABD kohortlarında %58' e varan bir yükseklikten bahsedilmektedir (145). Zhao ve arkadaşları tarafından hafif COVID-19 pnömonisi geçiren ve COVID-

19 dışı pnömoni geçiren hastalar arasında bir çalışma yapılmıştır. COVID-19 dışı pnömoni geçiren hastaların hiçbirinde başlangıçta AST, ALT, GGT yüksekliği saptanmadığını belirtmişlerdir. COVID-19 pnömonisi geçiren hasta grubunda ise sırasıyla AST %28, ALT %28 ve GGT %44 olacak şekilde artış saptandığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla COVID-19 hastalarında inflamatuvar durumdan bağımsız olarak KCFT yüksekliği görülebileceğini ve bunun mortaliteden bağımsız olduğunu öne sürmüşlerdir (146). Çalışmaların genelinde KCFT enzim yüksekliklerinin mortalite açısından anlamlı olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır. KCFT yüksekliğinin mekanizmasının COVID-19 için net olmaması veya mekanizmanın çok yönlü olması bu süreci zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmalarda hepatositlerde veya kolanjiositlerde doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanmazken endotel hasarı, immüendisregülasyon, ilaca bağlı karaciğer hasarı, hipoksi ve iskemik karaciğer hasarı enzim yüksekliğine sebep olarak gösterilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda ki hasta gruplarının daha önceden karaciğer hastası olup olmadığı da çoğunlukla bilinmemektedir. Zhang ve arkadaşları yaptığı çalışmada COVID-19 sebebiyle ölen 82 hastanın sadece 1 tanesinde ölüm sebebinin karaciğer yetmezliği olduğu fakat bu hastanın da önceden karaciğer hastalığına sahip olup olmadığını bilinmediğini bildirmiştir (147).

Bütün bu belirsizliğe rağmen AST, ALT ve ALP değerlerinin mortaliteyle ilişkili olabileceği bilinmektedir. Ayrıca bu değerlerin hastalığın ilerlemesi, yoğun bakıma gidiş süreci veya hastanede kalış süresi ile ilişkili olabileceğinden bu parametrelerin ağır COVID-19 pnömonisi olan hasta gruplarında yakın takibi önerilmektedir (145).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde ferritin ve CRP düzeylerinin mortalite üzerinde anlamlı bir fark yarattığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın servis yatışının olduğu ilk gün bakılan ferritin değerinin 500 ve üzerine olmasının 1-3 ve 6.aydaki mortalite riskini anlamlı ölçüde artırdığı gözlenmiştir. (1.ayda $p<0,001$ OR 2,658, 3.ay $p<0,001$ OR 2,270, 6.ay $p=0,001$ OR 2.306). Delta CRP düzeyine baktığımızda ise 3 ve 6. aylarda mortalite artışı açısından anlamlı olduğu gözlemlenmiştir. (3.ay $p=0,023$ OR 1,875 6.ay $p=0,016$ OR 1,931).

Fakat literatürde ki diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda LDH ve prokalsitonin düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmamıştır. LDH yüksekliğinin katabolik sürecin bir sonucu olduğunu, prokalsitonin artışının ise sekonder enfeksiyonun bir göstergesi olabileceğini düşünmekle beraber mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu gözlemlenmemiştir.

Guan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mortalite üzerine etkili olabilecek bir diğer belirteçinde CRP olduğunu tanımlamışlardır. Hastaların %60,7' sinde CRP yüksekliği tespit edilmiştir. Yine aynı hasta grubunun %5,5'inde prokalsitonin değerinin de yükseldiğini ve ağır COVID-19 hastalarında bunun sekonder enfeksiyonun bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir. LDH değerine bakıldığında ise ağır hastaların %41'inde artmış olduğu saptanmıştır. Her üç parametreninde mortalite üzerine katkısı olduğu bildirilmiştir (119). Wuhan da 191 COVID-19 hastasını içeren başka bir retrospektif kohort çalışmasında da exitus olan hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek LDH ($p<0,001$), yüksek prokalsitonin ($p<0,001$), yüksek serum ferritin ($p<0,001$) düzeyleri olduğu bildirilmiştir (123). Wang ve arkadaşları tarafından da benzer şekilde hastaların %40'ında yüksek LDH düzeyi tespit edilmiş ve bu artışın mortalite üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (148).

Lippi ve arkadaşlarının yayınladığı başka bir meta-analizde ise artan prokalsitonin değerinin yaklaşık 5 kat daha fazla ağır enfeksiyona sebep olduğu bildirilmiştir (149).

Ferritin ile ilgili olarak ise Wu ve arkadaşları daha yüksek ferritin düzeyinin ARDS gelişimi ile paralellik gösterdiğini ($p=0,003$) fakat mortalite ($p=0,10$) üzerinde etkili olmadığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Zhou ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada ferritin düzeyindeki yüksekliğin mortalite ile ilişkili olduğunu desteklemişlerdir (150).

Bir başka takip parametresi olarak kullandığımız koagülasyon belirteçlerine bakılacak olursa bizim çalışmamızda 1-3 ve 6 aylık mortalite de delta d-dimer artışının anlamlı olduğu tespit edilmiştir. (1.ay $p=0,018$ OR 2,448 3.ay $p=0,023$ OR 1,952 6. ay $p=0,019$ OR 1,964) Çalışmamızda diğer koagülasyon parametreleri olan fibrinojen, PT, aPTT değerleri anlamlı olarak saptanmamıştır. Çin 'de daha salgının başlarında yapılan çok merkezli kohort çalışmasında 560 COVID-19 tanılı hastanın 260 tanesinde

(%46,4) d-dimer seviyesinde yükseklik tespit edilmiştir. Bu artışın ağır COVID-19 vakalarında daha belirgin olduğu belirtilmiştir. (hafif vakalarda %43,2 ağır vakalarda %59,6) (151).

Başka bir retrospektif çalışmada ise yoğun bakım desteği gereken hasta grubunda d-dimer ve protrombin seviyelerinde anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. (d-dimer $p=0,004$, protrombin zamanı $p=0,012$) Yine Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun bakım desteği gerektiren ağır COVID-19 hasta grubunda d-dimer yüksekliğinin anlamlı ölçüde arttığı ve mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ($p<0,001$) (148,152). Yapılan çalışmalara baktığımız zaman d-dimer artışının mortalite risk artışı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir fakat uzamış PT, aPTT değerleri için artmış ARDS ye gidişin bir göstergesi olabileceği fakat mortaliteye etkisinin net olmadığı bildirilmiştir.

COVID-19 mortalitesi için literatür incelendiğinde birçok belirtcin hasta takibinde değerli olabileceği saptanmakla birlikte kesin sonuçlar ve fikir birliği için daha çok ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir.

Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması, verilerin hbys sisteminden alınmış olması, kronik hastalıkların tanı sürelerinin, takiplerinin ve ilaç kullanımlarının kayıtlarda düzenli olmaması çalışma limitasyonunu oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

İlk vakanın ortaya çıktığı günden itibaren COVID-19 pnömonisi tüm dünyada milyonlarca kişinin hayatını kaybetmesine sebep olmuştur. Bu hastalığın seyri sırasında mortalite riskini artıran belirteçlerin bilinmesi ağır hastalığın daha erken tanınması ve tedavi edilmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamız da artan yaşın, erkek cinsiyetin ve kronik böbrek hastalığına sahip olmanın mortalite risk artışında bağımsız belirteçler olduğu gözlenmiştir. Hipertansiyon yatış anında mortalite riskini artırmakla beraber 3. ve 6. ayda mortalite açısından anlamlı bulunmamıştır. Radyolojik tutulumun ise mortalite riskinin önceden belirlenmesini sağlayan bir faktör olduğu gözlenmiştir. Komorbiditesi olan hastaların daha hafif radyolojik tutulumda yatışının yapılmış olmasından dolayı DM, HT ve koroner arter hastalığı çalışmamızda mortalite riskini artırmamıştır.

Lenfosit ve trombosit sayısının ise hasta yatışından itibaren azalmasının mortalite risk artışı üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde eozinofil ve monosit sayısında ki azalmanında mortalite üzerinde anlamlı olduğu gözlenmiştir. Nötrofil sayısında ki artış ve hemogloblin değerindeki azalmanın ise anlamlı olmadığı görülmüştür.

ALP düzeyindeki artış mortalite üzerinde etkili olarak saptanmış olup albümin değerindeki azalmanın anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

CRP, d-dimer ve ferritin düzeylerinde ki artışında mortalite riskinde artışa sebep olduğu saptanmış olup prokalsitonin, LDH, fibrinojen değerlerinde ki artış anlamlı olarak saptanmamıştır.

Sonuç olarak; Hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, laboratuvar parametreleri ve radyolojik tutulumları birlikte değerlendirilmelidir, özellikle komorbiditesi olan hastaların radyolojik tutulum farketmeksizin yakından takibi gereklidir.

7. KAYNAKÇA

1. Evren E, Us E. Covid-19 etkeni. Covid-19 Genişletilmiş İkinci Baskı. 2021
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>
3. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*. 2019 Jan 14;11(1).
4. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019 Jan 14;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059.
5. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses*. 2019 Jan 9;11(1): 41.doi: 10.3390/v11010041.
6. Netland J, Meyerholz D, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *Journal of Virology*. 2008 Aug;82(15): 7264-75.doi: 10.1128/JVI.00737-08. Epub 2008 May 21.
7. Vlasova A, Zhang X, Hasoksuz M, Nagesha H, Haynes L, Fang Y et al. Two-way antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and group 1 animal CoVs is mediated through an antigenic site in the N-terminal region of the SARS-CoV nucleoprotein. *Journal of Virology*. 2007 Dec;81(24): 13365-77.doi: 10.1128/JVI.01169-07. Epub 2007 Oct 3.
8. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9:221–36.
9. Vincent C C Cheng, Susanna K P Lau, Patrick C Y Woo, Kwok Yung Yuen. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4): 660-94.doi: 10.1128/CMR.00023-07.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a

- Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*.2020 Apr 16;181(2): 271-280.e8.doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
- 11.Öztan G, İşsever H. Molecular Structure and Genomic Characterization of The New Coronavirus (Covid-19). *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 2020, Cilt 3, Sayı 2. DOI: 10.26650/JARHS2020-726533
12. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses.*Adv.Virus Res.*2006;66:193-292.doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
13. Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharm Sin B*. 2020 Jul;10(7):1228-1238. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.009. Epub 2020 Apr 20.
14. Berry M, Gamiieldien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium.*Viruses*. 2015 Mar 6;7(3): 996-1019.doi: 10.3390/v7030996.
15. Yang P, Wang X. COVID-19: A new challenge for human beings.*Cell Mol Immunol*.2020 May;17(5):555-557.doi: 10.1038/s41423-020-0407-x. Epub 2020 Mar 31.
16. LeDuc M, Barry. SARS, the First Pandemic of the 21st Century. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov; 10(11): e26. doi: 10.3201/eid1011.040797_02
17. İnal S. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) Enfeksiyonu: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu-Koronavirüs Enfeksiyonu. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 32(Ek sayı):37-45, 2016 doi:10.5222/otd.2016.037
18. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W,Song Z-G, et al. A new coronavirus associatedwith human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798): 265-269.doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3.
19. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiologyof 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*.2020;395(10224):565-74.

20. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, Kang CK, ChoePG, Kim JY, et. al. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. J Korean.Med Sci. 2020;35(7): e84.
21. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji.Tepecik Eđit. ve Arařt. Hast. Dergisi 2020;30(Ek sayı):27-35 doi:10.5222/terh.2020.34392
22. Tragni V, Preziusi F, Laera1 L, Onofrio A, Mercurio I, Todisco S et al. Modeling SARS-CoV-2 spike/ACE2 protein–protein interactions for predicting the binding affinity of new spike variants for ACE2, and novel ACE2 structurally related human protein targets, for COVID-19 handling in the 3PM context.EMPA J. 2022 Jan 6;13(1):1-27. doi: 10.1007/s13167-021-00267-w. Online ahead of print.
23. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARSCoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak.Curr Biol.2020;30(7):1346-51.
24. Uptodate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virolog, clinical features, diagnosis, and prevention. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiologyvirology-clinical-features-diagnosis-and-prevention> Accessee: 6 May 2020. 19.
25. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARSCoV-1. N Engl J Med. 2020;382(16):1564.
26. Kurtulus B, Ozlu T (2020). New Coronavirus: SARS-CoV-2.Mucosa. Yıl 2020, Cilt 3, Sayı 1,1- 4, 31.03.2020. <https://doi.org/10.33204/mucosa.706906>
27. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Euro Surveill. 2020;25(5).
28. G. Kampf , D. Todt , S. Pfaender , E. Steinmann. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020;104(3):246-51.

29. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, A Williamson G, B N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;1-3.
30. Chin A, Chu J, Perera M, Hui K, Yen H-L, Chan M. et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020; published online April 2.
31. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL et al (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immun*, 136(1); 95-103.
32. Zhang C, Wu Z, Li JW et al (2020). The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J of Antimicrobial Agents*, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
33. Baskar S, Klein AL, Zeft A (2016). The use of IL-1 receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis: a narrative review. *Cardiology Research and Practice*, doi: 10.1155/2016 /7840724.
34. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
35. Mancina G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *New England Journal of medicine*. 2020 may 1.
36. Guan W, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
37. Lipworth B, Chan R, Lipworth S, Kuo CR. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Apr 18.
38. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization.

39. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
40. Aktaş F. Covid-19 Pandemi Dersleri. Türkiye Klinikleri Covid-19 Özel. 2020
41. Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., Megawati, D., Hayati, Z., Wagner, A. L., & Mudatsir, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*, S1876034120304329. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
42. Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K. COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging Dis*. 2020 Jul 23;11(4):988-1008. doi: 10.14336/AD.2020.0620. eCollection 2020 Jul.
43. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6): 568-576. doi: 10.1002/jmv.25748. Epub 2020 Mar 29.
44. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845-8.
45. Carter L, Garner LV, Smoot JW, Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent. Sci*. 2020 May 27;6(5): 591-605. doi: 10.1021/acscentsci.0c00501. Epub 2020 Apr 30.
46. Gündoğdu A. SARS-CoV-2 için tüm genom dizileme ve filogenetik analizi. Çiçek C, editör. *Mikrobiyoloji ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.50-6. Türkiye klinikleri
47. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARSCoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020 Jul 17:1–7. doi: 10.1007/s10096-020-03978-6.

48. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19> Accessed Apr 8, 2020.)
49. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov; 510:475-482. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.019. Epub 2020 Aug 14.
50. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al (2020). Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J Radiol* 21:494–50.
51. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. Aug;296(2): E72-E78.
52. Güneşli S, Atçeken Z, Doğan H, Altınmakas E, Atasoy KÇ (2020). Radiological approach to COVID19 pneumonia with an emphasis on chest CT. *Diagn Interv Radiol*. Jul;26(4):323-332.
53. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacyand-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-forChest-Radiography-and-CT-forSuspected-COVID19-Infection> (2020). Accessed August 7.
54. Ai T, Yang Z, Hou H, et al (2020). Correlation of Chest CT and RTPCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 296(2): E32-E40.
55. Wen Z, Chi Y, Zhang L, et al (2020). Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Subjects. Epub ahead of print. Doi: 10.1148/ryct.2020200092
56. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al (2020). Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology Cardiothoracic Imaging*, *Radiology* 2020 Mar 17. Epub ahead of print.

57. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al (2020). Sensitivity of Chest CT for COVID- 19: Comparison to RTPCR. *Radiology*. 19:200432
58. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. Jul;215(1):87-93.
59. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J (2020). Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* May;214(5):1072- 1077.
60. Simpson S, Kay FU, Abbata S, et al (2020). Radiological Society of North expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology*, Jul;35(4):219- 227.
61. Pan F, Ye T, Sun P, et al (2020). Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID19) Pneumonia. *Radiology*, Jun;295(3):715-721.
62. Sahebnasagh A, Avan A, Saghafi F, Mojtahedzadeh M, Sadremomtaz A, Arasteh O, et al. Pharmacological treatments of COVID-19. *Pharmacological Reports*. 2020 Dec;72(6): 1446-1478.doi: 10.1007/s43440-020-00152-9. Epub 2020 Aug 20.
63. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology* 2020; 16 (3): 155- 166.
64. Hoffmann H, Mosbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2575-3>
65. Du XY, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108:242-7.
66. Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical outcomes and plasma concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized controlled trial. *medRxiv*. 2020.

67. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34:101615.
68. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combinat lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
69. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382:1787-99.
70. Zhang Y, Xu Q, Sun Z, Zhou L. Current targeted therapeutics against COVID-19: based on first-line experience in china. *Pharmacol Res.* 2020. p.104854.
71. Sarma P, Prajapat M, Avti P, Kaur H, Kumar S, Medhi B. Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: an evidencebased approach. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(1):1
72. Rhen T, Cidlowski J. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Eng J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1711-23. doi: 10.1056/NEJMra050541
73. Zayar Lin, Wai Hnin Phyu , Zin Hnin Phyu , Tin Zar Mon. The Role of Steroids in the Management of COVID-19 Infection. *Cureus.* 2021 Aug 2;13(8):e16841.doi: 10.7759/cureus.16841. eCollection 2021 Aug.
74. RECOVERY Collaborative Group; Peter Horby , Wei Shen Lim , Jonathan R Emberson , Marion Mafham, Jennifer L Bell , Louise Linsell et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *NEJM.* 2021 Feb 25;384(8): 693-704.doi: 10.1056/NEJMoA2021436. Epub 2020 Jul 17.
75. Kennedy GA, Varelias A, Vuckovic S et al (2014). Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation: a phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*, 15(13); 1451-1459.

76. Sheng F, Han M, Huang Z et al(2016). Interleukin 6 receptorinhibitor tocilizumab suppresses cytokine expression,inflammasome activation andphagocytosis in a cell model ofsepsis. *Die Pharm Int Journal ofPharm Sci*, 71(11); 636-639.
77. Shakoory B, Carcillo JA, ChathamWW et al (2016). Interleukin-1receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsispatients with features of themacrophage activation syndrome:Re-analysis of a prior Phase IIItrial. *Critical Care Med*, 44(2); 275.
78. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, et al (2020) . Diagnosis, Prevention, and Treatment of thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*;201629
79. Chen N, Zhou M, Dong X et al(2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223); 507-513.
80. Casadevall A and Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID19. *J Clin Invest*,130(4):1545- 1548.doi: 10.1172/JCI138003.
81. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK et al (2015). The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of Infect Dis*, 211(1); 80-90.
82. Lee CC, Hsieh CC, Ko WC. Molnupiravir-A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Oct 23;10(11): 1294.doi: 10.3390/antibiotics10111294.
83. Wahl A, Gralinski L, Johnson C, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021;591(7850):451-457. doi:10.1038/s41586-021-03312-
84. Menachery V, Yount B, Debbink K, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med*. 2015;21(12):1508-1513. doi:10.1038/nm.3985

85. Cox R, Wolf J, Plemper R. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol.* 2021;6(1):11-18. doi:10.1038/s41564-020-00835-2
86. Channappanavar R, Perlman S. “Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology,” *Semin. Immunopathol.* vol. 39, no. 5, pp. 529–539, Jul. 2017, doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
87. Raghu G. and Wilson K.C. “COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, no. 9, pp. 839–842, Sep. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.
88. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. Hospital Clinic Cardiovascular Infections Study Group. COVID-19: from epidemiology to treatment. *Eur Heart J* 2020; 41:2092–2112.
89. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020; 141:1903–1914.
90. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J* 2020; 226:29–44.
91. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg F, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020; 116:1666–1687.
92. Pareek M. YNHHS-COVID-19 – cardiac complications registry. COVID and Cardiovascular Disease session, ESC Congress. 2020.
93. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7): 831-840.doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
94. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5:802–810.

95. Pezzini A, Padovani A. “Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 16, no. 11, pp. 636–644, Nov. 2020, doi: 10.1038/s41582-020-0398-3.
96. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Brandon MH. Headache is an important symptom in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020 Nov 18;7(4):409-411: doi: 10.1515/dx-2020-0048.
97. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251- 2261: doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6.
98. Zorec R, Zupanc T.A, and Verkhatsky A. “Astroglipathology in the infectious insults of the brain,” *Neurosci. Lett.*, vol. 689, pp. 56–62, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.003.
99. Ye Q, Wang B, Zhang T, et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319(2): G245-G252.
100. Perisetti A, Gajendran M, and Goyal H. Putative mechanisms of diarrhea in COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(13): 3054-3055.
101. Wang F, Zheng S, Zheng C, et al. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea. *Life Sci* 2020; 260: 118312.
102. El Moheb M, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19. *JAMA*. 2020 Nov 10;324(18): 1899-1901.doi: 10.1001/jama.2020.19400.
103. Baj J. et al., “COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge,” *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 6, p. 1753, Jun. 2020, doi: 10.3390/jcm9061753.

104. Lee N. et al., “A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 20, pp. 1986–1994, May 2003, doi: 10.1056/NEJMoa030685.
105. Disser N.P et al., “Widespread diversity in the transcriptomes of functionally divergent limb tendons,” *J. Physiol.*, vol. 598, no. 8, pp. 1537–1550, Apr. 2020, doi: 10.1113/JP279646.
106. Freeman E.E et al., “The spectrum of COVID-19–associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 83, no. 4, pp. 1118–1129, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
107. Ho S.M.Y, Kwong-Lo R.S.Y, Mak C.W.Y and Wong J.S, “Fear of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Among Health Care Workers.,” *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 73, no. 2, pp. 344–349, Apr. 2005, doi: 10.1037/0022-006X.73.2.344.
108. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr.*2020 Mar 6;33(2):e100213.doi: 10.1136/gpsych-2020-100213. eCollection 2020.
109. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2): e16-e25.
110. (Peng YD, Meng K,Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48(0): E004.)
111. (Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, et al. Risk factors for mortality in 244 older adults with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(6): E19-e23)
- 112.Parohan M, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational

studies. *Aging Male* 2020 Dec;23(5):14161424. doi:10.1080/13685538.2020.1774748. Epub 2020 Jun 8.

113. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1): 855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3.

114. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M et al Gender Differences in Patients With COVID-19: focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* 2020 ;8:152.

115. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.

116. Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for Healthcare-Associated Infection Control and Prevention, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci* 2020 ;35:e112.

117. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et.al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 2020;584:430–436.

118. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020;11:29.

119. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.

120. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31:1068–1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

121. Holman N, Knighton P et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):823-833. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0. Epub 2020 Aug 13.
122. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019- United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13): 382-386.doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
123. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506
124. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1;116(10):1666-1687.doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
125. Zuin M, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Jul;81(1): e84-e86.doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.059. Epub 2020 Apr 11.
126. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1;116(10):1688-1699. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
127. Ng WH, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio.* 2021 Feb 9;12(1):e03647-20. doi: 10.1128/mBio.03647-20.
128. Öztürk S, Turgutalp K, Arici M, Odabas A R, Altiparmak M R, Aydin Z ve ark. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Dec 4;35(12): 2083-2095.doi: 10.1093/ndt/gfaa271.

129. Alzoughool F, Abumweis S, Alanagreh L, Atoum M , Associations of pre-existing cardiovascular morbidity with severity and the fatality rate in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect.* 2022 Feb;13(1):37-50. doi: 10.24171/j.phrp.2021.0186. Epub 2022 Feb 18.
130. Tan L, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Mar 27;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.
131. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):577-583. doi: 10.1002/jmv.25757. Epub 2020 Mar 23.
132. Yolcu S ve ark. Can mean platelet volume levels of trauma patients predict severity of trauma? *Platelets.* 2014;25(4): 279-84.doi: 10.3109/09537104.2013.809410. Epub 2013 Jul 15.
133. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506:145–148.
134. Aydınılmaz F. ve ark. Significance of MPV, RDW and PDW with the Severity and Mortality of COVID-19 and Effects of Acetylsalicylic Acid Use. *Clin Appl ThrombHemostan-Dec2021;27:10760296211048808.* doi: 10.1177/10760296211048808.
135. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. 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.* 2020;8(5):475–481.
136. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa248.
137. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020.

138. Yun H, Sun Z, Wu J, et al. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. *Clin Chim Acta*. 2020; 507:94–97.
139. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020; 55:2000524.
140. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis*. 2020;95:183–191
141. ChenC, JiangJ, XuX, HuY, HuY, ZhaoY. Dynamic liver function indexes monitoring and clinical characteristics in three types of COVID-19 patients.medRxiv.doi:10.1101/2020.05.13.20099614
142. Gong J, Ou J, Qiu X, et al. A tool to early predict severe corona virus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15)833840.doi.org/10.1093/cid/ciaa443
143. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int* 2020 Apr 2. <https://doi.org/10.1111/liv.14455>.
144. Huang J, Cheng a, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol* 2020 May 25. <https://doi.org/10.1002/jmv.26003>.
145. Bertolini A, et al. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5): 1864-1872.doi: 10.1002/hep.31480. Epub 2020 Oct 20.
146. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>.
147. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. medRxiv 2020 Feb 27. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191>.

148. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. 10.1001/jama.2020.1585.
149. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505: 190-191.
150. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
151. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. 10.1056/NEJMoa2002032.
152. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.