



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19
HASTALARININ KLİNİK, RADYOLOJİK VE
LABORATUVAR (TROMBOSİT/LENFOSİT,
NÖTROFİL/LENFOSİT, LENFOSİT/C-REAKTİF-
PROTEİN/ ORANLARI) ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cuma Önder YEŞİLDAĞ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

GAZİANTEP

2021

T.C.

GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19
HASTALARININ KLİNİK, RADYOLOJİK VE
LABORATUVAR (TROMBOSİT/LENFOSİT,
NÖTROFİL/LENFOSİT, LENFOSİT/C-REAKTİF-
PROTEİN/ ORANLARI) ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cuma Önder YEŞİLDAĞ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Cuma YILDIRIM

GAZIANTEP

2021

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARININ KLİNİK, RADYOLOJİK VE
LABORATUVAR (TROMBOSİT/LENFOSİT, NÖTROFİL/LENFOSİT, LENFOSİT/C-REAKTİF-
PROTEİN/ ORANLARI) ANALİZİ**

Dr. Cuma Önder YEŞİLDAĞ

03.05.2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Behçet AL
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Prof. Dr. Cuma YILDIRIM
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Cuma YILDIRIM
2. Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
3. Dr. Öğretim Üyesi Demet ARI YILMAZ (SANKO ÜNİVERSİTESİ)

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez hocam sayın Prof. Dr. Cuma YILDIRIM'a, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Behçet AL'a, Prof. Dr. Şevki Hakan EREN'e, Prof. Dr. Suat ZENGİN'e ve Doktor Öğretim Üyesi Mustafa SABAK'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu yoğun süreçte birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, beraber çalışmaktan keyif aldığım Gaziantep Üniversitesi Acil Servis personeline teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmanın çeşitli aşamalarında desteklerini esirgemeyen Dr. Engin ARSLAN'a, Öğr. Gör. Tanyeli KAZAZ'a ve değerli dostum Dr. Fuat YAVRUM'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, desteklerini daima arkamda hissettiğim, başarılarımın baş mimarları canım annem Naime YEŞİLDAĞ ve babam Nezir YEŞİLDAĞ'a; kardeşim oldukları için gurur duyduğum Can Çağdaş YEŞİLDAĞ ve Deniz YEŞİLDAĞ'a şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince her daim yanımda olan; zoru kolay, imkânsızı mümkün kılan; ışığım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Esin KOÇ YEŞİLDAĞ'a binlerce kez teşekkür ederim.

Son olarak; COVID-19 pandemisinde canı pahasına görev alan, başkalarının hayatını kurtarmak için kendi hayatından vazgeçen meslektaşlarım başta olmak üzere tüm sağlık personeline teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

“Şu cihanda bana ilimden daha yakın bir dost bulunmaz. İlim hazineye bedeldir; zira hazineyi sen muhafaza edersin, ilim ise seni muhafaza eder.” -Nizamülmülk

Dr. Cuma Önder YEŞİLDAĞ

GAZİANTEP-2021

ÖZET

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARININ KLİNİK, RADYOLOJİK VE LABORATUVAR (TROMBOSİT/LENFOSİT, NÖTROFİL/LENFOSİT, LENFOSİT/C-REAKTİF-PROTEİN/ ORANLARI) ANALİZİ

Dr. Cuma Önder YEŞİLDAĞ

Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cuma YILDIRIM

Mayıs 2021

AMAÇ: 2019 sonlarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan yeni bir koronavirüs türü COVID-19 pandemisine yol açmıştır. 2021 yılı Mart ayına kadar 100 milyonu aşkın insan SARS-COV-2 ile enfekte olmuş ve 2 milyondan fazla insan hayatını kaybetmiştir. COVID-19 tanısı alan hastaların prognozunu öngörmek tedavinin planlanması açısından önem arz eder. Bu çalışmada COVID-19 hastalarının başvuru esnasındaki çeşitli laboratuvar değerleri, toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri, komorbid hastalıkları gibi verileri incelenmiş ve bu parametrelerin ağır hastalık tablosu ile ilişkisi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD: Gaziantep Üniversitesi Erişkin Acil Servisine başvurup, hastaneye yatışı uygun görülen hastaların verileri toplanmıştır. İncelenen veriler; yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkların varlığı, hastaların başvuru esnasındaki şikayetleri, toraks tomografi görüntüleri, C-reaktif-protein ve D-Dimer düzeyleri, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve nötrofil sayısıdır. Bu verilerden yola çıkarak hastaların lenfosit/c-reaktif-protein (LCR), nötrofil/lenfosit (NLR), trombosit/lenfosit (PLR) oranları da hesaplanmış ve incelemeye dâhil edilmiştir.

BULGULAR: Çalışma; dâhil edilme kriterlerini karşılayan 226 kadın, 303 erkek olmak üzere 529 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Komorbid hastalıkların varlığı ile ağır COVID-19 hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Ağır hastalık tablosundaki hastalarda yaş, CRP ve D-Dimer seviyeleri, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, NLR oranı, PLR oranı hafif hastalık tablosundaki hastalara göre anlamlı olarak yüksek iken ($p=0,001$); lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve LCR oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Bilgisayarlı tomografi ciddiyet skoru ağır hastalarda hafif hastalara göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,001$).

SONUÇ: Bu çalışmada kötü prognoz ile ilişkilendirilen bulgular; ileri yaş, komorbid hastalıkların varlığı, CRP yüksekliği, D-Dimer yüksekliği, lenfopeni, NLR oranının 5,58'in üzerinde olması, LCR oranının 23,2'nin altında olması, PLR oranının 202,65'in üzerinde olması ve bilgisayarlı tomografi ciddiyet skorunun 7'nin üzerinde olmasıdır.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19; NLR; PLR; LCR; lenfopeni

ABSTRACT

CLINICAL, RADIOLOGICAL AND LABORATORY (THROMBOCYTE, NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE, LYMPHOCYTE/ C- REACTIVE- PROTEIN RATIOS) ANALYSIS OF COVID-19 PATIENTS IN EMERGENCY CARE UNIT

Dr. Cuma Önder YEŞİLDAĞ

Residency Thesis, Department of Emergency Medicine

Supervisor: Prof. Dr. Cuma YILDIRIM

May 2021

PURPOSE: A new coronavirus variant that emerged in Wuhan, China in late 2019 caused the COVID-19 pandemic. Predicting the prognosis of patients diagnosed with COVID-19 is important for planning treatment. In this study, data such as various laboratory values, thorax computed tomography scans, comorbid diseases have been analysed and relationship between these parameters and severe illness has been searched.

MATERIAL AND METHODS: Data were collected from patients who applied and hospitalized in Gaziantep University Adult Emergency Unit. The collected data were age, gender, comorbid diseases, symptoms at the time of application, thorax computed tomography scans, C-reactive protein and D-Dimer levels, lymphocyte count, thrombocyte count, leucocyte and neutrophil counts. Based on these results; lymphocyte/c-reactive protein ratio (LCR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte/lymphocyte ratio (PLR) were calculated and analysed.

RESULTS: The study was conducted with 529 patients, 226 women and 303 men who met the inclusion criteria. There was a statistically significant relationship between existence of comorbid diseases and severe COVID-19 disease ($p=0,001$). While patients's age, CRP and D-Dimer levels, leucocyte number, neutrophil number, neutrophil percentage, NLR, PLR values of severe disease group were found statistically higher than those mild disease group ($p=0,001$); lymphocyte number, lymphocyte percentage and LCR were statistically lower ($p=0,001$). Computed tomography severity score were significantly higher in severe disease group than mild disease group ($p=0,001$).

CONCLUSION: Findings associated with poor prognosis in this study were; advanced age, presence of comorbid diseases, high CRP, high D-Dimer, lymphopenia, NLR ratio above 5.58, LCR ratio below 23.2, PLR ratio above 202.65 and computed tomography severity score above 7.

KEYWORDS: COVID-19; NLR; PLR; LCR; lymphopenia

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	İV
ÖZET	İV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XII
GRAFİK LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. COVID-19	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Tarihçe.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etken.....	7
2.1.5. Bulaşma Yolu	10
2.1.6. Risk Faktörleri	10
2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular	12
2.1.8. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.1.9. Görüntüleme Bulguları	17
2.1.10. Tanı.....	21
2.1.11. Tedavi.....	23
2.2. COVID-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler	29
2.2.1. C-Reaktif Protein	29
2.2.2. D-dimer.....	30
2.2.3. Lökosit.....	30
2.2.4. Nötrofil	31
2.2.5. Lenfosit.....	31
2.2.6. Trombosit.....	31
2.2.7. Nötrofil / Lenfosit Oranı	31
2.2.8. Trombosit / Lenfosit Oranı	32

2.2.9.	Lenfosit / C-reaktif Protein Oranı	32
2.3.	COVID-19 ile ilgili Kriterler, Skorlamalar ve Sınıflamalar.....	33
2.3.1.	COVID-19 Hastalığının Klinik Ciddiyetinin Sınıflandırılması	33
2.3.2.	COVID-19 Hastalığının Prognozunu Tahmin Etmede Kullanılan Skorlamalar .	34
2.3.2.1.	CURB-65 Skoru.....	35
2.3.2.2.	Pnömoni Ciddiyet İndeksi (Pneumonia Severity Index, PSI).....	35
2.3.2.3.	COVID-GRAM Risk Skoru.....	37
2.3.2.4.	COVID-19 için 4C Mortalite Skoru	37
2.3.2.5.	Hızlı COVID-19 Ciddiyet İndeksi (Quick COVID-19 Severity Index, qCSI)	38
2.3.2.6.	VACO İndeksi	39
2.3.3.	COVID-19 Hastalarının Hastaneye Yatış Kriterleri	40
2.3.4.	COVID-19 Hastalığında Kullanılan Radyolojik Sınıflama ve Skorlamalar	41
2.3.4.1.	COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi	41
2.3.4.2.	Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Ciddiyet Skoru (CT-SS, Chest Computed Tomography Severity Score)	42
2.3.4.3.	Toplam Ciddiyet Skoru (TSS, Total Severity Score).....	43
2.3.4.4.	Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Skoru (Chest Computed Tomography Score).....	43
2.3.4.5.	SARI Göğüs X-ray Ciddiyet Skorlama Sistemi.....	45
2.3.4.6.	Rale Sınıflaması.....	45
2.3.4.7.	Göğüs X-Ray Skoru.....	45
3.	MATERYAL VE METOT.....	47
3.1.	Araştırmanın Konusu	47
3.2.	Araştırmanın Amacı	47
3.3.	Araştırmanın Türü ve Etik Yönü	48
3.4.	Araştırmanın Yapıldığı Yer	48
3.5.	Araştırma Evreni	48
3.5.1.	Dâhil Edilme Kriterleri	49
3.5.2.	Dışlanma Kriterleri	49
3.6.	Araştırmanın Sınırlılıkları	49
3.7.	İstatistiksel Yöntem.....	49
4.	BULGULAR.....	50
5.	TARTIŞMA.....	68
6.	SONUÇ	73
7.	KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

n: Vaka Sayısı

%: Yüzde

2019- nCoV: 2019 Yeni Koronavirüs

nCoV: Yeni Koronavirüs

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AUC: Area Under the ROC Curve (ROC eğrisi altında kalan alan)

BT: Bilgisayar Tomografi

CDC: The Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)

COVID-19: Coronavirus Hastalığı-2019

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitüs

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GA: Güven Aralığı

HT: Hipertansiyon

HIV: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat dehidrojenaz

LYM: Lenfosit

LCR: Lymphocyte-to-C-Reactive-Protein Ratio (Lenfosit/C-Reaktif-Protein oranı)

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MERS-Cov: Ortadoğu Solunum yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs

µL: Mililitre

NEU: Nötrofil

NLR: Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio (Nötrofil/Lenfosit oranı)

PLT: Trombosit

PLR: Platelet-to-Lymphocyte Ratio (Trombosit/Lenfosit oranı)

RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu yetmezliği Sendromu Koronavirüsü

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

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19'un İlk 3 Ayı	6
Tablo 2. 01 Mart 2021 Tarihinde Bazı Ülkelerin Mortalite Oranları.....	7
Tablo 3. COVID-19'a Eşlik Eden Bazı Komorbid Hastalıkların Sıklığı ve Etkisi	11
Tablo 4. COVID-19 Hastalarındaki Bazı Belirti ve Bulgular.....	14
Tablo 5. COVID-19 Hastalarının Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri	16
Tablo 6. COVID-19 Hastalığında Akciğer Grafisi Bulguları	18
Tablo 7. COVID-19'da Fleischner Derneği Akciğer Görüntüleme Önerileri	19
Tablo 8. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı Antiviral Ajanlar	24
Tablo 9. Bazı Göstergelerin Ağır Hastalar ve Ağır Olmayan Hastalarla İlişkisi.....	32
Tablo 10. Erişkin Hastalarda COVID-19 Hastalığının Şiddetinin Sınıflandırılması..	34
Tablo 11. Pnömoni Ciddiyet İndeksi (PSI).....	36
Tablo 12. 4C Mortalite Skoru	38
Tablo 13. Hızlı COVID-19 Ciddiyet İndeksi (qCSI).....	39
Tablo 14. CO-RADS Kategorilerine Bakış.....	42
Tablo 15. Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Skoru (Chest Computed Tomography Score).....	44
Tablo 16. Yaşın COVID-19 Hastalık Ciddiyeti ve Mortalitesiyle İlişkisi.....	50
Tablo 17. Cinsiyetin COVID-19 Hastalık Ciddiyeti ve Mortalitesiyle İlişkisi.....	51
Tablo 18. Ek Hastalık Varlığının COVID-19 Hastalığının Şiddeti ve Mortalitesiyle İlişkisi	52

Tablo 19. Kronik Hastalıkların COVID-19 Hastalığının Şiddeti ve Mortalitesiyle İlişkisi	53
Tablo 20. Bilgisayarlı Tomografi Skorunun COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi	54
Tablo 21. D-Dimer Düzeyinin COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi.....	55
Tablo 22. CRP Düzeyinin COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi.....	57
Tablo 23. Lökosit Sayısının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi.....	58
Tablo 24. Nötrofil Sayısının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi	59
Tablo 25. Nötrofil Yüzdesinin COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi.....	60
Tablo 26. Lenfosit Sayısının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi.....	61
Tablo 27. Lenfosit Yüzdesinin COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi	62
Tablo 28. Lenfosit/C-Reaktif Protein Oranının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi	63
Tablo 29. Trombosit Sayısı ile COVID-19 Hastalığının Şiddeti Arasındaki İlişki	64
Tablo 30. Trombosit/Lenfosit Oranının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi..	64
Tablo 31. Nötrofil/Lenfosit Oranı ile COVID-19 Hastalığının Şiddeti Arasındaki İlişki	66
Tablo 32. Değişkenlerin ROC Analizi Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi.....	67
Tablo 33. İncelenen Değişkenlerin COVID-19 Hastalığının Şiddeti ile İlişkisi.....	67

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koronavirüs'ün Şematik Yapısı.....	8
Şekil 2. 2019-Ncov Genomlarının ve Betacoronavirus Cinsinin Temsili Virüslerinin Filogenetik Analizi	9
Şekil 3. SARS-Cov-2'nin Hücre İçi Döngüsü	9
Şekil 4. COVID-19'un Tahmini Kuluçka Süresi Dağılımı	12
Şekil 5. COVID-19 Hastalığının Seyriyle İlgili Zaman Çizelgesi	13
Şekil 6. COVID-19'da Posterior-Anterior Akciğer Grafisinde Bilateral, Alt Zonlarda Tutulum	17
Şekil 7. A-C, 38 yaşında erkek hastanın göğüs bilgisayarlı tomografi görüntüsü	20
Şekil 8. 63 yaşında kadın, konfirme edilmiş COVID-19 hastası. BT kesitinde bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri izlenmekte.....	20
Şekil 9. Belirtilerin Başlangıcından İtibaren Göğüs BT Taramalarında Akciğer Tutulumundaki Değişiklikler.....	21
Şekil 10. Ayaktan Başvuran Hastalar İçin Sorgulama Kılavuzu.....	22
Şekil 11. Klinik Çalışmalarda Denenmekte Olan Bazı Ajanların SARS-Cov-2 Virüsüne Etki Mekanizmaları.....	26
Şekil 12. COVID-19 Aşısı Çalışmalarına Bakış	28
Şekil 13. Göğüs X-Ray Skoru, Birinci Adım. Akciğerlerin Bölgelere Ayrılması.....	46

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. BT Skoru Değişkeninin ROC Analizi Grafiği	55
Grafik 2. D-Dimer Değişkeninin ROC Analizi Grafiği.....	56
Grafik 3. CRP Düzeyinin ROC Analizi Grafiği	57
Grafik 4. Lökosit Sayısının ROC Analizi Grafiği	58
Grafik 5. Nötrofil Sayısının ROC Analizi Grafiği.....	59
Grafik 6. Nötrofil Yüzdesinin ROC Analizi Grafiği	60
Grafik 7. Lenfosit Sayısının ROC Analizi Grafiği	61
Grafik 8. Lenfosit Yüzdesinin ROC Analizi Grafiği.....	62
Grafik 9. LCR Değerinin ROC Analizi Grafiği.....	63
Grafik 10. PLR Değerinin ROC Analizi Grafiği	65
Grafik 11. NLR Değerinin ROC Analizi Grafiği	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 Aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde nedeni tanımlanamayan bir dizi pnömoni vakası bildirilmiştir. Bu hastaların alt solunum yollarından alınan örneklerin analizlerinde etkenin yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) olduğu gösterilmiştir (1). Bu yeni Koronavirüs tipi, bir süreliğine 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır. Koronavirüsler insanlarda genellikle hafif klinik semptomlara yol açar. 2019-nCoV'a kadar bu durumun bilinen iki istisnası Akut Ciddi Solunum Yetersizliği Sendromu'na (SARS) sebep olan SARS-CoV ve Ortadoğu Solunum Sendromu'na (MERS) sebep olan MERS-COV'dur. Bu yeni Koronavirüs daha sonra SARS CoV'a yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiş; hastalığın ismi Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak anılmaya başlamıştır. İlk COVID-19 hastalarının Wuhan kentindeki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile epidemiyolojik ilişkisi olduğu anlaşılmıştır. Yapılan filogenetik analizler SARS-CoV-2 için en olası doğal konağın yarasalar olduğuna işaret etse de, bu virüsün insanlara iletilmesinde ara konakların rol oynamış olabileceğini gösteren bazı veriler mevcuttur (2).

Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak 2020 tarihinde Tayland'da görülmüştür. Daha sonra kısa zamanda Japonya, Kore Cumhuriyeti, Vietnam, Almanya, Amerika Birleşik Devletleri ve Singapur'a yayılmıştır. 1 Aralık 2019'da konfirme edilmiş ilk vakanın üzerinden üç ay bile geçmeden; 6 Şubat 2020 tarihinde 25 ülkeden toplam 28.276 konfirme edilmiş vaka ve 565 ölüm bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 30 Ocak 2020'de "Uluslararası Kamu Sağlığı Acil Durumu" ilan edildiğini duyurmuştur. DSÖ 11 Mart 2020'de küresel salgın ilan etmiştir (3). Dünyada 01 Mart 2021'e kadar 114.217.365 COVID-19 tanısı konmuş; bunların 2.533.014'ü hayatını kaybetmiştir (4).

Türkiye'de COVID-19'a yönelik çalışmalar henüz Çin dışında bir vaka görülmemişken, 10 Ocak 2020 tarihinde başlamıştır ve 22 Ocak'ta Bilim Kurulu ilk toplantısını gerçekleştirmiştir. Bu toplantıda alınan kararlar neticesinde Türkiye'de 11 Mart tarihine kadar vaka görülmemiştir (5). 11 Mart 2020'den 1 Mart 2021'e kadar Türkiye'de 2.701.508 COVID-19 tanısı konmuş ve bu hastaların 28.569'u hayatını kaybetmiştir (4).

COVID-19 etkeninin bulaşında asıl olarak damlacık yolu rol oynasa da; enfekte kişilerin öksürme, aksırma yoluyla saçtıkları damlacıkların eller aracılığıyla ağız, burun veya göz mukozasına direkt teması yoluyla da bulaşabilmektedir (6). Enfeksiyonun yaygın belirtileri ateş, öksürük ve yorgunluktur. Lovato ve arkadaşlarının yaptığı 1516 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada; ateş (%85,6), öksürük (%68,7), yorgunluk (%39,4), nefes darlığı (%18,6), kas ve eklem ağrıları (%14,8), baş ağrısı (%13,6), bulantı veya kusma (%5,0), ishal (%3,7) semptomları rapor edilmiştir (7). Koku ve tat alma duyularında azalma da COVID-19 hastalığının belirtileri arasında yer edinmiştir (8). COVID-19'un kesin tanısı, SARS-CoV-2 RNA'nın ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanmasıyla konulur (9). COVID-19 hastalığının derecesi asemptomatikten, fulminan ve ölümcül duruma kadar değişkenlik gösterebilir (10). Morbidite ve mortalite, 60 yaş üzeri hastalarda ve kronik hastalık varlığında dramatik bir artış göstermektedir. Henüz hastalığı önlemek veya tedavi etmek için spesifik bir ilaç yoktur ancak çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle virüsün yayılmasını önleme konusunda hızlı davranmak büyük önem arz etmektedir (11).

Tedavide etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir antiviral ajan yoktur. Ebola, İnfluenza, HIV, SARS, MERS enfeksiyonlarının ve bazı otoimmün-inflamatuvar hastalıklarının tedavisinden yola çıkarak kullanılmakta olan bazı ilaçlar mevcuttur. Klinik çalışmaların bazıları virüsün hücre içine girmesinin engellenmesi ve virüsün genom replikasyonundan sorumlu enzimin inhibe edilmesi gibi antiviral etkinliğe odaklanmıştır. Bazı klinik çalışmalar ise insanın bağışıklık yanıtına odaklanmıştır. Halen devam etmekte olan klinik çalışmalarda bu ilaçların güvenilirliği ve etkinliğini test edilmektedir. Bu ilaçlardan bazıları; virüsün hücre membranından içeri alınmasını engellediği düşünülen klorokin/hidroksiklorokin, camostat mesilat, umifenovir; RNA-bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe eden remdesivir ve favipravir; viral proteaz inhibitörleri ivermectin ve lopinavir/ritonavir; insan immün sistemine etki eden tocilizumab, deksametazon ve SARS-CoV-2 Spesifik nötralize edici antikorlardır (12).

DSÖ COVID-19 pnömonisini; komplike olmamış hastalık, hafif pnömoni, ağır pnömoni ve ARDS olmak üzere 4 seviyede tanımlamıştır (13). Hastaların %80'i soğuk algınlığı benzeri semptomlar ve hafif pnömoni kliniği ile prezente olur. Hastaların

%15'inde nefes darlığı ve ağır pnömoni gelişir. Kalan %5'lik grupta ise solunum yetmezliği, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi ölümlerle sonuçlanabilen tablolar izlenir (14). Mortalite sıklığı ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin muhtemel sebepleri arasında demografik farklılıklar, SARS-CoV-2 RT-PCR testi stratejisindeki farklılıklar, COVID-19'a bağlı ölümlerin raporlanmasındaki farklılıklar sayılabilir (15). Örneğin 11 Şubat 2020 tarihine kadar Çin'deki mortalite oranı %2,3 iken, İtalya'da 17 Mart 2020'ye kadar COVID-19 mortalite oranı % 7,2'dir (15).

Komplike olmamış veya hafif pnömoni kliniğindeki hastaların hastaneye yatırılmasına gerek olmayabilir. Hastanın tedavisi planlanırken hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi, ağır hastalık gelişimi için risk faktörlerinin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Solunum dakika sayısı > 23 , oda havasında parmak ucu oksijen saturasyonu < 94 , kan basıncı $< 90/60$ mmHg veya ortalama kan basıncı < 65 mmHg, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir (5). New York City'de yapılan, 393 yatan hastanın dâhil edildiği bir çalışmada; yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, trombositopeni, inflamatuvar belirteçlerde (CRP, D-dimer, ferritin, prokalsitonin) ve karaciğer enzimlerinde artış izlenmektedir (16). COVID-19 hastalarında buzlu cam görünümü, kaldırım taşı görünümü, konsolidasyon, interlobuler septal kalınlaşma, bronşiyal duvar kalınlaşması, lineer opasiteler izlenebilen BT bulgularıdır (17).

Journal of Medical Virology dergisinde yayınlanan bir meta-analizde, ağır COVID-19 hastalarında nötrofil/lenfosit oranının önemli ölçüde artmış olduğu ve lenfosit/C-Reaktif protein oranının önemli ölçüde azalmış olduğu gösterilmiştir (18). International Immunopharmacology dergisinde yayınlanan Çin menşeli bir çalışmada; yaş, lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ağır hastalarda, ağır olmayan hastalara kıyasla önemli derece yüksek saptanmıştır (19).

Bu çalışmada; acil servise çeşitli semptomlar ile başvurmuş, RT-PCR analizi ile COVID-19 tanısı almış ve çeşitli endikasyonlarla hastaneye yatışı yapılmış olan hastaların; başvuru esnasındaki şikayetleri, klinik durumları, kronik hastalıkları, yaş ve cinsiyet dağılımları, bilgisayarlı tomografi bulguları, lökosit sayısı, lenfosit sayısı,

nötrofil sayısı, trombosit sayısı, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, CRP ve D-dimer düzeyleri incelenmiş ve bu hastaların trombosit/lenfosit (PLR), nötrofil/lenfosit (NLR), lenfosit/C-Reaktif-Protein (LCR) oranlarının prognozu ön görmedeki yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığı olan COVID-19, dünya çapında yayılarak 2019-2020 pandemisine neden olmuştur (20). Şu ana dek dünya üzerinde 100 milyonun üzerinde doğrulanmış COVID-19 vakası vardır (4). İnsandan insana bulaştan temel olarak damlacık yolu ve direkt temas sorumludur (6). Fekal oral yol ile bulaşın da mümkün olduğu gösterilmiştir (21).

2.1.2. Tarihçe

2019 Aralık ayının sonlarında Çin'deki Hubei eyaletinin Wuhan kentindeki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nda ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve gastrointestinal semptomlarla karakterize gizemli bir pnömoni vaka dizisi vuku bulmuştur. Bu market 1 Ocak 2020'de kapatılmıştır. Hastalık 2020 Ocak ayında Çin'in farklı şehirlerinde binlerce insana yayılmıştır (3). SARS-CoV-2'nin genom dizilimi 7 Ocak 2020'de haritalandırılmıştır (2). Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak'ta Tayland'da bildirilen 61 yaşında Çinli bir kadındır (5). İlk impote ölüm vakası Filipinlerde 1 Şubat 2020 tarihinde meydana gelmiştir (22). Avrupa'daki ilk üç vaka 24 Ocak tarihinde Fransa'da tespit edilmiş olup, bu vakaların semptomlarının sırasıyla 17, 19 ve 23 Ocak'ta başladığı bildirilmiştir. Avrupa'daki COVID-19 sebepli ilk ölüm 15 Şubat tarihinde yine Fransa'da gerçekleşmiştir (23). Türkiye'deki ilk vaka 10 Mart'ı 11 Mart'a bağlayan gece, dönemin Sağlık Bakanı Fahrettin Koca tarafından açıklanmıştır. Türkiye'deki COVID-19 sebepli ilk ölüm 15 Mart tarihinde meydana gelmiştir (24). 15 Mart 2020'de Türkiye Cumhuriyeti Gençlik ve Spor Bakanlığı tarafından yapılan açıklamaya göre Umre'den dönen 10.330 vatandaştan 5.392'si Ankara'daki, 4.938'i Konya'daki devlet yurtlarında karantina altına alınmıştır (25).

Tablo 1. COVID-19'un İlk 3 Ayı (3,23)

2019	Kasım	Wuhan, Hubei'de gizemli pnömoni vakaları
	1 Aralık	Konfirme edilmiş ilk nCoV vakası
	10 Aralık	Hunaan Deniz Ürünleri Marketi ile ilişkilendirilmiş ilk konfirme edilmiş vaka
	31 Aralık	Lokal ajanstan ilk epidemiyolojik uyarı
2020	1 Ocak	Hunaan Deniz Ürünleri Pazarı kapatıldı.
	13 Ocak	Tayland'daki ilk nCoV vakası
	24 Ocak	Avrupa'da tespit edilen ilk vaka (Fransa)
	30 Ocak	DSÖ tarafından uluslararası kamu sağlığı acil durumu ilan edildi.
	15 Şubat	Avrupa'da COVID-19'a bağlı ilk ölüm (Fransa)

2.1.3. Epidemiyoloji

13 Kasım 2020 tarihine kadar Dünya'da 114.217.365 COVID-19 tanısı konmuş olup, bunların 2.533.014'ü hayatını kaybetmiştir (4). CDC tarafından yayınlanan 72.314 hastanın kayıtlarının incelendiği raporda; 44.672 hastanın tanısı konfirme edilmiş, 16.186 hasta şüpheli vaka olarak değerlendirilmiş, 10.567 hastaya klinik değerlendirme ile tanı konmuş ve 889 kişi asemptomatik olarak değerlendirilmiştir. Konfirme edilmiş 44.672 hastanın büyük bir çoğunluğunun (%86) 30-79 yaş aralığında olduğu görülmüştür. Tanısı kesinleşmiş hastaların 1023'ü hayatını kaybetmiştir. Bu çalışmaya göre mortalite oranı % 2,4 olarak tespit edilmiştir (26). 01 Mart 2021 itibari ile küresel mortalite oranı %2,2'dir. Aynı tarihlerde Türkiye'de mortalite hızı %1,06'dır. Mortalite hızı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (4).

Tablo 2. 01 Mart 2021 Tarihinde Bazı Ülkelerin Mortalite Oranları (4)

Türkiye	% 1,06	Kazakistan	% 1,20
Yunanistan	% 3,40	Irak	% 1,92
Fransa	% 2,27	Mısır	% 5,86
İtalya	% 3,34	Suudi Arabistan	% 1,72
Çin	% 5,16	İrlanda	% 1,97
ABD	% 1,80	Danimarka	% 1,12
İngiltere	% 2,94	Almanya	% 2,89

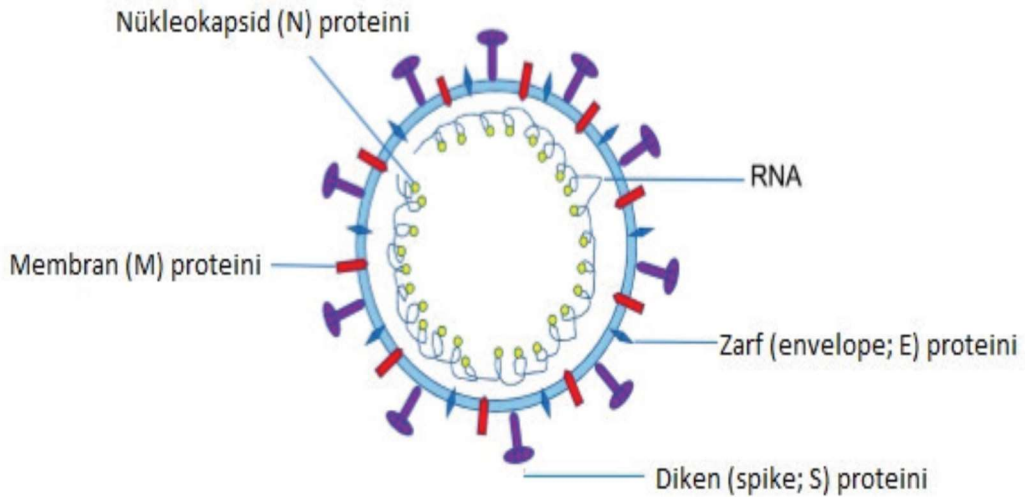
Çocuklarda semptomatik COVID-19 enfeksiyonu erişkinlere göre daha nadir görülür. Pediatrik grupta bazı ağır vakalar bildirilmişse de genellikle hastalık hafif seyirlidir (27). Çin’de 191 hastanın verileri incelenerek yapılan bir çalışmada hastalığa yakalananların medyan yaşı 56 (18 yaş-87 yaş) olarak tespit edilmiştir (28).

COVID-19’un kişiler arası bulaşı esas olarak aile içindeki veya arkadaş çevresindeki hastalar ve kuluçka süresindeki taşıyıcılar ile yakın temas sonucu gerçekleşir (29). SARS-CoV-2 ile enfekte bir kişiden diğerine bulaş riskini maruziyetin türü ve süresi, koruyucu tedbirlerin kullanımı ve bireysel faktörler (örn. Hasta bireyin viral yükü) etkiler. İkincil enfeksiyonlar sıklıkla ev içi temas ile ve sağlık tesislerinde koruyucu ekipman kullanılmaması sonucu izlenir. Yakın temasın eşlik ettiği iş, sosyal ve aile toplantılarına bağlı toplu vakalar bildirilmiştir (30). 181 olgunun analiz edildiği bir çalışmada medyan inkübasyon periyodunun 5,1 gün olduğu tespit edilmiş olup bu olguların %97,5’inde 11,5 gün içerisinde semptom gelişmiştir (31).

2.1.4. Etken

Koronavirüs ailesi toplumda yaygın olarak görülür ve genellikle kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olur. Ancak Orta Doğu Solunum

Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) hastalığı etkenleri de koronavirüs ailesindedir. İnsanlar arasında dolaşan koronavirüs türleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) dışında hayvanlarda da birçok koronavirüs alt türü gösterilmiştir. Bu virüsler hayvanlardan insanlara geçerek hastalığa sebep olabilir. Örneğin MERS-CoV tek hörgüçlü develerden, SARS-CoV ise misk kedilerinden insanlara bulaşmıştır (5). SARS-CoV-2'nin Betacoronavirus cinsinin Sarbecovirus alt cinsine ait olduğu gösterilmiştir (32). Tek zincirli, zarflı bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2, pozitif polaritelidir. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuk benzeri uzantılar vardır (5).



Şekil 1. Koronavirüs'ün Şematik Yapısı (5)

2018 yılında Doğu Çin'de, iki yarasa türü üzerinde yapılan filogenetik çalışmalarda SARS-CoV ile yakın ilişkili iki koronavirüs suşu gösterilmiştir (Bat-SL-CoVZC45 ve Bat-SL-CoVZXC21). Yunnan eyaletinde yapılan genom sekanslama çalışmalarında Rhinolophus affinis'ten izole edilen BatCoV-RaTG13 virüsünün SARS-CoV-2'nin en yakın akrabası olduğu anlaşılmıştır. Sars-Cov-2'nin BatCoV-RaTG13 ile yakın filogenetik ilişkisi COVID-19'un yarasalarda ortaya çıkmış olabileceğine işaret eder (Şekil 2) (33).

SARS-CoV-2, tıpkı SARS-CoV gibi insan hücrelerini enfekte etmek için anjiotensin dönüştürücü enzim-2 reseptörlerini kullanır (33). COVID-19 hastalığının şiddeti pro-inflamatuar faktörlerdeki (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, granülosit-koloni uyarıcı faktör, interferon- γ -indüklenebilir protein 10, monosit kemoatraktan protein 1, makrofaj enflamatuar protein-1 alfa ve TNF-a) artışa bağlıdır (1,28,35).

2.1.5. Bulaşma Yolu

Hastalık esasen damlacık yolu ile bulaşır. İnsandan insana doğrudan temas ile de bulaş mümkündür. Bulaştaki bu özellikler influenza ile benzerlik göstermektedir. Enfekte birey konuştuğunda, öksürdüğünde veya aksırdığında etrafa saçtığı damlacıklardaki virüsün sağlıklı kişinin mukozasına doğrudan teması ile bulaş gerçekleşebileceği gibi, bu damlacıkların sağlıklı kişilerin elleri ile teması sonrası ellerin ağız, burun ve göze götürülmesi ile de bulaşabilir (5,36). Plasentadan geçiş ile ilgili veriler yeterli değildir. Son trimestırda SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu konfirme edilmiş olan gebeler üzerinde yapılan çalışmada maternal bulaşla dair kanıt bulunmamıştır (37). Gaita kültüründen canlı virüs izole edilmiş olmasına rağmen fekal-oral yol ile bulaşın virüsün yayılmasında önemli bir rolü olduğu gösterilememiştir (38).

2.1.6. Risk Faktörleri

Kronik hastalık varlığında COVID-19'un daha ciddi hastalık tablosuna yol açtığı saptanmıştır. Çin'de toplam 1558 hastanın kayıtlarını içeren 6 retrospektif çalışmaya ilişkin meta-analizde hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları olan kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiği tespit edilmiştir (39). Konfirme edilmiş 202 COVID-19 hastasının dahil edildiği çok merkezli bir retrospektif çalışmada, Tip 2 Diyabetes Mellitus zemininde Vücut Kitle İndeksi ≥ 28 kg/m² olan hastaların COVID-19'u daha ağır geçirme eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (40). CDC tarafından yayınlanan, 44.000 olgunun incelendiği raporda; yaşlılık, kardiyovasküler hastalıklar, KOAH, diyabet, kanser ve hipertansiyon varlığının ölüm riskini arttırdığı belirtilmiştir (14). 1099 olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada SARS-CoV-2 ile

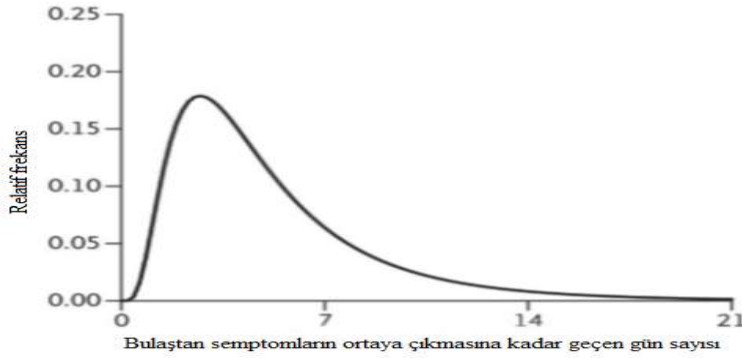
enfekte hastaların medyan yaşı 47 olarak tespit edilmiş olup hastaların %23,7'sinde en az bir kronik hastalığın var olduğu görülmüştür (29). 11.390 sağlıklı insanın 1139 COVID-19 hastası ile mukayese edildiği bir çalışmada kardiyovasküler hastalık, KOAH, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği gibi kronik hastalıkların COVID-19 hastalarında daha sık izlendiği görülmüştür (41). Bu sonuç kronik hastalığı olanların COVID-19'a yakalanma ihtimalinin daha yüksek olduğuna işaret edebilir. COVID-19'a en sık eşlik eden komorbid durum hipertansiyondur. Hipertansiyon varlığında COVID-19'a bağlı mortalite ve morbiditenin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (42). Çocuklarda SARS-CoV-2'nin ağır hastalık tablosuna yol açma riski düşük olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar 60 yaşının altındaki kişiler için ortalama mortalite oranının %0,2'den az olduğunu, 80 yaşın üzerinde bu ortalamanın %9,3 olduğunu göstermiştir (43).

Tablo 3. COVID-19'a Eşlik Eden Bazı Komorbid Hastalıkların Sıklığı ve Etkisi (27)

Kronik Hastalık	Toplam (n=191)	Non-Survival (n=54)	Survival (n=137)	P değeri
Hipertansiyon	58 (30%)	26 (48%)	32 (23%)	0,008
Koroner Arter Hastalığı	15 (8%)	13 (24%)	2 (1%)	< 0,001
Diyabetes Mellitus	36 (19%)	17 (31%)	19 (14%)	0,051
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	6 (3%)	4 (7%)	2 (1%)	0,047
Malignite	2 (1%)	0	2 (1%)	0,37
Kronik Böbrek Hastalığı	2 (1%)	2 (4%)	0	0,024
Diğer	22 (12%)	11 (20%)	11 (8%)	0,016

2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

SARS-CoV-2'nin bulaşından sonra COVID-19 hastalığı semptomlarının ortaya çıkması ortalama 5,1 günlük bir inkübasyon süresi sonrasında olur.

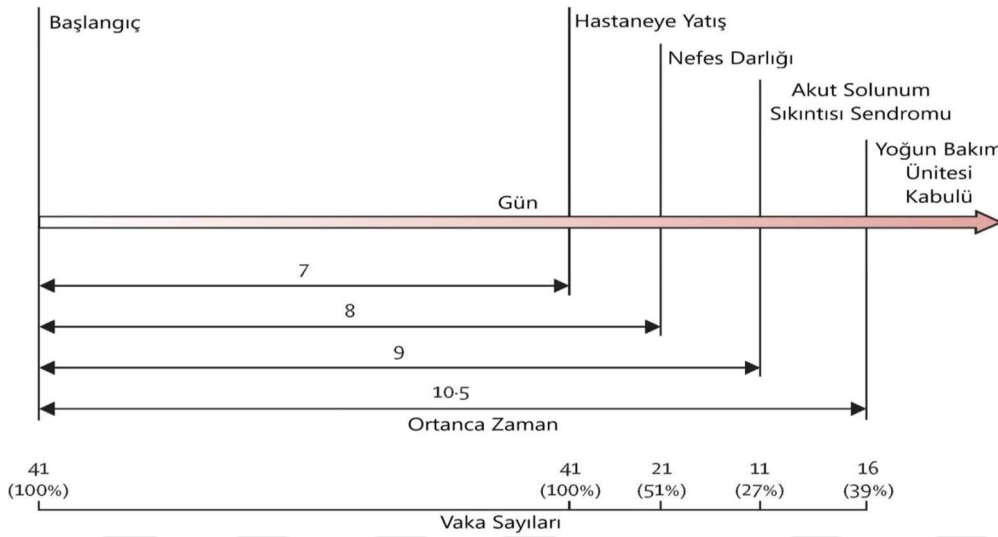


Şekil 4. COVID-19'un Tahmini Kuluçka Süresi Dağılımı (44)

Olguların %97,5'inde bulgular ilk 11,5 gün içinde ortaya çıkar (31). Ölümle sonuçlanan olgularda hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkması ile ölüm arasındaki süre medyan 14 gün olmak üzere 6 ile 41 gün arasında değişmektedir. Bulguların ortaya çıkmasından ölüme kadar geçen süre yetmiş yaşının altındaki kişilerde medyan 20 gün iken bu süre yetmiş yaşının üstünde medyan 11,5 gün olarak karşımıza çıkar (44).

Pandeminin ilk zamanlarında Wuhan merkezli yapılan bir çalışmaya göre hastalığın başlangıcındaki yaygın semptomlar ateş, öksürük ve kas ağrısı veya yorgunluk olarak gösterilmiştir. Bu çalışmaya dâhil edilen 41 hastanın 40'ında ateş izlenmiş ve buna bağlı olarak ateşin görülme sıklığının %98 olduğu belirtilmiştir (1). Amerika Birleşik Devletleri menşeli bir çalışmada başvuru esnasındaki en sık semptomların ateş (%94), öksürük(%88) ve nefes darlığı (%81) olduğu belirtilmiştir. Daha az sıklıkla karşılaşılan semptomlar göğüs ağrısı (%6,3), baş ağrısı (%25), ishal (%6,3) ve tat-koku kaybıdır (%19) (45). İtalya'da 5 retrospektif çalışmadan yola çıkılarak 1556 yatan hastanın verilerinin derlendiği bir çalışmada; ateş (%85,6), öksürük (%68,7) ve yorgunluk (%39,4) yaygın semptomlar arasında sayılmıştır (7). Konjonktivit de COVID-19 bulguları arasında yerini almıştır (46). Çin'de yapılan bir araştırmaya göre hastaların yarısından fazlasında nefes darlığı gelişmiştir. Hastalığın

başlangıcından nefes darlığı gelişene kadar geçen medyan süre 8 gün; belirtilerin başlangıcından hastane yatışına kadar geçen medyan süre 7 gün olarak bulunmuştur (Şekil 5) (1). İngiltere'ye kayıtlı Diamond Princess gemisindeki 3711 kişinin taramasında 531 COVID-19 vakası tespit edilmiş ve bu konfirme edilmiş vakaların yaklaşık yarısında tanı anında herhangi bir belirti olmadığı bildirilmiştir (47).



Şekil 5. COVID-19 Hastalığının Seyriyle İlgili Zaman Çizelgesi (1)

COVID-19'da izlenen bulgular ateş, yorgunluk, öksürük gibi spesifik olmayan bulgulardır. COVID-19'daki bulguların çoğu İnfluenza enfeksiyonlarındaki bulgularla benzerlik gösterir. Kaliforniya merkezli bir çalışmada; RT-PCR testi COVID-19 pozitif olan 59 olgunun, RT-PCR testi COVID-19 negatif olan 203 hasta ile mukayesesinde; tat ve koku alamama bulgusunun oransal olarak COVID-19 pozitif hastalarda anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür (Tat alamama pozitif hastalarda %71,2 iken negatif hastalarda %17,2; koku alamama pozitif hastalarda %67,8 iken negatif hastalarda %16,3) (48).

COVID-19 hastalığı klinik olarak hafif, ciddi ve kritik hastalık olarak sınıflandırılabilir. Hafif hastalık tablosundakiler tüm vakaların %80'ini oluşturur. Geriye kalan olguların %15'i şiddetli hastalık, %5'i de kritik hastalık tablosundadır (14).

Tablo 4. COVID-19 Hastalarındaki Bazı Belirti ve Bulgular (48)

Belirti ve Bulgular	Oran
Yorgunluk	% 81,4
Tat alamama	% 71,2
Ateş	% 69,5
Koku alamama	% 67,8
Öksürük	% 66,1
Baş ağrısı	% 66,1
Kas ağrısı / Eklem ağrısı	% 62,7
Nefes darlığı	% 54,2
İshal	% 47,5
Burun tıkanıklığı	% 47,5
Boğaz ağrısı	% 32,2
Burun akıntısı	% 30,5
Bulantı	% 27,1

DSÖ'nün tanımlamasına göre COVID-19 pnömonisinin sınıflandırması şu şekilde yapılabilir (13):

- Komplike olmamış hastalık: Kendi kendini sınırlanmış üst solunum yolu enfeksiyonu; ateş, halsizlik, öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon,

baş ağrısı, kas ağrısı gibi spesifik olmayan ve ciddi pnömoni işaretlerinin eşlik etmediği bulgular.

- Hafif pnömoni: Klinik ve radyolojik olarak pnömoni olduğu gösterilmiş ancak ciddi pnömoni bulgusu olmayan ve oksijen desteğine ihtiyacı olmayan (oda havasında SpO₂ > % 90) olgular.
- Ciddi Pnömoni: Ateş veya solunum yolu enfeksiyonu şüphesi varlığında aşağıdakilerden en az bir tanesi;
 - Solunum sayısı > 30 solunum/dakika
 - Nefes darlığı
 - Oda havasında SpO₂ < % 90
- ARDS: (Acute Respiratory Distress Syndrome) (Berlin Kriterleri (49))
 - 1 hafta içinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı
 - Akciğer görüntülemesinde efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite
 - Oksijenizasyon:
 - Hafif: 200mmHg < PaO₂/FiO₂ < 300mmHg + PEEP veya CPAP ≥ 5cm H₂O
 - Orta: 100mmHg < PaO₂/FiO₂ < 200mmHg + PEEP ≥ 5cm H₂O
 - Ağır: PaO₂/FiO₂ ≤ 100mmHg + PEEP ≥ 5cm H₂O

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Hastaneye yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarının laboratuvar bulguları arasında; aminotransaminaz ve laktat dehidrojenaz yüksekliği, lenfopeni ve inflamatuvar belirteçlerde (örn. CRP, Ferritin) yükselme dikkat çekmektedir. Amerika

Birleşik Devletlerinde 393 COVID-19 hastasının dâhil edildiği çalışmada; hastaların %90'ında lenfosit sayısı 1500 / mikroL altında tespit edilmiştir. (16,29,50).

Tablo 5. COVID-19 Hastalarının Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri (51)

Laboratuvar Parametreleri	Median Değer (En düşük-En yüksek değer)	Hasta Sayısı	Normal Aralık
Lökosit Sayısı x 10 ⁹ /L	7,0 (5,2-9,5)	5680	3,8-10,5
Nötrofil Sayısı x 10 ⁹ /L	5,3 (3,7-7,7)	5645	1,8-7,4
Lenfosit Sayısı x 10 ⁹ /L	0,88 (0,6-1,2)	5645	1,0-3,3
Aspartat Aminotransferaz, U/L	46 (31-71)	5586	10-40
Alanin Aminotransferaz, U/L	33 (21-55)	5587	10-45
Venöz Laktat, mmol/L	1,5 (1,1-2,1)	2508	0,7-2,0
Brain natriüretik peptid, pg/mL	385,5 (106-1996,8)	1818	0-99
Prokalsitonin, ng/mL	0,2 (0,1-0,6)	4138	0,02-0,10
D-dimer, ng/mL	0,2 (0,1-0,6)	3169	0-229
Ferritin, ng/mL	798 (411-1515)	4344	15-400
C-reaktif protein, mg/L	13,0 (6,4-26,9)	4517	0,0-0,40
Laktat dehidrogenaz, U/L	404,0 (300-551,5)	4003	50-242

On ayrı çalışmadan toplam 1995 COVID-19 hastasının dâhil edildiği meta analizde; c-reaktif protein yüksekliği (%44,3), lenfopeni (%64,5) ve laktat dehidrojenaz yüksekliği (%28,3) dikkat çeken laboratuvar bulguları arasındadır (52). COVID-19 hastalarında; C-reaktif protein, prokalsitonin, D-dimer ve serum ferritin seviyelerindeki yükselme; ağır hastalık tablosu, ARDS, yoğun bakım ihtiyacı ve artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (53). New York'ta 5700 hasta dosyasının retrospektif olarak analiz edildiği bir çalışmada COVID-19 hastalarının başvuru anındaki laboratuvar değerlerinde bazı farklılıklar dikkat çekmiştir (Tablo 5) (51).

2.1.9. Görüntüleme Bulguları

Akciğerlere yönelik yapılan görüntülemeler hastalığın erken döneminde veya hafif hastalık tablosunda normal olabilir. 64 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hastaların %20'sinin hastalık sırasında izlenen seri göğüs radyografilerinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Bu çalışmada göğüs radyografisinde rastlanan anormal bulgular genellikle; periferik (%41), bilateral (%50) ve alt bölge dağılımlı (%50) olmakla birlikte lezyonlar sıklıkla belirtilerin başlamasından 10-12 gün sonra pik yapmıştır (54).



Şekil 6. COVID-19'da Posterior-Anterior Akciğer Grafisinde Bilateral, Alt Zonlarda Tutulum (54)

Tablo 6. COVID-19 Hastalığında Akciğer Grafisi Bulguları (54)

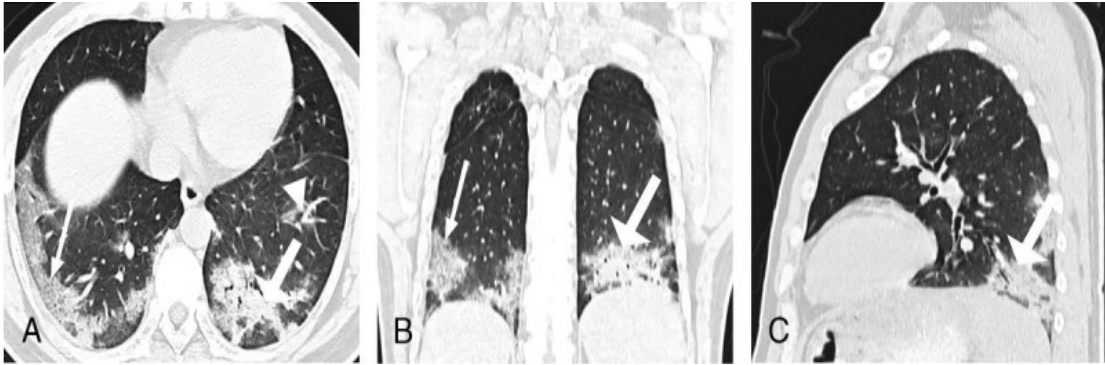
Posterior-Anterior Akciğer Grafisi Bulguları	Sayı (%)
Başvuruda Normal Akciğer Grafisi Bulgusu Sayısı	20 (%31)
Başvuruda Anormal Akciğer Grafisi Bulgusu Sayısı	44 (%69)
Başvuruda Normal Akciğer Grafisi Bulgusuna Sahip Olup da Sonradan Anormal Bulgulara Sahip Olanlar	7 (%11)
Başvuru Esnasındaki Patolojik Akciğer Grafisi Bulgusu	
Konsolidasyon	30 (%59)
Buzlu Cam Opasiteleri	21 (%41)
Akciğer Grafisindeki Opasitelerin Dağılımı	26 (%51)
Perihiler Ağırlıklı	6 (%12)
Periferik/Perihiler Ayrımı Yapılamayan	19 (%37)
Sağ Akciğer	10 (%20)
Sol Akciğer	9 (%18)
Her İki Akciğer	32 (%63)
Üst Bölge Ağırlıklı	0 (%0)
Alt Bölge Ağırlıklı	32 (%63)
Üst/Alt Ayrımı Yapılamayan	19 (%37)
Akciğer Grafisinde Görülen Diğer Bulgular	
Plevral Efüzyon	2 (%3)

Aralarında radyologlar ve çeşitli klinisyenlerin bulunduğu Fleischner Derneği; COVID-19'un yönetiminde kimlere akciğer görüntülemesi yapılması gerektiği ile ilgili önerilerini yayınlamıştır. Bu derneğin genel önerileri TABLO 7'de özetlenmiştir (55).

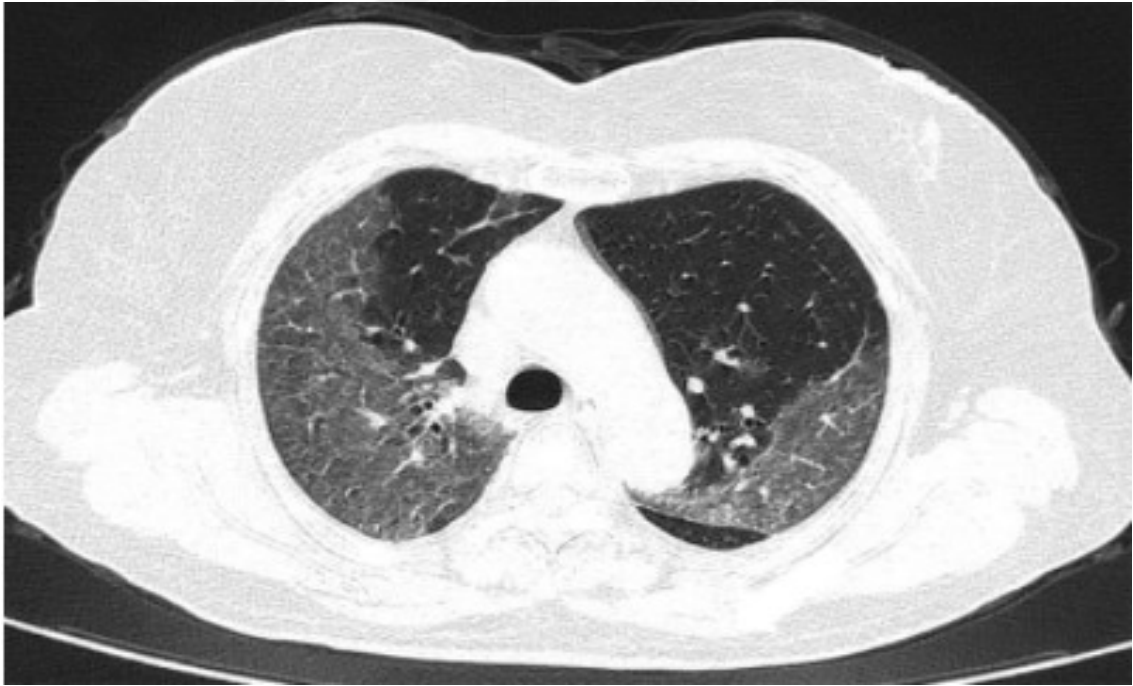
Tablo 7. COVID-19'da Fleischner Derneği Akciğer Görüntüleme Önerileri (55)

<ol style="list-style-type: none"> 1. COVID-19 şüphesi ve hafif kliniği olan hastalarda, hastalığın kötüleşme riski yoksa görüntüleme önerilmez. 2. Solunumunda kötüleşme olan COVID-19 hastalarında görüntüleme önerilir. 3. Olanakların kısıtlı olduğu durumlarda, orta/ciddi kliniği olan ve testin pozitif çıkma olasılığı yüksek hastalarda görüntüleme önerilir. 4. Orta/ciddi kliniğe sahip COVID-19 şüpheli hastalarda, test sonucundan bağımsız olarak görüntüleme önerilir.

Göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde izlenebilen bulgular arasında; buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma, bronşiyal duvar kalınlaşması, subplevral çizgilenme, lenf nodlarında büyüme, plevral efüzyon sayılabilir. 80 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada en yaygın BT anormalliklerinin buzlu cam opasiteleri (73 hasta, %91), konsolidasyon (50 hasta, %63) ve interlobüler kalınlaşma (47 hasta, %59) olduğu izlenmiştir. En yaygın etkilenen akciğer segmentinin sağ alt lobun dorsal segmenti olduğu görülmüştür (56). Çin'de 121 hastanın verilerinin derlendiği çok merkezli retrospektif çalışmada, hastaların 27'sinin (%22) göğüs bilgisayarlı tomografi analizinde buzlu cam görünümü veya konsolidasyona rastlanmamıştır ve 94 hastada buzlu cam görünümü, konsolidasyon veya ikisi birlikte izlenmiştir. Aynı çalışmada 41 hastada (%34) yalnızca buzlu cam görünümü, 2 hastada (%2) buzlu cam görünümü olmaksızın konsolidasyon izlenmiştir. 18 hastanın (%15) lezyonları tek lob ile sınırlı iken; 14 hastada (%12) iki lob, 11 hastada (%9) üç lob, 18 hastada (%15) dört lob ve 33 hastada (%27) bütün loblar tutulmuştur. Ayrıca yaygın izlenen göğüs BT bulguları yanında daha seyrek olarak görülen lineer opasiteler, ters halo bulgusu, kaldırım taşı paterni gibi bulgular da görülebilir (57).



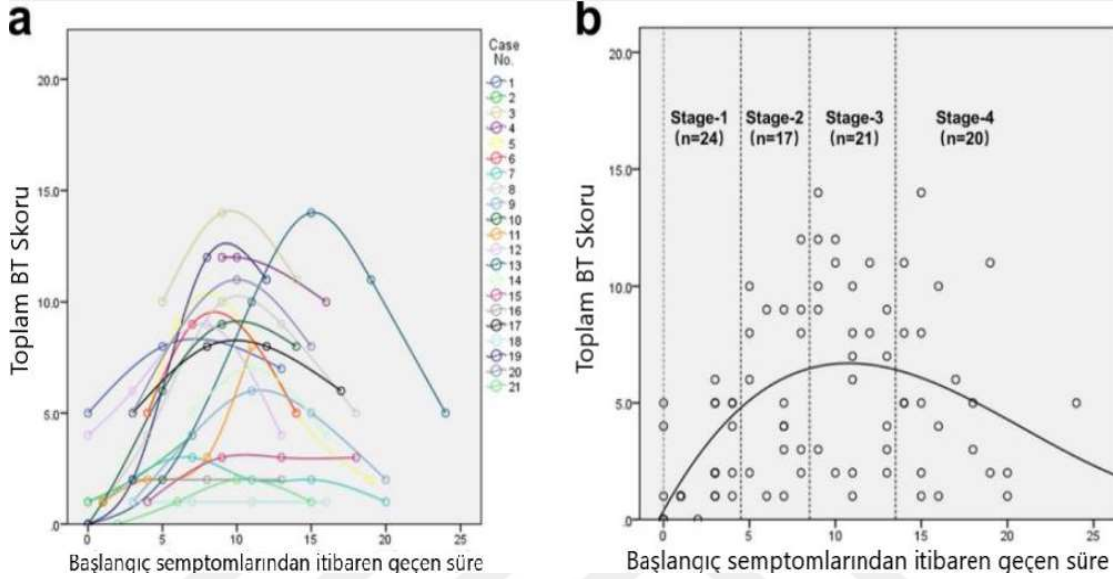
Şekil 7. A-C, 38 yaşında erkek hastanın göğüs bilgisayarlı tomografi görüntüsü. Buzlu cam opasiteleri (beyaz üçgen ile gösterilmiş), konsolidasyon (beyaz kalın ok ile gösterilmiş) ve interlobüler septal kalınlaşma (beyaz ince ok ile gösterilmiş) (56).



Şekil 8. 63 yaşında kadın, konfirme edilmiş COVID-19 hastası. BT kesitinde bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri izlenmekte (58).

Wuhan'da, 1014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, COVID-19 tanısında RT-PCR testi ile göğüs BT beraber değerlendirilmiş; COVID-19 için pozitif bir göğüs BT görüntüsünün, tanıda referans kabul edilen RT-PCR testine göre sensitivitesinin % 97, özgüllüğünün % 25 olduğu görülmüştür (59).

Ciddi solunum sıkıntısının eşlik etmediği COVID-19 pnömonisi gelişmiş hastalarda; göğüs BT'deki bulguların belirtiler başladıktan 10 gün sonra belirgin olduğu izlenmiştir (60).




Şekil 9. Belirtilerin Başlangıcından İtibaren Göğüs BT Taramalarında Akciğer Tutulumundaki Değişiklikler (60)

A: Grafik, her hasta için toplam BT skorundaki dinamik değişiklikleri göstermektedir.
B: Grafik, 10. günde ortaya çıkan pik akciğer tutulumunu göstermektedir.

2.1.10. Tanı

COVID-19 hastalığının tanısı olası vaka tanımına uyan hastaya yapılan tetkikler ile konulur. COVID-19'u diğer viral enfeksiyonlardan ayıran spesifik bir klinik özellik yoktur. Ateş, öksürük, baş ağrısı, boğaz ağrısı, tat ve koku kaybı, nefes darlığı gibi belirtileri olan ve mevcut alt solunum yolu enfeksiyonu başka sebepler ile ilişkilendirilemeyen hastalarda COVID-19'dan şüphelenilmelidir.

Son 14 gün içerisinde yurt dışında bulunmuş olmak, son 14 gün içinde hane halkından birisinin yurt dışından gelmiş olması, son 14 gün içinde alt solunum nedeni ile hastaneye yatmış biriyle temas öyküsü, son 14 gün içinde COVID-19 tanısı alan biri ile temas öyküsü de COVID-19 açısından değerlendirme gerektirir (5).


T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI


**AYAKTAN BAŞVURAN HASTALAR İÇİN
OLASI COVID-19 VAKA SORGULAMA
KILAVUZU**

COVID-19 Vaka Algoritmasına uygun şekilde (**önlük, tıbbi maske, yüz koruyucu veya gözlük**) giyimli bir sağlık personeli tarafından triaj yapılır.

Ateşiniz veya ateş öykünüz var mı? Evet Hayır

Öksürüğünüz var mı? Evet Hayır

Nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal var mı? Evet Hayır

 Yukarıdaki sorulardan herhangi birisine verilen yanıt **EVET** ise **HASTAYA MASKE TAKILIR** ve **COVID-19** için ayrılmış alana yönlendirilir.


Yukarıdaki soruların tümüne verilen yanıt **HAYIR** ise hastaya aşağıdaki sorular sorulur.

Son 14 gün içerisinde yurt dışında bulundunuz mu? Evet Hayır

Son 14 gün içerisinde ev halkından birisi yurt dışından geldi mi? Evet Hayır

Son 14 gün içerisinde yakınlarınızdan herhangi birisi solunum yolu hastalığı nedeni ile hastaneye yattı mı? Evet Hayır

Son 14 gün içerisinde yakınlarınızdan COVID-19 hastalığı tanısı alan birisi oldu mu? Evet Hayır

 Herhangi birisine **EVET** cevabı verilir ise **COVID-19** riski olduğu için **HASTAYA MASKE TAKILIR** ve **COVID-19** için ayrılmış alana yönlendirilir.

Yukarıdaki soruların hepsine yanıt **HAYIR** ise COVID-19 açısından **düşük riskli** olarak kabul edilir ve şikayeti yönünde değerlendirilmek üzere ilgili bölüme yönlendirilir.

Şekil 10. Ayaktan Başvuran Hastalar İçin Sorgulama Kılavuzu (5)

Kesin tanı ancak mikrobiyolojik testler ile mümkündür. COVID-19 tanısı SARS-CoV-2 RNA'sının revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gösterilmesiyle konur (9). SARS-CoV-2 RT-PCR için öncelikle üst solunum yolu örnekleri tercih edilmelidir. ABD Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC), nazofaringeal sürüntü örneğinin toplanmasını önermiştir (61). Alt solunum yollarından alınan örneklerin muhtemelen daha fazla viral yük barındırdığından dolayı RT-PCR analizinde pozitif çıkma olasılığı üst solunum yollarından alınan örneklerle göre daha yüksektir (62). Alt solunum yolları örnekleri daha verimli olsa da pratik açıdan daha kolay olan nazofaringeal sürüntü örneğinin tercih edilmesi önerilmiştir (61). Olası vaka tanımına uyan hastalardan alınan numunenin negatif olması COVID-19 şüphesini ortadan kaldırmaz (5). COVID-19 şüphesi devam ediyorsa test belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü tekrarlayan testlerin mümkünse daha alt

seviyelerden alınan numuneler ile gerçekleştirilmesini önermektedir (63). Singapur'da 70 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, nazofaringeal sürüntü örneklerinden çalışılan RT-PCR testleri 8 hasta (11%) negatif bulunmuştur. Bu 8 hastanın 5'inin 24 saat sonra tekrarlanan testlerinin pozitif olduğu saptanmıştır. Kalan 3 hastanın kesin tanısı için 2'den fazla test yapılması gerekmiştir (64).

Kanda SARS-CoV-2'ye karşı oluşmuş antikorları tespit etmek için serolojik testler kullanılabilir. Serolojik testler mevcut enfeksiyonu olan bazı hastaları tanımlayabilir fakat enfeksiyonun erken döneminde reaktif olma ihtimali daha azdır ve tanı koymadaki faydası kısıtlıdır. IgM ve IgA antikorlarının saptanma süresi ortalama 5 gündür. IgG antikorları ise belirtiler başladıktan 14 gün sonra tespit edilmektedir (65). 173 COVID-19 hastasının dâhil edildiği bir çalışmada belirtilerin başlamasından antikor saptanmasına kadar geçen ortalama süre IgM için 12 gün ve IgG için 14 gün olarak hesaplanmıştır (66).

2.1.11. Tedavi

Halihazırda COVID-19 için önerilen spesifik bir antiviral tedavi yoktur. Semptomatik tedavi ve lüzum halinde oksijen desteğinin sağlanması tedavinin ilk basamağını oluşturur. Solunum yetmezliği gelişen hastalarda non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir (67). Hafif hastalık tablosunda olan hastalar tehlikeli bulgular anlatılarak evde takip edilebilir. Genel prensip; sıvı alımının ve beslenmenin sürdürülmesi, ateş ve öksürüğün kontrol edilmesidir (68). Akciğer tomografisinde veya grafisinde iki taraflı yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar ve oda havasında SpO2 düzeyi \leq %93'in altında olan hastalar yatış açısından değerlendirilmelidir. Ağır pnömonisi olan hastalar, hastaneye yatırılarak takip edilmelidir (5).

Henüz COVID-19 için onaylanan bir ilaç olmasa da önceden bilinen bazı ilaçlar COVID-19 için test edilmektedir (69). COVID-19'da kullanılan ilaç tedavileri arasında; antiviral ilaçlar, kortikosteroidler, immünmodülatör ilaçlar, antikoagülanlar, inflamasyon baskılayıcı ilaçlar sayılabilir (67).

Tablo 8. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı Antiviral Ajanlar (69)

Antiviral ilaçlar	Etki Mekanizması	Asıl Endikasyon
Donapevir	NS3/4A proteaz inhibitörü	HCV
Favipravir	Nükleozid analogu	Geniş spektrumlu
Lopinavir/ritonavir	Proteaz imhibitörü Ritonavir ayrıca sitokrom P450 ve P-gp inhibitörüdür	HIV
Oseltamivir	Viral nöraminidazı inhibe eder ve konak hücrelerden viral partikül salınımını engeller	Influenza
Remdesivir	Nükleotid analogu RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eder	Ebola
Umifenovir	Hedef membrandaki viral füzyonu inhibe eder	Influenza,SARS-CoV

Toplam 1062 hastanın dâhil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada; remdesivir alan hastaların medyan iyileşme süresinin 10 gün olduğu, buna karşın plasebo grubunda 15 gün olduğu izlenmiştir. Yine aynı çalışmadaki mortalite oranlarına bakıldığında; remdesivir alan grupta 15. gündeki mortalite oranı 6,7% iken plasebo grubunda bu oran 11,9% olarak tespit edilmiştir. Remdesivir alan grupta 29. gündeki mortalite oranı 11,4% iken plasebo grubunda 29. gündeki mortalite oranının 15,2% olduğu görülmüştür (70).

Favipravir, Çin'de yapılan bir çalışmada, lopinavir/ritonavir' den daha etkin bulunduktan sonra COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (71).

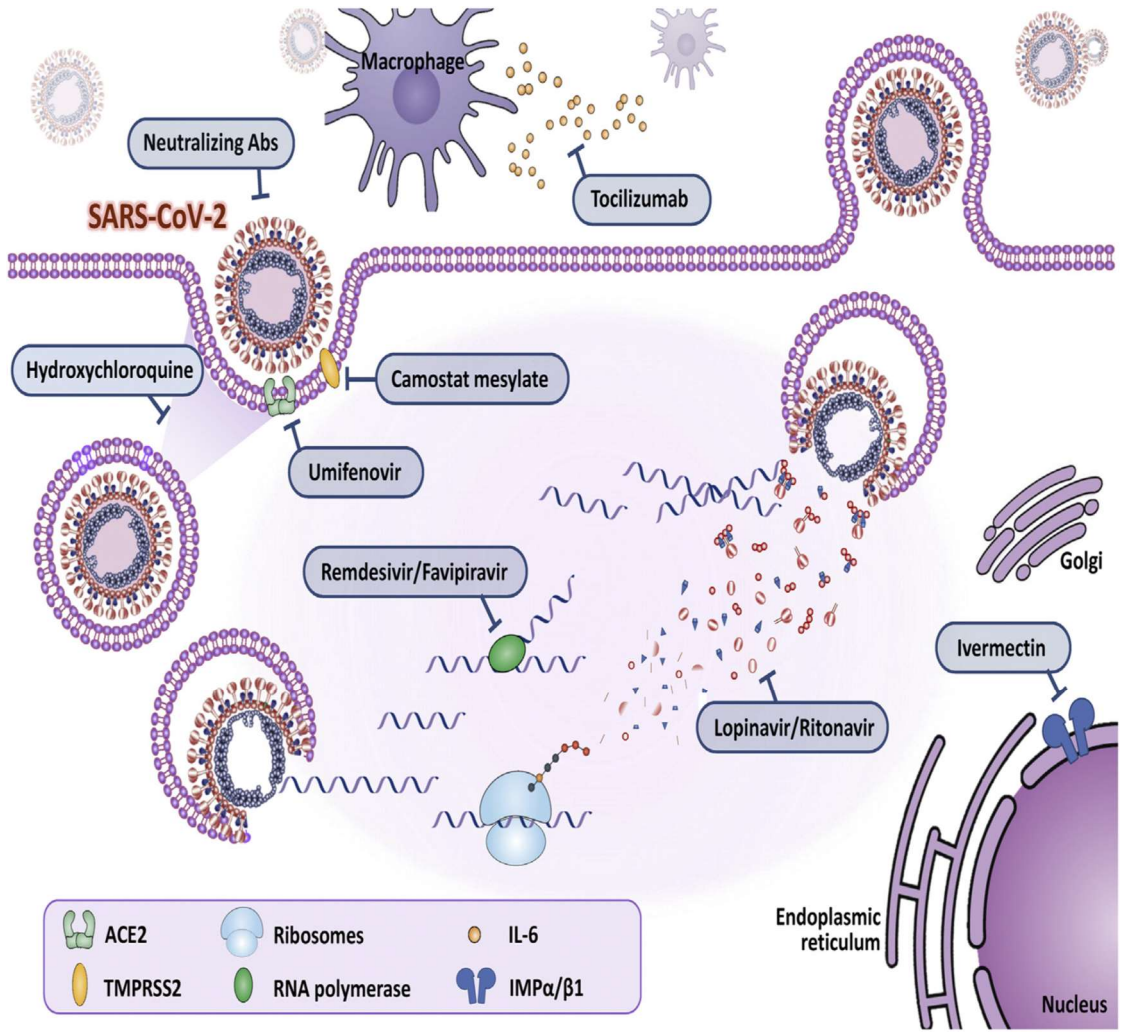
Favipiravir'in lopinavir/ritonavir ile karşılaştırıldığı çalışmada; favipiravir'in daha hızlı viral klirens sağladığı ve akciğer tomografisindeki toparlanmayı hızlandırdığı izlenmiştir. Favipiravir alan grupta RT-PCR negatifliğinin medyan 4. günde, lopinavir/ritonavir alan grupta medyan 11. günde sağlandığı tespit edilmiştir (72).

Pandeminin erken dönemlerinde glukokortikoidlerden mümkün mertebe uzak durulması ve sadece mecburi durumlarda düşük dozlarda kullanılmasının önerilmesine karşın, günümüzde solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda glukokortikoidlerin sağkalımı arttırdığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (73).

2020 Şubat ayında hidroklorokin etkisinin araştırıldığı, 62 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada; hidroklorokin alan grupta öksürüğün gerilemesi ve vücut sıcaklığının normale dönme süresinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaldığı tespit edilmiştir (74). Buna karşın 2020 Mayıs ayında yayınlanan, 96.032 hastanın kayıtlarının incelendiği çok uluslu bir çalışmada; klorokin veya hidroklorokini tek başına veya makrolid grubu bir antibiyotik ile kombine olarak kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara kıyasla sağ kalımın azaldığı ve ventriküler disritmi gelişme riskinin arttığı rapor edilmiştir (75).

Bir monoklonal antikor olan ve aslen romatoid artrit tedavisinde kullanılan tocilizumab, IL-6 reseptörlerine bağlanarak sinyal iletimini engeller. Çin'de yapılan bir çalışmada tocilizumab uygulanan hastaların; tocilizumab aldıktan sonraki ilk gün vücut sıcaklığının normale döndüğü görülmüştür ve ilerleyen günlerde klinik bulgularda belirgin düzelme izlenmiştir (76).

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişen hastalarda bir rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra kullanılabilir (73). SARS-CoV-2'nin birçok sitokin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. IL-1 ailesi inflamasyon ve fibroziste rol oynar. COVID-19 hastalarının akciğerlerinde IL-1, TNF gibi sitokin düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu sitokinler akciğer dokusunda hiyalüronan sentezini artırır. Hiyalüronan, moleküler ağırlığının 1000 katına kadar su emebilir. Bu sebeple hiyalüronan sentezini engellemek, SARS-CoV-2'nin akciğerler üzerindeki tahribatını azaltmak için önemlidir. Anakinra, IL-1 sitokinlerini inhibe eder (77,78).



Şekil 11. Klinik Çalışmalarda Denenmekte Olan Bazı Ajanların SARS-Cov-2 Virüsüne Etki Mekanizmaları (12)

Wuhan'da 3 farklı hastanede, 10 kritik COVID-19 hastasında kullanılan konvelesan plazma transfüzyonunun, SARS-CoV-2'yi etkili bir şekilde nötralize ettiği gösterilmiştir. Bu 10 hastanın da klinik belirtilerinde iyileşme görüldüğü ve taburcu edildikleri belirtilmiştir (79). Konvelesan plazma tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir meta analizde; konvelesan plazma tedavisinin mortalite riskini azaltabileceği, viral yükün azalmasını sağlayabileceği, hastalık süresini kısaltabileceği ve yan etki insidansının düşük olduğu tespit edilmiştir (80).

449 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada heparin verilen hastaların 28 günlük mortalitesi, heparin verilmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Antikoagülan uygulamasının, ağır COVID-19 hastalarında prognozun iyileşmesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (81). COVID-19’da stroke ve akut koroner sendrom gibi arteryel tromboz insidansında artış rapor edilmiştir (82). Hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarına, kontrendikasyon yoksa tromboz profilaksisi uygulanması önerilmiştir. Tromboz profilaksisinde, daha nadir trombositopeniye sebep olması ve daha seyrek uygulama gerektirmesi nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparinin tercih edilmesi önerilmiştir (73).

Aşılama; muhtemelen, pandeminin hızının azaltılmasında en iyi seçenektir. Aşılama ile sağlanan humoral immün yanıt, enfeksiyonun sınırlanması ve tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Koronavirüslerin solunum yolu enfeksiyonlarına yol açmasını engelleyecek aşı çalışmaları genellikle SARS-CoV için yapılmış aşı çalışmalarının zemininde ilerlemektedir (12).

Çin, 2020 Haziran’da sınırlı kullanım için CanSino aşısını ve iki inaktif virüs aşısını onaylamıştır (83). 11 Ağustos 2020 tarihinde Rusya Sputnik V aşısını acil kullanım için onaylamıştır (84). 2 Aralık 2020’de Birleşik Krallık, Pfizer-BioNTech ortaklığı tarafından tasarlanan BNT162b2 aşısını onaylayarak batı medeniyetlerinde COVID-19 aşısına onay veren ilk ülke olmuştur (85). 21 Aralık 2020 tarihi itibarı ile birçok Avrupa Birliği ülkesi Pfizer-BioNTech aşısını onaylamıştır (86). Amerika Birleşik Devletleri’nde 11 Aralık 2020’de Pfizer-BioNTech aşısına acil kullanım onayı verilmiştir (87). Birleşik Arap Emirlikleri, Sinopharm firması tarafından geliştirilen BBIBP-CorV aşısına acil pazarlama izni vermiştir (88). 2020 Aralık ayının ikinci yarısında Amerika Birleşik Devletleri’nde, Moderna firmasının ürettiği aşı olan mRNA-1273, FDA tarafından acil kullanım onayı almıştır (89). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı CoronaVac aşısı için biyoteknoloji şirketi Sinovac ile sözleşme imzalamıştır (90). 13 Ocak 2021 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu aşuya acil kullanım izni vermiştir ve ilk aşılama döneminin Sağlık Bakanı Fahrettin Koca ve Koronavirüs Bilim Kurulu üyelerine uygulanmıştır (91). 10 Şubat 2021 tarihine kadar Türkiye’de toplam 2.610.496 kişi aşılanmıştır (92).

Platform	Aşı Adayı	Çalışma Kimliği/Faz	İmmünojen	Sponsor
mRNA'ya dayalı	mRNA1273	NCT04470427	S protein	ModernaTX, Inc.
	BNT162b1/2	Faz 3 NCT04368727	Reseptör bağlanma yeri Antijen / S protein	BioNTech SE / Pfizer
		Faz 2/3 NCT04336410	S protein	Inovio Pharmaceuticals
DNA'ya dayalı	INO-4800	Faz2		
İnaktive edilmiş – tüm virüs aşısı	İnaktive edilmiş SARS-COV-2 aşısı (CoronaVAC)	NCT04456595	Tüm virüs	Butantan Institute / Sinovac
		Faz 3		
Adenovirüs viral vektör	Ad5-nCoV	NCT04341389	S Protein	Institute of Biotechnology/Academy of Military Medical Sciences/PLA of China
		Faz 2		
Lenitvirüs vektör	Covid-19/aAPC	ChAdOx1 nCoV-19	S Protein	University of Oxford/AstraZenca
			Faz 2/3	
		NCT04299727	Yapısal proteinler ve poliprotein proteaz	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute
Bifidobakteriyum vektör	LV-SMENP-DC	NCT04276896	Yapısal proteinler ve poliprotein proteaz	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute
		Faz 1/2		
		NCT04334980	S protein	Synvivo Corporation
Canlı atananı aşılar	BCG	NCT04328441	?	UMC Utrecht
		Faz 3		
		NCT04327206	Danish strain 1331	Murdoch Children's Research Institute
		Faz 3		
		NCT04350931	Danish strain 1331	Ain Shams University
		Faz 3		
		NCT04348370	Tice strain	Texas A&M University
		Faz 4		

Şekil 12. COVID-19 Aşı Çalışmalarına Bakış (12)

2.2. COVID-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler

Biyobelirteçler; normal biyolojik süreçleri, patolojik süreçleri veya terapötik uygulamalara karşı alınan cevapları gösteren; objektif olarak ölçülebilen ve değerlendirilmesi yapılabilen parametreler olarak tanımlanır (93).

COVID-19 takibinde kullanılan bazı biyobelirteçler CRP, LDH, D-dimer, troponin, lenfosit sayısı ve trombosit sayısıdır. Bu biyobelirteçler arasında özellikle D-dimer ve CRP yüksekliği ve lenfopeni ile mortalite arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (94).

Bu çalışmada; lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, trombosit sayısı, D-dimer düzeyleri, C-reaktif-protein düzeyleri ve trombosit/lenfosit, nötrofil/lenfosit, c-reaktif-protein/lenfosit oranlarının şiddetli COVID-19 hastalığı ve COVID-19 mortalitesi ile ilişkisi incelenmiştir.

2.2.1. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein, 1930'da Tillett ve Francis tarafından *Streptococcus pneumoniae*'nin C polisakkaritine bağlanan bir protein olarak tanımlanmıştır (95). CRP, karaciğerden inflamasyona bağlı sentezlenen pentamerik bir proteindir. Bu protein özellikle inflamatuvar ve enfeksiyöz bir sürecin akut fazı esnasında salgılanır. Bu akut faz reaktanının transkripsiyonundan sorumlu gen, başta IL-6 olmak üzere çeşitli sitokinlerin etkisi ile indüklenir (96).

CRP proinflamatuvar olduğu gibi anti inflamatuvar özelliğe de sahiptir. Çeşitli yapılara bağlanarak yabancı patojenlerin ve hasar görmüş hücrelerin tanınmasında ve klirensinde rol oynar. Kompleman sisteminin klasik yolunu aktive edebilir. Fagositik hücrelerin Fc reseptörleri aracılığı ile yabancı patojenlerin, hücre kalıntılarının, hasarlı ve apoptotik hücrelerin temizlenmesini sağlar. CRP, inflamasyonun akut fazında yükselir ve enfeksiyonun kontrolü ile düşer. Ayrıca kronik inflamatuvar süreçlerde, kronik enfeksiyonlarda ve romatolojik hadiselerde persistan yüksek CRP seviyeleri izlenebilir (97).

Klinik pratikte CRP'nin kabul edilen referans aralığı 0-5 mg/L'dir. Sağlıklı kişilerde genellikle 5 mg/L düzeyinin altındadır. Çeşitli sebeplere bağlı olarak doku hasarı meydana geldiğinde CRP değerlerinde artış izlenir. Kardiyovasküler patolojilerde, enfeksiyonlarda, malignitelerde, romatolojik hadiselerde CRP düzeylerinde artış görülür. İnflamasyonun ilk 4-6 saatinde seviyeleri yükselir ve inflamasyonun sonlanmasını takiben, ortalama 3-7 gün içinde normal düzeylerine döner. Bu bilgiler ışığında, CRP'nin inflamasyonun takibinde kullanılan son derece önemli bir parametre olduğu söylenebilir (98). Viral enfeksiyonlarda ve hafif inflamasyonda CRP seviyelerinde daha kısıtlı bir yükseliş (10-40 mg/L) izlenirken, bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek CRP seviyeleri (40-200 mg/L) görülür. Bazı ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve yanıklarda CRP düzeyleri 200 mg/L üzerine çıkabilir (99).

2.2.2. D-dimer

Bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli gibi tromboz ilişkili hadiselerin tanısını koymada yol gösterici olarak kullanılır. Sepsis, miyokard infarktüsü, dissemine intravasküler koagülasyon gibi patolojik durumlarda da anormal D-dimer seviyeleri izlenebilir. D-dimer sadece tanı koymada değil, aynı zamanda prognozun belirlenmesinde de kullanılabilen bir biyobelirteç olarak bilinmektedir (100). Yetişkin bireylerde D-dimer'in normal aralığının üst sınırı 500 µg/L'dir. Bu değer üzerindeki değerlerin derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi durumlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. 759 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, çok yüksek D-dimer düzeyi (>5000 µg/l) olan hastaların %24'ünde sepsis ile ilişkili yükselme olduğu tespit edilmiştir (101).

2.2.3. Lökosit

Nötrofiller, monositler, eozinofiller, bazofiller ve lenfositlerin oluşturduğu periferik kan hücreleri grubudur. Patojenlerin, ölü ve yaşlanmış hücrelerin, yabancı maddelerin vücuttan temizlenmesini sağlarlar (102). CRP ve prokalsitonin kadar öngörü düzeyi yüksek olmasa da lökositoz genelde enfektif tabloya eşlik eder (103).

2.2.4. Nötrofil

Lökositlerin yaklaşık %50-70'ini oluşturan bu hücre grubu, başlıca fagositoz, inflamasyon ve bakterilerin öldürülmesinde rol alır (104,105). Akut inflamatuvar hadiselerde nötrofil oranı %90'a kadar çıkabilir. İnflamasyonun akut döneminin en önemli hücresel bileşeni olan nötrofiller, ilk 24 saat içerisindeki inflamasyon bölgesindeki en yaygın lökosit grubudur (104).

2.2.5. Lenfosit

Lenfositler, kanda dolaşan lökositlerin yaklaşık yarısını oluşturur. Periferik dolaşımdaki lenfosit alt grupları T lenfositler, B lenfositler ve Natural Killer (doğal öldürücü) hücreler şeklinde sınıflandırılabilir. Sağlıklı kişilerde toplam lenfosit sayısı milimetre küpte 1500 hücrenin üzerindedir (106). Bazı çalışmalarda lenfosit düşüklüğünün COVID-19 hastalığının şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (107).

2.2.6. Trombosit

Trombositler, yaralanma bölgesinde koagülasyonu ve yara iyileşmesini başlatarak primer hemoastazın gerçekleşmesinde görev alır (108). Ek olarak nötrofil polimorflara ve monositlere benzer şekilde direkt olarak antimikrobiyal aktivite gerçekleştirerek akut inflamatuvar yanıtta rol alır (109). Çin'de, hastaneye yatırılan 30 COVID-19 hastasının dâhil edildiği bir çalışmada, trombosit sayılarında belirgin artış olan hastaların hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu izlenmiştir (110). Öte yandan; toplam 1779 COVID-19 hastasının verilerinin incelendiği bir meta-analizde düşük trombosit sayılarının ciddi hastalık ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (111).

2.2.7. Nötrofil / Lenfosit Oranı

Çin'de 93 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranının COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile önemli derecede bağlantılı olduğu görülmüştür (19). Toplam 6 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, nötrofil/lenfosit oranının ağır

hastalarda önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bazı raporlar, nötrofil/lenfosit oranının COVID-19 ile ilgili komplikasyonları tahmin etmede faydalı olabileceğini bildirmiştir (18).

2.2.8. Trombosit / Lenfosit Oranı

Milimetreküpte 150.000 altındaki trombosit sayılarını trombositopeni olarak kabul eden bir çalışmada; COVID-19 hastalarının %36,2'sinin başvuru anında trombositopenisi olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca ağır hastalarda trombositopeni tablosunun daha sık görüldüğü belirtilmiştir (29). Çin'de yapılan bir çalışma, trombosit sayısının pik yaptığı andaki trombosit/lenfosit oranının ciddi hastalık tablosu ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (110).

Tablo 9. Bazı Göstergelerin Ağır Hastalar ve Ağır Olmayan Hastalarla İlişkisi (110)

Gösterge	Ağır hastalar	Ağır olmayan hastalar	p değeri
	(ortalama + standart sapma)		
Yaş	49,44±14,86	60±5,29	0,041
Hastanede kalış süresi	15,33±4,32	27±1,41	0,01
Başvuru esnasındaki trombosit sayısı x 10 ⁹ /L	192,26±58,12	169,67±48,95	0,524
Başvuru esnasındaki trombosit/lenfosit oranı	242,75±173,74	160,02±51,99	0,414
Trombosit piki esnasındaki trombosit/lenfosit oranı	262,35±97,78	626,27±523,64	0,001

2.2.9. Lenfosit / C-reaktif Protein Oranı

3 Nisan 2020'de Journal of Medical Virology dergisinde yayınlanan bir meta-analizde; ağır hastalık tablosundaki COVID-19 hastalarında lenfosit/CRP oranının

önemli ölçüde azalmış olduğu gösterilmiştir (18). 176 konfirme edilmiş COVID-19 hastasının dâhil edildiği başka bir çalışmada; tedavi sonrası düşük lenfosit/CRP oranının artmış nötrofil/lenfosit oranı ile birlikte mortalite oranlarında artışa işaret ettiği; ancak başvuru esnasındaki yüksek lenfosit/CRP oranının invaziv mekanik ventilasyon ve yoğun bakım gereksinimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (112).

2.3. COVID-19 ile ilgili Kriterler, Skorlamalar ve Sınıflamalar

2.3.1. COVID-19 Hastalığının Klinik Ciddiyetinin Sınıflandırılması

Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, COVID-19 hastalığının ciddiyetini; hafif hastalık, ılımlı hastalık, ciddi hastalık ve kritik hastalık olmak üzere 4 farklı seviyede tanımlamıştır. Hafif hastalık tablosundaki hastalar hafif semptomlar gösterirler ve patolojik radyolojik bulguları yoktur. İlimli hastalık tablosundaki hastalar; ateş, solunumsal semptomlar gibi semptomlar ile başvururlar ve radyolojik incelemelerde patolojilere rastlanırlar. Ciddi hastalıkta; dispne, hipoksi veya takipneden en az birisi mevcuttur. Kritik hastalık; solunum yetmezliği, septik şok ve multi organ yetmezliği olmak üzere 3 alt başlıkta incelenir. Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından yapılan, 44.672 konfirme edilmiş COVID-19 hastasının dahil edildiği epidemiyolojik çalışmada; hastaların % 80,9'unun hafif hastalık veya ılımlı pnömoni tablosunda olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada ciddi hastalık tablosunda olanların ve kritik hastalık tablosunda olanların oranları sırasıyla %13,8 ve %4,7'dir (113). Çin'de 663 COVID-19 hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada; hastaların yalnızca %0,5'i hafif hastalık tablosunda iken, ılımlı, ciddi ve kritik hastalık tablosunda olan hastaların oranları sırasıyla %37,8, %47,5 ve %14,2 olarak tespit edilmiştir (114).

New York'ta 5279 COVID-19 hastasının dahil edildiği prospektif çalışmada; 2741 hasta hastaneye yatırılarak takip edilmiştir. Bu hastaların 665'i (%24,3) ölmüştür veya bakım evine gönderilmiştir ve 647 (%23,6) hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. 2741 hastanın 990'ında (%36,1) kritik hastalık tablosu gelişmiştir (115). DSÖ COVID-19 hastalığını Tablo 10'daki gibi 4 klinik evreye ayırmıştır.

Tablo 10. Erişkin Hastalarda COVID-19 Hastalığının Şiddetinin Sınıflandırılması (116)

Hafif hastalık		COVID-19 olduğu doğrulanmış, viral pnömoni veya hipoksinin eşlik etmediği semptomatik vakalar
İlimli Hastalık	Pnömoni	Ciddi pnömoni bulgularının eşlik etmediği, oda havasındaki SpO2 değeri $\geq 90\%$ olan ve pnömoni bulguları (ateş, öksürük, dispne, takipne) olan erişkin veya adölesanlar
Ciddi Hastalık	Ciddi pnömoni	Pnömoni bulgularına (ateş, öksürük, dispne, takipne) ek olarak aşağıdakilerden en az birinin olması <ul style="list-style-type: none"> ➤ Solunum hızı > 30 soluk/dakika ➤ Ciddi solunum sıkıntısı ➤ Oda havasında SpO2 değeri $< 90\%$
Kritik Hastalık	ARDS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 hafta içinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı ➤ Akciğer görüntülemesinde; efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite ➤ Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya hipervolemiye bağlı olmadığını objektif olarak gösterilmesi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hafif ARDS: $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg} + \text{PEEP veya CPAP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$ ▪ Orta ARDS: $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg} + \text{PEEP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$ ▪ Ağır ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg} + \text{PEEP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$
	Sepsis	Konakçının şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyona karşı geliştirdiği; yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu ile sonuçlanan kontrolsüz yanıt.
	Septik Şok	Sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen ve ortalama arteriyel basıncı >65 tutabilmek için vazopressör kullanmayı gerektiren dirençli hipotansiyon ve serum laktat düzeyinin > 2 mmol/L olması

2.3.2. COVID-19 Hastalığının Prognozunu Tahmin Etmede Kullanılan Skorlamalar

COVID-19 hastalığının seyrini tahmin etmek hastalara uygulanacak tedaviye karar vermede çok önemlidir. COVID-19 hastalarının; hastaneye yatırılmasına veya ayaktan tedavi edilmesine karar vermek ve hastalığın prognozunu tahmin etmek için kullanılabilecek bazı skorlama sistemleri geliştirilmiş ve önerilmiştir.

2.3.2.1. CURB-65 Skoru

CURB-65, pnömoni hastalarında kullanılan ve adını 5 farklı parametrenin ilk harflerinden alan skorlama sistemidir. Bu parametreler aşağıda sıralandığı gibidir (117).

- Konfüzyon (Confusion)
- Üre (Urea) > 7 mmol/l
- Solunum hızı (Respirotary rate) ≥ 30 soluk / dakika
- Kan basıncı (Blood pressure) (sistolik < 90 mmHg veya diyastolik ≤ 60 mmHg)
- Yaş ≥ 65 yaş

Yukarıdaki her bir ölçütün varlığında skorlamaya bir puan eklenir. En çok 5, en az 0 puan olarak hesaplanır. 718 hastanın dâhil edildiği bir derivasyon kohortunda; CURB-65 skorlamasından 0, 1, 2, 3, 4, 5 puan alanların mortalite oranları sırasıyla, %0,7, %2,1, %9,2, %14,5 ve %40 olarak hesaplanmıştır. Buna göre; CURB-65 skorlamasından 0 ve 1 puan alan hastaların ayaktan, 2 puan alan hastaların yatırılarak ve 3 ve üzeri puan alanların yoğun bakım ünitelerinde takip edilmesi önerilmiştir (117). CURB-65 skorlama sisteminin COVID-19 hastaları için uygulanabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada, CURB-65'in klinik kötüleşme ile önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak CURB-65'in ayaktan tedavi olabilecek hastaları belirlemede güvenli olmadığı, bu nedenle yatış veya ayaktan tedavi kararına rehberlik etmede uygulanabilirliğinin az olduğu belirtilmiştir (118).

2.3.2.2. Pnömoni Ciddiyet İndeksi (Pneumonia Severity Index, PSI)

Pnömoni ciddiyet indeksi (PSI), pnömoni hastalarında; klinik, vital bulgular, komorbid durumlar, cinsiyet ve kan tetkik sonuçları kullanılarak hesaplanan mortalite ve morbiditenin tahmin edildiği skorlama sistemidir.

Tablo 11. Pnömoni Ciddiyet İndeksi (PSI) (119)

Yaş > 50 olması	Neoplastik hastalık		
Bilinç durumunda bozulma	Renal hastalık		
Nabız \geq 125/dakika olması	Serebrovasküler hastalık		
Solunum sayısı \geq 30/dakika olması	Konjestif kalp yetmezliği		
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg olması	Karaciğer hastalığı		
Ateş < 35°C veya \geq 40°C olması			
Yukarıdakilerden herhangi biri yoksa Evre 1 olarak değerlendirilir ve hasta taburcu edilerek ayaktan takip edilir. Yukarıdakilerden herhangi biri varsa ikinci adıma geçilir:			
ÖLÇÜT	PUAN	ÖLÇÜT	PUAN
Yaş Erkek	+Yaş	Nabız > 120/dk	10
Yaş Kadın	+Yaş -10	Solunum sayısı > 30/dk	20
Evde bakım ihtiyacı	10	Kan basıncı < 90 mmHg	20
Neoplastik hastalık	30	Ateş < 35 °C veya \geq 40 °C	15
Serebrovasküler hastalık	10	pH < 7.35	20
Renal hastalık	10	BUN \geq 30 mg/dL	20
Karaciğer hastalığı	20	Na < 130 mmol/L	20
Bilinç durumunda bozulma	20	Glukoz > 250 mg/dL	10
Plevral efüzyon	10	Hematokrit < %30	10
		PaO2 < 60 mmHg	10
İkinci aşamada yukarıda belirtilen her bir ölçütün varlığına karşılık gelen puanlar toplanır. Toplam puana göre evrelendirme yapılır ve evreye göre yatış kararı verilir			
PUAN	EVRE	KARAR	
<50	I	Ayaktan takip	
51-70	II	Ayaktan takip	
71-90	III	Hastanın klinik durumuna göre yatış veya ayaktan takip kararı	
91-130	IV	Yatırılarak takip	
>130	V	Yatırılarak takip	

PSI ve CURB-65 skollama sistemlerinin karşılaştırıldığı, 3181 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada; PSI hastaların % 65'ini düşük risk grubunda gösterirken, CURB-65 hastaların % 61'ini düşük risk grubunda göstermiştir ve PSI'nın düşük riskli olarak n gördüğü hastalarda mortalite daha az bulunmuştur. Klinik nemi tam olarak gösterilememişse de pnömonili hastaların risk sınıflandırılmasında PSI, CURB-65'ten üstün bulunmuştur (120).

Saticı ve arkadaşlarının CURB-65 ve PSI skorlarının COVID-19 hastalığındaki performansını değerlendirdikleri bir çalışmada; PSI skorlamasının CURB-65'ten üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada, PSI ≥ 4 puan olmasının 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede %80 duyarlılık ve %89 özgüllükle etkili bir parametre olduğu çıkarımı yapılmıştır (121).

2.3.2.3. COVID-GRAM Risk Skoru

Çin'de 1590 hastanın verileri ile geliştirilen COVID-GRAM risk skollaması, kritik hastalık gelişme ihtimalini tahmin etmek için tasarlanmıştır. Bu skollama sistemine birbirinden bağımsız 10 farklı belirteç kullanılmaktadır. Bu belirteçler; göğüs radyografisindeki anormallikler, yaş, hemoptizi, dispne, bilinç durumunda bozulma, komorbid hastalıkların sayısı, neoplastik hastalık öyküsü, nötrofil/lenfosit oranı, laktat dehidrogenaz ve direkt bilirübin düzeyleridir. 710 hastanın dâhil edildiği doğrulama kohortunda COVID-GRAM risk skorunun, kritik hastalığı tahmin etmede CURB-65 modelinden üstün olduğu grlmştir (122).

2.3.2.4. COVID-19 için 4C Mortalite Skoru

Bu skollama sistemi, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının, hastane içindeki mortalitelerini tahmin etmek için tasarlanmıştır. Mortalite oranlarına göre düşük risk, orta risk, yüksek risk ve çok yüksek risk olmak üzere 4 risk grubu tanımlanmıştır. Bu risk gruplarına denk gelen mortalite oranlarının sırasıyla; %1,2, %9,9, %31,4 ve %61,5 olduğu belirtilmiştir (123).

Tablo 12. 4C Mortalite Skoru (123)

Değişken	Değer	Puan
Yaş	<50	0
	50-59	2
	60-69	4
	70-79	6
	≥80	7
Cinsiyet	Kadın	0
	Erkek	1
Komorbid hastalıkların sayısı	0	0
	1	1
	≥2	2
Solunum sayısı/dakika	<20	0
	20-29	1
	≥30	2
Oda havasındaki periferel oksijen saturasyonu	≥92	0
	<92	2
Glaskow Koma Skalası	15	0
	<15	2
Üre, mmol/L	<7 mmol/L (<42 mg/dL)	0
	7-14 mmol/L (42-84 mg/dL)	1
	>14 mmol/L (>84 mg/dL)	3
C-reaktif-protein, mg/L	<50 mg/L (<5 mg/dL)	0
	50-99 mg/L (5-9.9 mg/dL)	1
	≥100 mg/L (≥10 mg/dL)	3
4C Mortalite Skoru	Risk grubu	Hastane içi mortalite
0-3	Düşük	1,2-1,7 %
4-8	Orta	9,1-9,9 %
9-14	Yüksek	31,4-34,9 %
≥15	Çok Yüksek	61,5-66,2 %

2.3.2.5. Hızlı COVID-19 Ciddiyet İndeksi (Quick COVID-19 Severity Index, qCSI)

Yatak başında hesaplanabilen Hızlı COVID-19 Ciddiyet İndeksi (qCSI); 24 saat içerisinde kritik solunum hastalığı gelişme ihtimali olan COVID-19 hastalarını belirlemede, CURB-65 ve qSOFA'dan üstün bulunmuştur. Yapılan doğrulama

kohortunda; qCSI skoru düşük olan hastalarda, solunum yetmezliği gelişme olasılığının %5'in altında olduğu belirlenmiştir (124).

Tablo 13. Hızlı COVID-19 Ciddiyet İndeksi (qCSI) (124)

Değişken	Değer	Puan
Soluk sayısı/dakika	< 22	0
	23-28	1
	≥ 28	2
Pulse oksimetre *	> 92 %	0
	89-92 %	2
	≤ 88 %	5
Oksijen akış hızı, L/dakika	≤ 2	2
	3-4	4
	5-6	5
*: Hasta ile karşılaşıldıktan sonraki ilk 4 saatteki en düşük değer		
qCSI Skoru	Risk seviyesi	24 saat içinde kritik hastalık gelişme ihtimali
≤ 3	Düşük	% 4
4-6	Düşük-Orta	% 30
7-9	Orta-Yüksek	% 44
10-12	Yüksek	% 57

2.3.2.6. VACO İndeksi

VACO indeksi; COVID-19 hastalarının, enfekte olmadan önceki sağlık durumlarından yola çıkarak, 30 günlük mortalite olasılığını tahmin etmek için tasarlanmış bir skora sistemidir. Bu skora sisteminin kullandığı değişkenler; yaş, cinsiyet, diyabet öyküsü, kronik pulmoner hastalık, böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, demans, kanser öyküsü, serebrovasküler hadise öyküsü, karaciğer hastalığı öyküsü, miyokard infarktüsü, peptik ülser hastalığı, herhangi bir ekstremitede paralizi varlığı, AIDS ve romatolojik hastalık öyküsüdür (125).

2.3.3. COVID-19 Hastalarının Hastaneye Yatış Kriterleri

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 rehberinde, COVID-19 hastalarının yatış kararı için aşağıdaki öneriler mevcuttur (5):

- Hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak; hastanın klinik tablosu ile birlikte destek tedavisi gereksinimi, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının işbirliğine uyup uyamayacağı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalı ve gerekirse bu hastalar hastanede yatırılarak takip edilmelidir.
- Ağır pnömonili hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir. Kılavuzda ağır pnömoni tanımı şu şekilde yapılmıştır:
 - Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi \leq %90 altında olan ve akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar.
- Aşağıdaki kriterlerin varlığında hastalar yoğun bakım yatışı açısından değerlendirilmelidir.
 - ❖ Dispne ve solunum zorluğunun olması
 - ❖ Solunum sayısı ≥ 30 /dk
 - ❖ PaO2/FiO2 < 300 olması
 - ❖ Oksijen desteği ihtiyacında artış
 - ❖ 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 $<$ % 90 veya PaO2 $<$ 70 mmHg olması
 - ❖ Hipotansiyon (sistolik kan basıncı $<$ 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı $<$ 65 mmHg)
 - ❖ Taşikardi $>$ 100 / dk

- ❖ Akut renal hasar, karaciğer fonksiyon testlerinde ani bozulma, bilinç bulanıklığı, ani gelişen kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişen ve immünsüprese olan hastalar
- ❖ Troponin yüksekliği ve aritmi
- ❖ Laktat > 2 mmol olması
- ❖ Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

Hastanın hastaneye yatırılarak veya ayaktan takip kararı, hastalığın başvuru anındaki ciddiyeti ve kötüleşme potansiyeli de hesaba katılarak vaka bazında ele alınmalıdır. Evde izlem kararı verilirken hastanın evde izolasyona uyup uymayacağı da hesaba katılmalıdır. Başvuru anındaki belirtileri hafif olan hastaların, hastalığın ikinci haftasında kötüleşebileceği akılda tutulmalıdır (126). Hızlı kötüleşmesi beklenmeyen, hafif hastalık tablosundaki hastalar; hastalıklarında kötüleşme olması durumunda tekrar hastaneye başvurması önerilerek evde izolasyon şartıyla taburcu edilebilir (116).

2.3.4. COVID-19 Hastalığında Kullanılan Radyolojik Sınıflama ve Skorlamalar

COVID-19 hastalığında kullanılan radyolojik tetkikleri standardize etmek ve ölçülebilir kılmak için objektif yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu sebeple bazı skorlama sistemleri ve sınıflamalar geliştirilmiştir.

2.3.4.1. COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi (COVID-19 Reporting and Data System, CO-RADS)

CO-RADS (COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi), COVID-19'un bilgisayarlı tomografideki akciğer tutulumunu göstermede standardize edilmiş bir yöntem kullanmak amacıyla tasarlanmıştır. CO-RADS, COVID-19 ile ilgili pulmoner tutulum şüphesini 1 (çok düşük şüphe) ile 5 (çok yüksek şüphe) arasında ölçeklendirir. CO-RADS kategori 0; yarım kalmış çekimler, ciddi artefaktlar gibi sebeplerden kaynaklanan, teknik açıdan yetersiz

görüntülemeleri tanımlar. CO-RADS kategori 6 ise RT-PCR testi ile kesinleşmiş COVID-19 olgusunu gösterir (127).

Tablo 14. CO-RADS Kategorilerine Bakış (127)

CO-RADS Kategorisi	COVID-19 şüphesi	Tanım
0	Değerlendirilemez veri	İnceleme teknik açıdan yetersiz
1	Çok düşük	Normal veya enfeksiyon dışı bulgular
2	Düşük	COVID-19 harici enfeksiyonlar için tipik
3	Şüpheli	COVID-19 ile uyumlu olabilir
4	Yüksek	COVID-19 ile uyumlu bulgular
5	Çok yüksek	COVID-19 için tipik bulgular
6	Kanıtlanmış	SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif

CO-RADS kategori 1, normal akciğer tomografisi veya enfeksiyon dışı nedenlerin sebep olduğu akciğer tutulumunu gösterir. CO-RADS kategori 2; bronşit, bronkopnömoni, lobar pnömoni, akciğer absesi gibi enfeksiyöz nedenleri gösterse de COVID-19 açısından atipiktir. CO-RADS kategori 3, perihiler buzlu cam tutulumu, pulmoner ödemi düşündüren interlobuler septal kalınlaşma gibi diğer viral enfeksiyonlara veya enfeksiyon dışı sebeplere bağlı olarak da görülebilen ancak COVID-19 açısından da şüpheli olan görüntüleri tanımlar. CO-RADS kategori 4 COVID-19 için yüksek şüphely gösterir ve akciğer tomografisindeki görüntüler COVID-19 için tipiktir ancak diğer pnömoni etkenleri (Örn. COVID-19 dışı viral pnömoniler) dışlanamaz. CO-RADS kategori 5 COVID-19 için çok yüksek şüphely ifade eder. CO-RADS kategori 5'teki akciğer tutulumunda; multifokal ve bilateral dağılım gösteren, konsolidasyonun eşlik ettiği veya etmediği, plevral yüzeylere yakın, fissürleri de içine alan buzlu cam opasiteleri mutlaka izlenir (127).

2.3.4.2. Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Ciddiyet Skoru (CT-SS, Chest Computed Tomography Severity Score)

CT-SS (Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Ciddiyet Skoru), COVID-19 hastalarının ilk başvurusundaki toraks bilgisayarlı tomografi görüntülerini

değerlendirerek, hastaların hastaneye yatışında objektif bir karar verme yöntemi geliştirmek amacı ile Yang ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Bu yöntemde her iki akciğerin 18 segmenti, 20 farklı bölgeye (sol üst lobun posterior apikal segmenti apikal ve posterior olarak, sol alt lobun antero-medial bazal segmenti anterior ve bazal olarak) ayrılmıştır. Daha sonra bu 20 farklı bölgenin tutulum derecesine göre puanlama yapılmıştır (128).

Her bir bölge için; hiç parankimal tutulum olmaması 0 puan, %50'ye kadar parankimal opasifikasyon 1 puan, %51 - % 100 arası parankimal opasifikasyon 2 puan olacak şekilde puanlama yapılır. 20 farklı akciğer segmentinin her birinin aldığı puanlar toplanır ve nihai skor bulunur. Toplam skor 0 ile 40 arasında olacaktır. 102 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; ciddi COVID-19 hastalığını tanımlamak için optimum CT-SS eşliğinin, %83,3 duyarlılık ve %94 özgüllükle 19,5 puan olduğu gösterilmiştir (129).

2.3.4.3. Toplam Ciddiyet Skoru (TSS, Total Severity Score)

Bu skorlama metodu, Kunwei ve arkadaşları tarafından COVID-19 hastalığının radyolojik belirtileri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu metodun tasarlanması sürecindeki çalışmada, her iki akciğerin toplam 5 lobu inflamatuvar anormallikler açısından değerlendirilmiştir. Her lob, tutulum oranına göre 0 ila 4 arasında puan alır. 0 puan hiç tutulum olmadığını, 1 puan %25 ve daha az tutulum olduğunu, 2 puan %26 - %50 arasında tutulum olduğunu, 3 puan %51 - %75 arasında tutulum olduğunu ve 4 puan %76 ve daha çok tutulum olduğunu gösterir. Toplam 78 hastanın dâhil edildiği ve hastaların hafif, ılımlı, ciddi ve kritik hasta olarak 4 kategoride incelendiği bu çalışmada; toplam ciddiyet skorunun (Total Severity Score, TSS) ciddi-kritik hastalığı göstermedeki cut-off değerinin %82,6 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 7,5 puan olduğu belirtilmiştir (130).

2.3.4.4. Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Skoru (Chest Computed Tomography Score)

Li ve arkadaşları tarafından tasarlanan bu yöntem; hafif ve ağır hastalık tablosunda görülen radyolojik anormalliklerin belirli farklılıklarını tanımlamak için

geliştirilmiştir. Toplam Ciddiyet Skoru'na (Total Severity Score, TSS) benzer şekilde her iki akciğerin toplam 5 lobu ayrı ayrı değerlendirilir. Akciğerler, COVID-19 hastalığında görülen radyolojik bulgular olan; buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, nodül, interlobuler septal kalınlaşma, kaldırım taşı manzarası, lineer opasiteler, subplevral kurvilineer çizgilenmeler, bronşiyal duvar kalınlaşması, büyümüş lenf nodları, plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyon varlığı açısından incelenir. Her lob tutulum oranına göre 0 ile 5 arasında puan alır. Her loba; hiç tutulum olmaması 0 puan, %5'ten az tutulum olması 1 puan, %5 ile %25 arasında tutulum 2 puan, %26 ile %49 arasında tutulum 3 puan, %50 ile %75 arasında tutulum 4 puan ve %75'ten fazla tutulum 5 puan olacak şekilde değer verilir. 5 ayrı lobun puanı toplanır ve Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Skoru bulunur. Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Skoru'nun 7 ve üzerinde olmasının, %80 duyarlılık ve %82,8 özgüllük ile ciddi hastalığı gösterdiği belirtilmiştir (131). Bu çalışmada hastaların bilgisayarlı tomografileri bu skora göre değerlendirilmiştir.

Tablo 15. Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Skoru (Chest Computed Tomography Score) (131)

Tutulum oranı	Puan
Tutulum yok	0 puan
%5'ten az tutulum	1 puan
%5 - %25 arasında tutulum	2 puan
%25 - %50 arasında tutulum	3 puan
%50 - %75 arasında tutulum	4 puan
%75'ten fazla tutulum	5 puan
COVID-19 hastalığında görülebilen akciğer patolojileri: Buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, nodül, interlobuler septal kalınlaşma, kaldırım taşı manzarası, lineer opasiteler, subplevral kurvilineer çizgilenmeler, bronşiyal duvar kalınlaşması, büyümüş lenf nodları, plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyon	
Her bir akciğer lobu ayrı ayrı değerlendirilir ve her lobun aldığı puan toplanarak toplam skor bulunur. Toplam skorun 7 ve üzerinde olması ciddi hastalığı gösterir. (%80 duyarlılık, %82,8 özgüllük)	

2.3.4.5. SARI Göğüs X-ray Ciddiyet Skorlama Sistemi

COVID-19 öncesi dönemde geliştirilmiş bu skorlama sistemi, akut solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran hastaların akciğer grafilerinin ciddiyetini belirlemede kullanılmıştır. Akciğer grafisi bulguları; 1 – normal, 2 – yamalı atelektaziler ve/veya bronşiyal duvar kalınlaşması, 3 – fokal konsolidasyon, 4 – multifokal konsolidasyon ve 5 – yaygın alvolar değişiklikler olmak üzere 5 kategoriye ayrılmıştır (132). Bu skorlama sistemi, COVID-19 hastalığındaki akciğer grafisinin değerlendirilmesinde de kullanılmıştır (133).

2.3.4.6. Rale Sınıflaması

Wong ve arkadaşları tarafından sunulan ve Mart 2020’de “Radiology” dergisinde yayınlanan bu çalışmanın hedefi; akciğer grafisi bulguları ile COVID-19 hastalığının seyrini ve ciddiyetini tanımlamak ve bulguların rt-PCR ile ilişkisini ortaya koymaktır. Her iki akciğer ayrı ayrı değerlendirilir ve her bir akciğer; konsolidasyonun veya buzlu cam opasitelerinin derecesine göre 0 ile 4 arasında puan alır. Her bir akciğere; hiç tutulum olmaması 0 puan, %25’ten az tutulum 1 puan, %25-50 arası tutulum 2 puan, %50-75 arası tutulum 3 puan ve %75’ten fazla tutulum olması 4 puan olacak şekilde puan verilir. İki akciğerin aldığı puanlar toplanır ve RALE skoru bulunur. 64 hastanın dâhil edildiği çalışmada kaydedilen en yüksek skor 8 ve medyan ciddiyet skoru 3’tür (54). COVID-19 hastalığındaki akciğer grafisi bulgularını değerlendirmede kullanılan bu yöntem; Warren ve arkadaşları tarafından 2018’de sunulan Radyolojik Akciğer Değerlendirme Skoru’nun (Radiographic Assessment of Lung (O)Edema, RALE) basitleştirilmiş ve COVID-19 için uyarlanmış versiyonudur (134).

2.3.4.7. Göğüs X-Ray Skoru

COVID-19 hastalığı için tasarlanmış bu akciğer grafisi skorlama sistemi iki basamaktan oluşur. Birinci basamakta her akciğer ön-arka (posterior-anterior veya anterior-posterior) düzlemde 3 bölgeye ayrılır (şekil 13). Bu bölgeler her bir akciğer için; arkus aortanın alt duvarının yukarısında kalan bölge (üst seviye), aortik arkın alt

duvarı ve sağ alt pulmoner venin alt duvarı arasında kalan bölge (orta seviye); ve sağ alt pulmoner venin alt duvarının aşağısında kalan bölgedir (alt seviye). İkinci basamakta ise iki akciğerdeki bu 6 bölge, tespit edilen akciğer anormalliklerine göre puanlanır ve bu puanlar toplanarak toplam skor bulunur (128).



Şekil 13. Göğüs X-Ray Skoru, Birinci Adım. Akciğerlerin Bölgelere Ayrılması (128)

Akciğer grafisinde anormal bulgu olmaması 0 puan, interstiyel infiltrasyonlar 1 puan, baskın interstiyel infiltrasyonlara ek olarak alveolar infiltrasyonlar 2 puan ve baskın alveolar infiltrasyonlara ek olarak interstiyel infiltrasyonlar 3 puan olacak şekilde puanlama yapılır. Toplam skor 0 ile 18 puan arasında olacaktır. Yüksek Göğüs X-Ray Skoru'nun artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (135).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırmanın Konusu

Bu araştırmanın konusu; acil servise başvuran ve kesin COVID-19 tanısı aldıktan sonra hastaneye yatışı uygun görülen hastaların geçmişe dönük tıbbi kayıtlarını ve laboratuvar, radyoloji tetkiklerini analiz etmek ve bu incelenen parametrelerin COVID-19 hastalığının ağırlığına ve mortalitesine etkisini araştırmaktır.

3.2. Araştırmanın Amacı

COVID-19 pandemisi 2020 yılının başlarından bugüne kadar hayatın olağan akışını dramatik bir şekilde etkilemiştir. Vaka sayılarının artması zaman zaman sağlık merkezlerinin kapasitesinin aşılmasına yol açmıştır. COVID-19 hastalığının hâlen spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Farklı ülkelerde çeşitli aşilar ile aşlamalar başlatılmış olsa da, hastalığa neden olan virüsün uğradığı mutasyonlar sonrası gelişen virüs varyantlarına bazı aşiların etki etmediği gösterilmiştir. Başarılı aşilama stratejileri hastalığın yayılım hızını azaltsa da COVID-19'un dünyadan tamamen ne zaman silineceği bir muammadır.

COVID-19 hastalarının tedavisini planlamada prognozun nasıl gideceğini tahmin etmek hayati önem taşımaktadır. Özellikle kış aylarında artan hasta sayısını yönetebilmek, hangi hastanın hastanede yatırılarak takip edilmesi gerektiğini tespit etmek, hangi hastanın evde takip edilebileceğini ön görmek; sağlık tesislerinin hizmet kapasitesinin aşılmaması ve etkin salgın yönetim stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem arz eder.

Bu çalışmanın amacı; COVID-19 hastalarına ait yaş, cinsiyet, kronik hastalıkların varlığı gibi faktörleri, hastanın acil servise başvuru anında yapılmış bazı laboratuvar tetkikleri ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirilerek hastalığın prognozu ile ilişkisini saptamaktır.

3.3. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Araştırma; geçmişe yönelik Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Büyük Acil Servise başvurup kesin COVID-19 tanısı almış ve yatış kararı verilmiş hastaların tıbbi kayıtlarını içerdiğinden retrospektif araştırma türündedir. Hastaların kayıt altına alınmış başvuru şikâyetleri ve tıbbi özgeçmişinin yanı sıra laboratuvar ve radyolojik bulguları da değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler sonucunda hastaların yaş aralıkları, cinsiyetleri, hastaneye başvuru şikâyetleri, kronik hastalıkları, COVID-19 hastalığının ağırlık derecesi, toraks bilgisayarlı tomografi bulguları, bilgisayarlı tomografideki bulguların ciddiyet skoru (Bilgisayarlı Göğüs Tomografisi Skoru, Chest Computed Tomography Score), D-dimer ve C-reaktif Protein düzeyleri, lökosit sayıları, nötrofil sayıları, nötrofil yüzdeleri, lenfosit sayıları, lenfosit yüzdeleri, trombosit sayıları, lenfosit/CRP oranları, nötrofil/lenfosit oranları, trombosit/lenfosit oranları ve sağkalımları incelenmiştir. Çalışma öncesinde T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu “CUMA ÖNDER YEŞİLDAĞ-2020-08-24T15_47_05” formunun onayı sonrası, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır (Etik kurul karar no: 2020/285, tarih: 23.09.2020) ve çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi’ne uygun olarak yürütülmüştür.

3.4. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesinde yapılmıştır.

3.5. Araştırma Evreni

Araştırma evreni 2020 yılının Mayıs ayının başından Ekim ayı sonuna kadar Gaziantep Üniversitesi Erişkin Acil Servisi’ne başvurup kesin COVID-19 tanısı almış ve hastaneye yatışı yapılmış hastalardan oluşmaktadır. Yeterli klinik verisine ulaşılamamış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırma evreni 529 hastadan oluşmaktadır. Yapılan tüm başvurular araştırmaya dâhil edildiği için güç (power) analizi yapılmamıştır. Veri toplama 01.11.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.5.1. Dâhil Edilme Kriterleri

Sağlık bakanlığı COVID -19 tanı rehberi doğrultusunda COVID-19 tanısı alan ve hastaneye yatırılı yapılan, 18 yaşından büyük, yeterli tıbbi verisine ulaşılabilen hastalar dâhil edilmiştir.

3.5.2. Dışlanma Kriterleri

1. Gebe hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.
2. Son bir yıl içerisinde radyoterapi ve/veya kemoterapi tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.
3. Hematolojik sağlık problemi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Aşağıda araştırmanın sınırlılıkları belirtilmiştir;

- Hastaların toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelenirken; medikal özgeçmişinde pnömektomi, restriktif akciğer hastalığı, akciğerde yer kaplayan lezyon gibi toraks bilgisayarlı tomografi ciddiyet skorunun hesaplanması mümkün olmayan 37 hastanın ciddiyet skorları hesaplanamamıştır.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilmiştir. Laboratuvar parametrelerinin kesim noktalarının belirlenmesinde ROC eğrisi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon ve Medcalc 19.7.1 versiyon paket programları kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 01.05.2020 – 01.10.2020 tarihleri arasında başvuran, RT-PCR analizi ile kesin COVID-19 tanısı almış ve T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi doğrultusunda hastaneye yatırılıp yapılmış 529 hastaya ait tıbbi veriler incelenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen 529 COVID-19 tanısı almış hastanın yaşları 19 ile 95 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $61,72 \pm 16,54$ idi. Hastaların 331(%62,6)'i serviste, 198(%37,4)'i yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Hastaların 51(%9,6)'i hafif hastalık tablosunda, 208(%39,3)'i hafif pnömoni tablosunda, 127(%24,0)'si ağır pnömoni tablosunda ve 143(%27)'ü kritik hastalık tablosundaydı. Hastaların 259(%49)'u hafif hastalık (hafif hastalık veya hafif pnömoni) tablosunda iken 270(%51)'i ağır hastalık (ağır pnömoni veya kritik hastalık) tablosundaydı. Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde 303(%57,3)'ünün erkek, 226(%42,7)'sının ise kadın olduğu görülmüştür. Hastaların 382(%72,2)'si survival ve 147(%27,8)'i non-survival olmuştur.

Hastaların yaş ortalaması $61,72 \pm 16,54$ olup, medyan yaş 65 idi. Hafif hastalık tablosunda olan hastaların yaş ortalaması $57,27 \pm 17,71$ iken, ağır hastalık tablosunda olan hastaların yaş ortalaması $65,99 \pm 14,1$ idi. Survival hastaların yaş ortalaması $59,68 \pm 17,06$ iken, non-survival hastaların yaş ortalaması $67,01 \pm 13,82$ idi.

Tablo 16. Yaşın COVID-19 Hastalık Ciddiyeti ve Mortalitesiyle İlişkisi

Değişkenler	Medyan Yaş (%25 - %75)	P
Hastalık Şiddeti	Hafif	59 (43 – 71)
	Ağır	68 (56 – 76)
Mortalite	Survival	62 (47 – 73)
	Non-Survival	68 (61 – 75)

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Tablo 16 incelendiğinde ağır hastaların yaşları hafif hastalık tablosundakilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) ve non-survival hastaların yaşları survival hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p =0,001$).

Cinsiyetin ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi Tablo 17’de incelenmiş olup cinsiyet ile ağır hastalık veya mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 17. Cinsiyetin COVID-19 Hastalık Ciddiyeti ve Mortalitesiyle İlişkisi

Değişkenler		Erkek	Kadın	P
		n(%)	n(%)	
Hastalık Şiddeti	Hafif	150 (49,5)	109 (48,2)	0,772
	Ağır	153 (50,5)	117 (51,8)	
Mortalite	Survival	211 (69,6)	171 (75,7)	0,126
	Non-Survival	92 (30,4)	55 (24,3)	

$P < 0,05$ düzeyinde anlamlı; Kikare testi

Hastaların başvuru esnasındaki şikâyetleri incelendiğinde; en sık görülen semptomların nefes darlığı (%57,3), öksürük (%41,4) ve ateş (%41) olduğu izlenmiştir. Diğer yaygın görülen semptomlar; halsizlik (%26,5), yaygın vücut ağrısı (%18,5), iştahsızlık (%9,6), boğaz ağrısı (%7,4) ve ishal (%6,6) idi. Hastaların %22,6’sı bu semptomlar dışında kalan tat ve koku alma duyusunda kayıp, göğüs ağrısı, hemoptizi, baş ağrısı gibi semptomlarla başvurdu. Ağır hastalık tablosundaki 270 kişiden 197(%73)’sinin başvuru esnasında nefes darlığı şikâyeti mevcuttu. Başvuru esnasında nefes darlığı şikâyetinin varlığı ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p =0,001$).

Hastaların 369(%69,8)’inin en az bir ek hastalığı vardı. Bu hastalıkların görülme oranları sırasıyla hipertansiyon(%33,8), diyabet(%29,7), kardiyak

hastalıklar(%19,8), astım ve KOAH(%12,3), kronik böbrek hastalığı(%10,8) ve karaciğer hastalığıydı(%2,1). Hastaların %19,3'ünde bu hastalıklar dışında kalan en az bir kronik hastalık mevcuttu. En az bir ek hastalığı olan COVID-19 hastalarında ağır hastalık ve mortalite oranları sırasıyla %61,8 ve %35,5 bulunmuştur. Ek hastalığı olmayan COVID-19 hastalarında ağır hastalık tablosu ve mortalite oranları sırasıyla %26,2 ve %10 bulunmuştur. Komorbid hastalık varlığı ile ağır hastalık ve mortalite arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan Kikare testinde, kronik hastalıkların varlığı ile ağır hastalık ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Ek Hastalık Varlığının COVID-19 Hastalığının Şiddeti ve Mortalitesiyle İlişkisi

		Ek hastalık		P
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Hastalık Şiddeti	Hafif	141 (38,2)	118 (73,8)	0,001
	Ağır	228 (61,8)	42 (26,2)	
Mortalite	Sağ	238(64,5)	144 (90,0)	0,001
	Ölü	131 (35,5)	16 (10,0)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Kikare testi

Tablo 19 incelendiğinde; hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kardiyak hastalık ve karaciğer hastalığının ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu, astım ve KOAH'ın ağır hastalık tablosu ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Kronik hastalıkların COVID-19 mortalitesi ile ilişkisini incelemek için yapılan ki kare testinde; hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve kardiyak hastalıkların mortalite ile ilişkili olduğu, astım-KOAH ve karaciğer hastalığının COVID-19 hastalığına bağlı mortalite ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Kardiyak hastalığı olan 105 hastanın 71'inde (%74,6) ağır COVID-19 tablosu gelişmiştir. Başvuru anında hipertansiyon hastalığı olduğu bilinen 179 COVID-19 hastasının 113'ünde (%63,1)

ağır hastalık tablosu gelişmiştir. Diyabet hastalığı olan 157 hastanın 101'inde (%64,3) ağır hastalık tablosu gelişmiştir.

Tablo 19. Kronik Hastalıkların COVID-19 Hastalığının Şiddeti ve Mortalitesiyle İlişkisi

KRONİK HASTALIK	COVID-19 HASTALIK ŞİDDETİ			P	COVID-19 MORTALİTESİ		P
	Hafif	Ağır	Survival		Non-survival		
	n(%)	n(%)	n(%)		n(%)		
Hipertansiyon	Var	66 (25,5)	113 (41,9)	0,001	107 (28)	72 (49)	0,001
	Yok	193 (74,5)	157 (58,1)		275 (72)	75 (51)	
Diyabetes Mellitus	Var	56 (21,6)	101 (37,4)	0,001	99 (25,9)	58 (39,5)	0,002
	Yok	203 (78,4)	169 (62,6)		283 (74,1)	89 (60,5)	
Kronik Böbrek Hastalığı	Var	15 (5,8)	42 (15,6)	0,001	30 (7,9)	27 (18,4)	0,001
	Yok	244 (94,2)	228 (84,4)		352 (92,1)	120 (81,6)	
Astım ve Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	Var	26 (10)	39 (14,4)	0,123	42 (11)	23 (15,6)	0,144
	Yok	233 (90)	231 (85,6)		340 (89)	124 (84,4)	
Kardiyak Hastalık	Var	34 (13,1)	71 (26,3)	0,001	62 (16,2)	43 (29,3)	0,001
	Yok	225 (86,9)	199 (73,7)		320 (83,8)	104 (70,7)	
Karaciğer Hastalığı	Var	2 (0,8)	9 (3,3)	0,039	5 (1,3)	6 (4,1)	0,060
	Yok	257 (99,2)	261 (96,7)		377 (98,7)	141 (95,9)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Kikare testi

RT-PCR analizi ile kesin COVID-19 tanısı alan 529 hastanın 51(%9,6)'inin toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde patolojik bulgu izlenmemiştir. Toraks bilgisayarlı tomografisinde patolojik bulgu saptanan 478(%90,4) hastada yaygın görülen toraks bilgisayarlı tomografi bulguları görülme sıklığına göre sırasıyla; buzlu cam görünümü (%85,3), konsolidasyon (45,9), interlobuler septal kalınlaşma (%26,5), lineer dansite artışı (%16,8), vasküler genişleme (%11,9), kaldırım taşı görünümü (%5,1) idi.

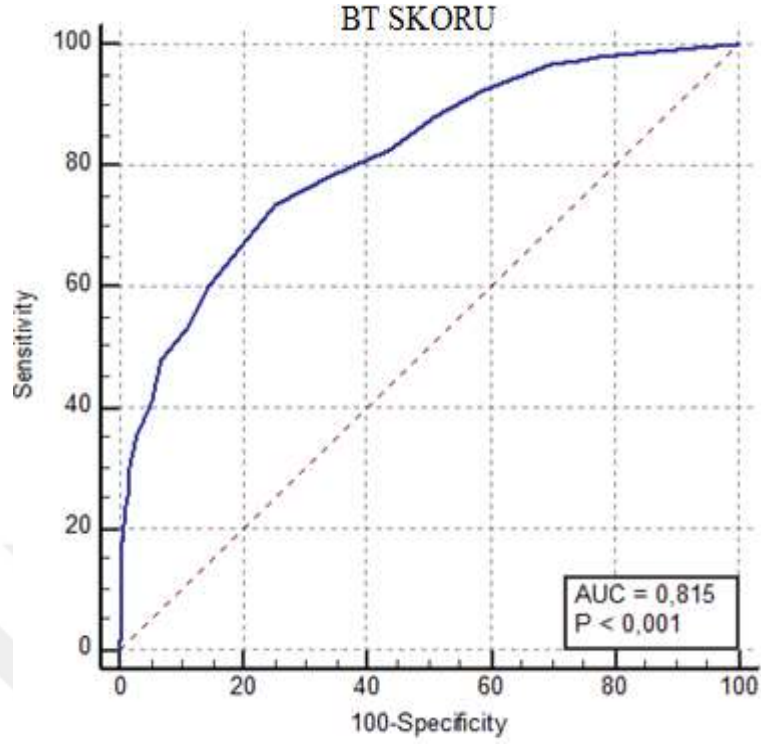
Göğüs bilgisayarlı tomografi ciddiyet skoru (BT skoru) hesaplanabilen 492 hastanın BT skoru incelendiğinde, hafif hastalık tablosunda olan hastalarda medyan 5 puan iken, ağır hastalık tablosunda olan hastalarda medyan 11 puan olarak hesaplanmıştır. Yüksek BT skoru ile ağır hastalık arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Bilgisayarlı Tomografi Skorunun COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

		Bilgisayarlı Tomografi Skoru	P
		Medyan (%25 - %75)	
Hastalık Şiddeti	Hafif	5 (1 - 8)	0,001
	Ağır	11 (7 - 16)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

BT skoru değerinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut off değeri >7 olarak belirlenmiştir (AUC=0,815 ±0,018, (P=0.001)). BT skorunun >7 olmasının ağır hastalık tablosunu ayırt ediciliği %73,55 (%95 GA=67,5 - 79,0) duyarlılık ve %74,80 (%95 GA=68,9 - 80,1) özgüllükle iyi düzeyde bulunmuştur.



Grafik 1. BT Skoru Değişkeninin ROC Analizi Grafiği

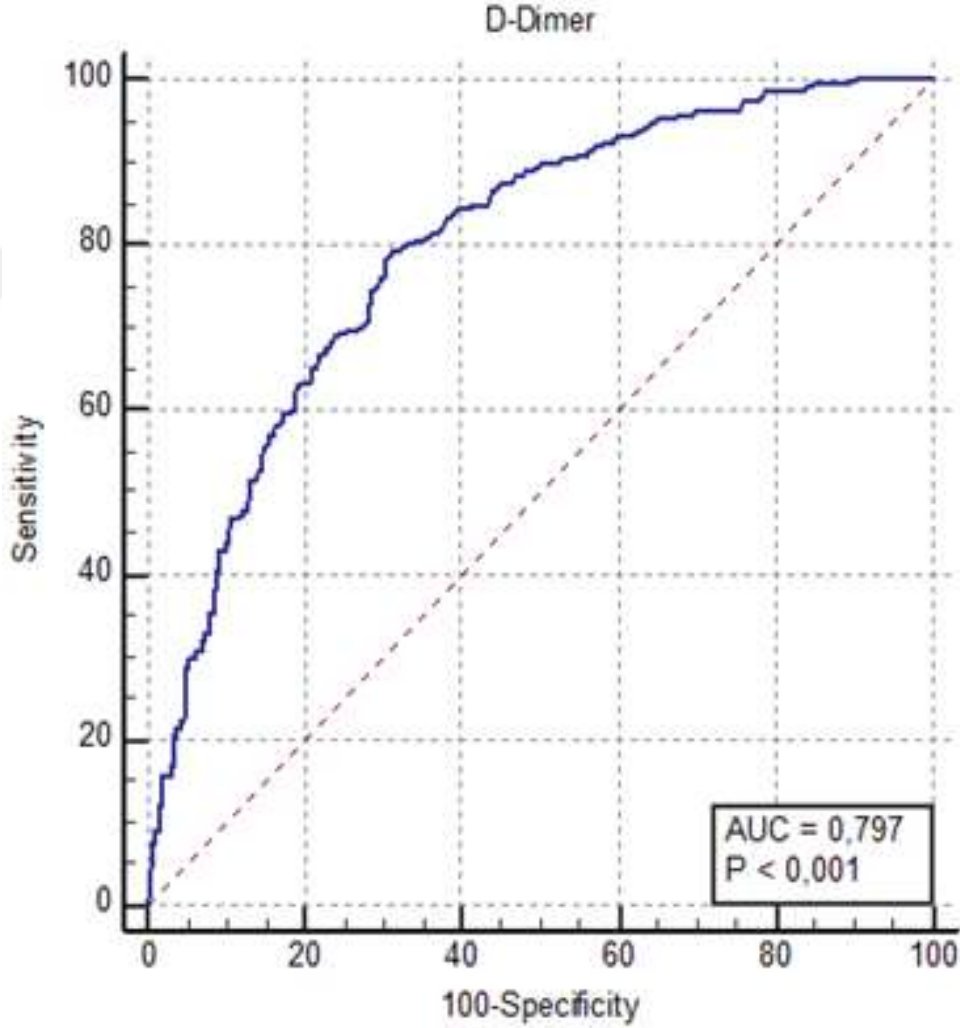
D-dimer seviyesindeki yükseklik ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 21). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan D-dimer düzeyi 0,65 mg/L iken ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan D-dimer düzeyi 1,78 mg/L idi.

Tablo 21. D-Dimer Düzeyinin COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

	D-Dimer mg/L		P
	Medyan (%25 - %75)		
Hastalık Şiddeti	Hafif	0,65 (0,38 - 1,14)	0,001
	Ağır	1,78 (1,03 - 3,37)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

D-dimer düzeyinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut off değeri $>0,95$ mg/L olarak bulunmuştur ($AUC=0,797 \pm 0,019, (P=0.001)$). D-dimer'in $0,95$ mg/L 'nin üzerinde olmasının ağır hastaları ayırt etmede sensitivitesi %79,26 (%95 GA= $73,9 - 83,9$) ve spesifitesi %68,73 (%95 GA= $62,7 - 74,3$)'tür.



Grafik 2. D-Dimer Değişkeninin ROC Analizi Grafiği

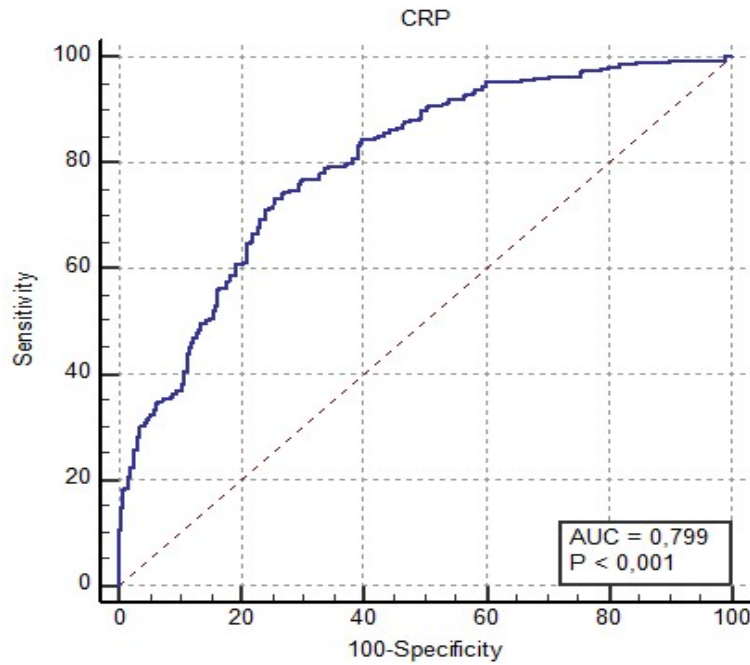
CRP düzeyinde yükseklik ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 22). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan CRP düzeyi $30,18$ mg/L iken ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan CRP düzeyi $119,57$ mg/L'dir.

Tablo 22.CRP Düzeyinin COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

	CRP mg/L		P
	Medyan(%25 - %75)		
Hastalık Şiddeti	Hafif	30,18 (10,7 - 80)	0,001
	Ağır	119,57 (71,84 - 197,4)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

CRP düzeyi için yapılan ROC analizi sonucunda, Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off değeri >76,4 mg/L'dir, CRP düzeyi >76,4 mg/L olan COVID-19 hastalarının ağır hastalık tablosunda olduğu sonucuna varılmıştır (AUC=0,799 ±0,0190, (P=0,001)). CRP'nin >76,4 mg/L olmasının ağır hastaları ayırt etmede sensitivitesi %73,33 (%95 GA= 67,6 - 78,5) ve spesifitesi %74,52 (%95 GA= 68,8 - 79,7)'dir.

**Grafik 3.** CRP Düzeyinin ROC Analizi Grafiği

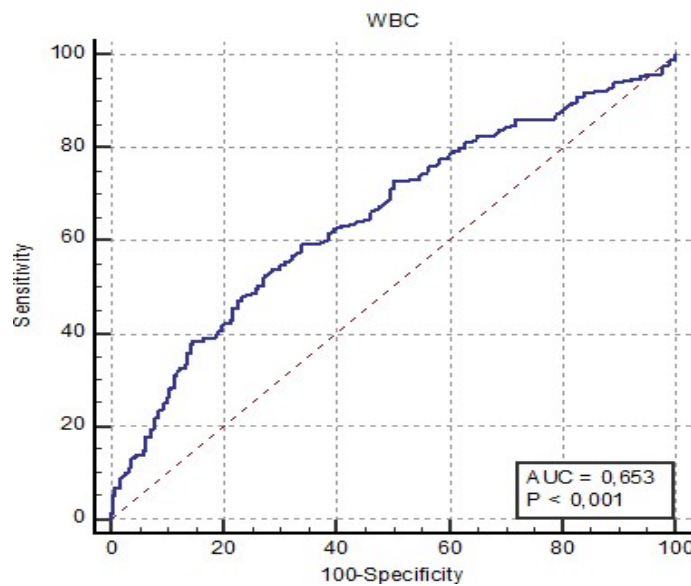
Lökosit sayısında yükseklik ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 23). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan lökosit sayısı 7080 / μ L iken ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan lökosit sayısı 9345 / μ L 'dir.

Tablo 23. Lökosit Sayısının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

		Lökosit Sayısı / μ L	P
		Medyan (%25 - %75)	
Hastalık Şiddeti	Hafif	7080 (5190 - 9510)	0,001
	Ağır	9345 (6600 - 13200)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Lökosit sayısının Youden J indon-survivali kullanılarak belirlenen cut off değeri >8950 / μ L olarak tespit edilmiştir (AUC=0,653 \pm 0,0237 ,(P=0,001)). Lökosit sayısının 8950 / μ L üzerinde olmasının ağır hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %54,07 (%95 GA=47,9 – 60,1) ve spesifitesi %71,43 (%95 GA=65,5 – 76,8) olarak tespit edilmiştir.



Grafik 4. Lökosit Sayısının ROC Analizi Grafiği

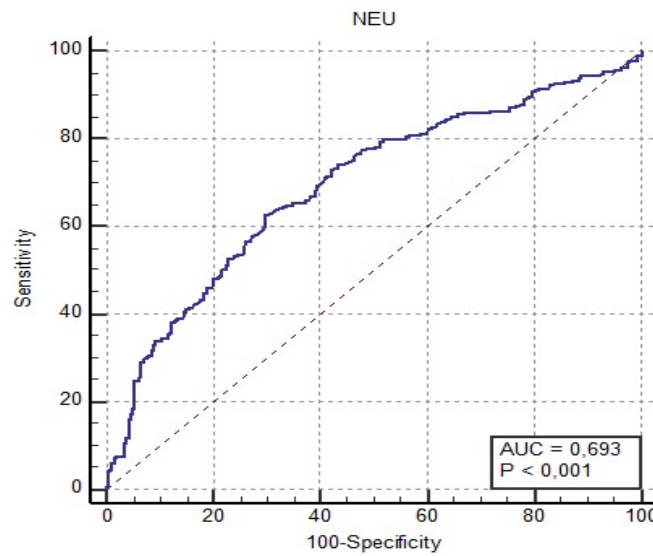
Nötrofil sayısında yükseklik ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 24). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan nötrofil sayısı 4490 / μ L iken ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan nötrofil sayısı 6875 / μ L 'dir.

Tablo 24. Nötrofil Sayısının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

	Nötrofil Sayısı / μ L		P
	Medyan (%25 - %75)		
Hastalık şiddeti	Hafif	4490 (3320 - 6340)	0,001
	Ağır	6875 (4690 - 10180)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Nötrofil sayısının Youden J indon-survivali kullanılarak belirlenen cut off değeri >5810 / μ L olarak tespit edilmiştir (AUC=0,693 \pm 0,0230 ,(P=0,001)). Nötrofil sayısının 5810 / μ L üzerinde olmasının ağır hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %62,59 (%95 GA=56,5 – 68,4) ve spesifitesi %70,27 (%95 GA=64,3 – 75,8) olarak tespit edilmiştir.



Grafik 5. Nötrofil Sayısının ROC Analizi Grafiği

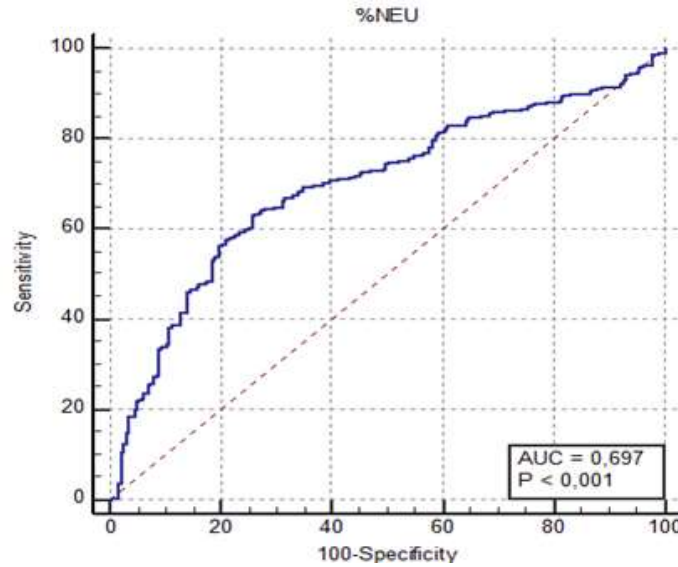
Nötrofil yüzdesinin yüksek olması ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 25). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan nötrofil yüzdesi %70 iken ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan nötrofil yüzdesi %81 'dir.

Tablo 25. Nötrofil Yüzdesinin COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

	Nötrofil Yüzdesi		P
	Medyan % (%25 - %75)		
Hastalık Şiddeti	Hafif	70 (56 - 77)	0,001
	Ağır	81 (69 - 87)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Nötrofil yüzdesinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut off değeri >%76,1 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,697 ±0,0232 ,(P=0,001)). Nötrofil yüzdesinin %76,1 üzerinde olmasının ağır hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %62,96 (%95 GA=56,9 – 68,7) ve spesifitesi %74,13 (%95 GA=68,3 – 79,4) 'tür.



Grafik 6. Nötrofil Yüzdesinin ROC Analizi Grafiği

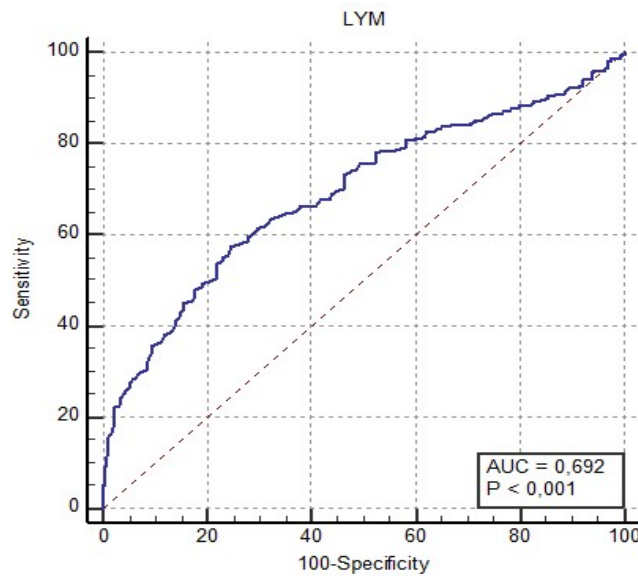
Lenfosit sayısının düşük olması ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 26). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan lenfosit sayısı 1270 / μ L iken ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan lenfosit sayısı 840 / μ L 'dir.

Tablo 26. Lenfosit Sayısının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

	Lenfosit Sayısı / μ L		P
	Medyan (%25 - %75)		
Hastalık Şiddeti	Hafif	1270 (940 - 1680)	0,001
	Ağır	840 (510 - 1240)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Lenfosit sayısının prediktif değeri ROC analizine göre değerlendirildiğinde cut off değeri anlamlı olarak <930 / μ L elde edilmiştir (AUC=0,692 \pm 0,0230, (P=0,001)). Lenfosit sayısının 930 / μ L 'in altında olmasının ağır hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %57,51 (%95 GA=51,3 – 63,4) ve spesifitesi %75,29 (%95 GA=69,6 – 80,4) olarak tespit edilmiştir.



Grafik 7. Lenfosit Sayısının ROC Analizi Grafiği

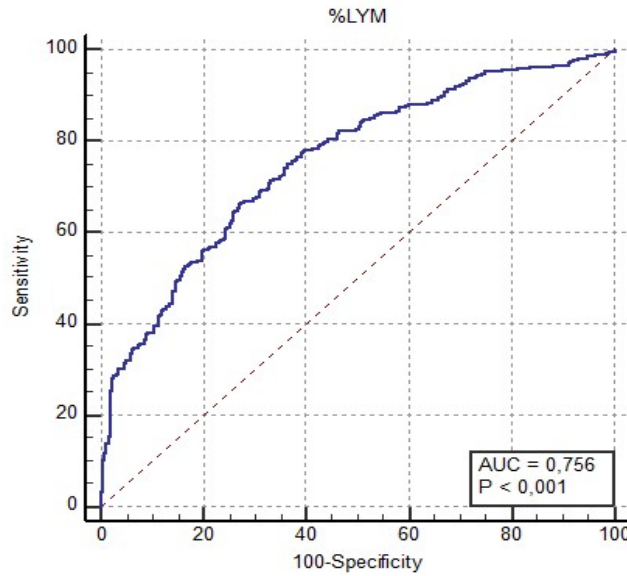
Lenfosit yüzdesinin düşük olması ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 27). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan lenfosit yüzdesi %18 iken ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan nötrofil yüzdesi %9 ‘dur.

Tablo 27. Lenfosit Yüzdesinin COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

	Lenfosit Yüzdesi		P
	Medyan % (%25 - %75)		
Hastalık Şiddeti	Hafif	18 (12 - 27)	0,001
	Ağır	9 (5 - 15)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Lenfosit yüzdesinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut off değeri <%12,9 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,756 ±0,0208 ,(P=0,001)). Lenfosit yüzdesinin %12,9’un altında olmasının ağır hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %66,30 (%95 GA= 60,3 – 71,9) ve spesifitesi %72,97 (%95 GA= 67,1 – 78,3) ‘tür.



Grafik 8. Lenfosit Yüzdesinin ROC Analizi Grafiği

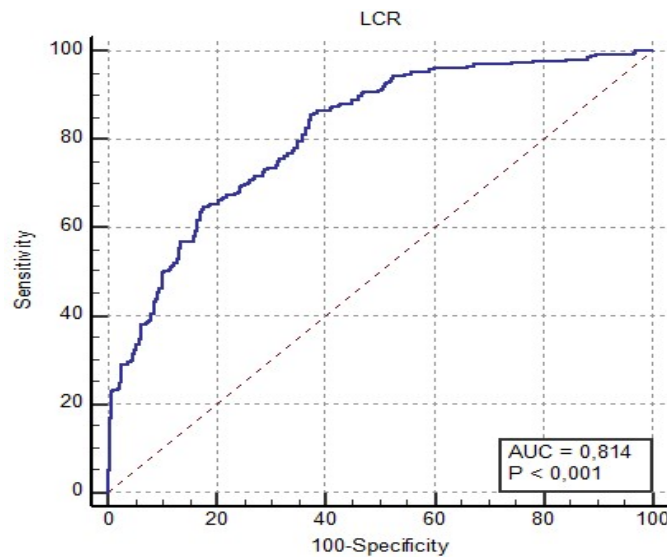
Lenfosit/C-reaktif protein oranının(LCR) düşük olması ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 28). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan LCR değeri 39,58 iken, ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan LCR değeri 6,45 'tir.

Tablo 28. Lenfosit/C-Reaktif Protein Oranının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

	Lenfosit/C-reaktif protein oranı (LCR)		P
	Medyan (%25 - %75)		
Hastalık Şiddeti	Hafif	39,58 (12,16 - 132,04)	0,001
	Ağır	6,45 (3,6 - 15,28)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Lenfosit/C-reaktif protein oranının(LCR) prediktif değeri ROC analizine göre değerlendirildiğinde, cut off değeri anlamlı olarak <23,2 elde edilmiştir (AUC=0,814 ±0,0182 ,(P=0,001)). LCR oranının 23,2'nin altında olmasının ağır hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %85,56 (%95 GA=80,8 – 89,5) ve spesifitesi %62,55 (%95 GA=56,3 – 68,5) olarak tespit edilmiştir.



Grafik 9. LCR Değerinin ROC Analizi Grafiği

Trombosit sayısı ile COVID-19 hastalığının şiddetinin ilişkisini değerlendirmek için yapılan Mann Whitney U testinde, trombosit sayısı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,621$). Hafif hastalık tablosunda olan hastaların medyan trombosit sayısı $209 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ iken, ağır hastalık tablosunda olan hastaların medyan trombosit sayısı $202,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ idi (Tablo 29).

Tablo 29. Trombosit Sayısı ile COVID-19 Hastalığının Şiddeti Arasındaki İlişki

		Trombosit Sayısı / μL	P
		Medyan (%25 - %75)	
Hastalık Şiddeti	Hafif	209000 (166000 - 250000)	0,621
	Ağır	202500 (150000 - 266000)	

$P < 0,05$ düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

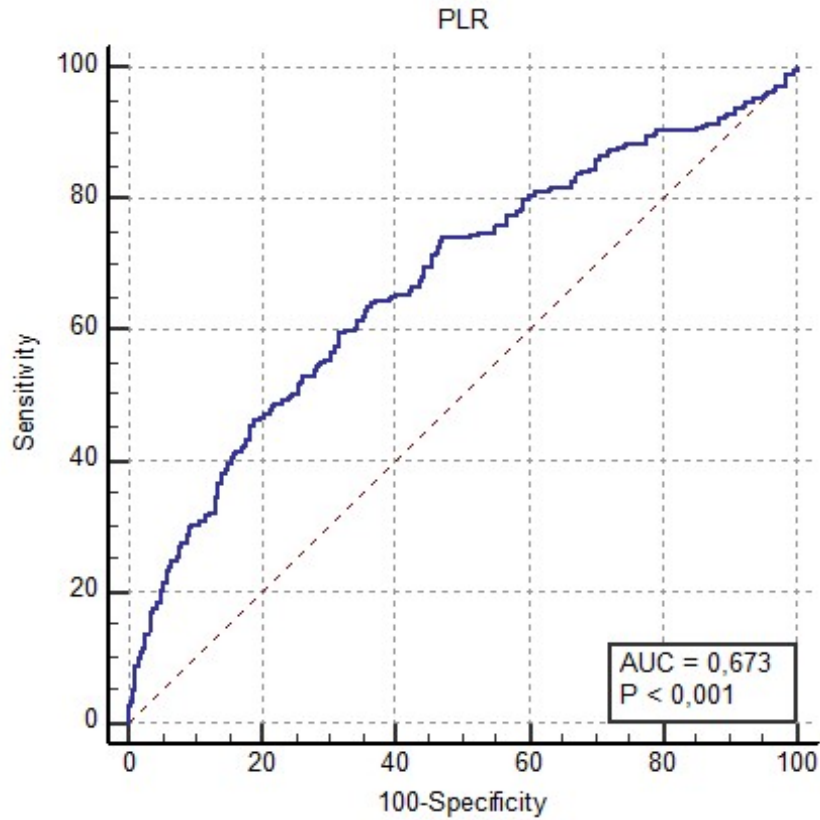
Trombosit/lenfosit oranının(PLR) yüksek olması ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 30). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan PLR değeri 159,29 iken, ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan PLR değeri 231,57 ‘tir.

Tablo 30. Trombosit/Lenfosit Oranının COVID-19 Hastalığının Şiddetiyle İlişkisi

		Trombosit/lenfosit oranı (PLR)	P değeri
		Medyan (%25 - %75)	
Hastalık Şiddeti	Hafif	159,29 (112,1 - 229)	0,001
	Ağır	231,57 (150 – 387,5)	

$P < 0,05$ düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Trombosit/lenfosit oranının(PLR) Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut off değeri $>202,65$ olarak tespit edilmiştir ($AUC=0,673 \pm 0,0234$, $(P=0,001)$). PLR oranının $>202,65$ olmasının ağır hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %59,63 (%95 GA=53,5 – 65,5) ve spesifitesi %68,34 (%95 GA=62,3 – 74) olarak tespit edilmiştir.



Grafik 10. PLR Değerinin ROC Analizi Grafiği

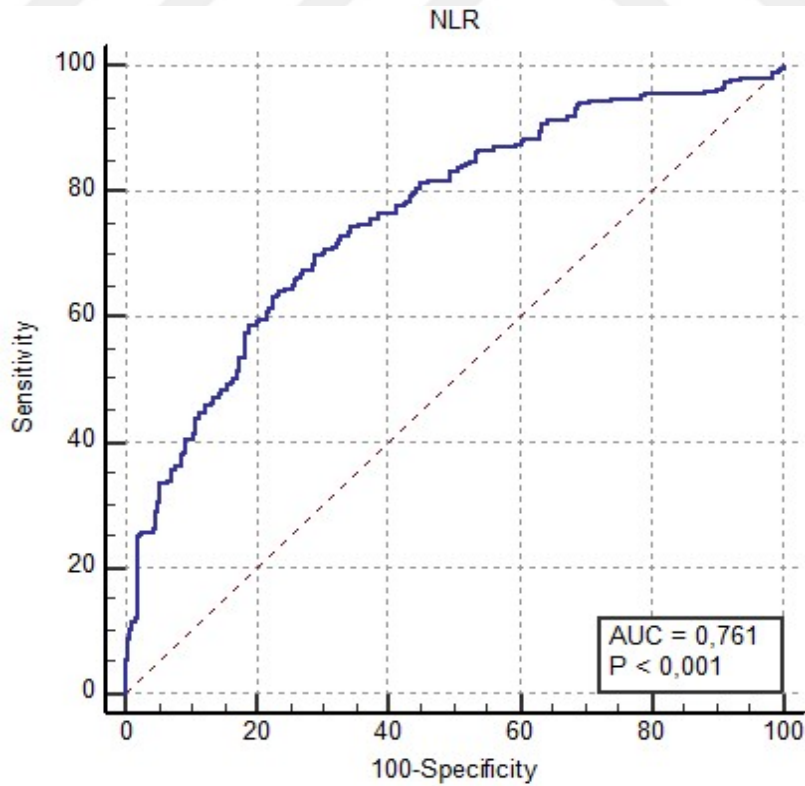
Nötrofil/lenfosit oranının(NLR) yüksek olması ile ağır hastalık tablosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 31). Hafif hastalık tablosunda olan hastalardaki medyan NLR değeri 3,76 iken, ağır hastalık tablosundaki hastalarda medyan NLR değeri 7,73 'tür.

Tablo 31. Nötrofil/Lenfosit Oranı ile COVID-19 Hastalığının Şiddeti Arasındaki İlişki

	Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)		P
	Medyan (%25 - %75)		
Hastalık Şiddeti	Hafif	3,76 (2,15 - 6,12)	0,001
	Ağır	7,73 (4,67 - 16,14)	

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi

Nötrofil/lenfosit oranının(NLR) Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut off değeri >5,58 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,761 ±0,0207 ,(P=0,001)). NLR değerinin 5,58 üzerinde olmasının ağır hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %70,0 (%95 GA=64,2 – 75,4) ve spesifitesi %71,04 (%95 GA=65,1 – 76,5) olarak tespit edilmiştir.

**Grafik 11.** NLR Değerinin ROC Analizi Grafiği

Tablo 32. Değişkenlerin ROC Analizi Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi

Değişken	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	Ağır Hastalığı Tanımlayan Cut-Off Değeri	P
	%	%			
Bilgisayarlı Tomografi Skoru	73,55	74,80	0,815	> 7	0,001
D-Dimer	79,26	68,73	0,797	> 0,95 ng/mL	0,001
C-reaktif Protein	73,33	74,52	0,799	> 76,4 mg/L	0,001
Lökosit Sayısı	54,07	71,43	0,653	> 8950 / μ L	0,001
Nötrofil Sayısı	62,59	70,27	0,693	> 5810 / μ L	0,001
Nötrofil Yüzdesi	62,96	74,13	0,697	> %76,107	0,001
Lenfosit Sayısı	57,41	75,29	0,692	\leq 930 / μ L	0,001
Lenfosit Yüzdesi	66,30	72,97	0,756	\leq %12,878	0,001
LCR	85,56	62,55	0,814	\leq 23,207	0,001
NLR	70,00	71,04	0,761	> 5,584	0,001
PLR	59,63	68,34	0,673	> 202,654	0,001

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi. AUC: Area Under Curve, LCR: Lenfosit/C-reaktif Protein Oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı.

Tablo 33. İncelenen Değişkenlerin COVID-19 Hastalığının Şiddeti ile İlişkisi

Değişken	Medyan Değer (%25 - %75)		P
	Hafif Hastalık	Ağır Hastalık	
Bilgisayarlı Tomografi Skoru	5 (1 - 8)	11 (7 - 16)	0,001
D-dimer mg/L	0,65 (0,38 - 1,14)	1,78 (1,03 - 3,37)	0,001
C-reaktif Protein mg/L	30,18 (10,7 - 80)	119,57 (71,84 - 197,4)	0,001
Lökosit Sayısı /μL	7080 (5190 - 9510)	9345 (6600 - 13200)	0,001
Nötrofil Sayısı /μL	4490 (3320 - 6340)	6875 (4690 - 10180)	0,001
Nötrofil Yüzdesi	% 70 (%56 - %77)	% 81 (%69 - %87)	0,001
Lenfosit Sayısı /μL	1270 (940 - 1680)	840 (510 - 1240)	0,001
Lenfosit Yüzdesi	% 18 (%12 - %27)	% 9 (%5 - %15)	0,001
Trombosit Sayısı 10³/μL	209 (166 - 250)	202,5 (150 - 266)	0,621
LCR	39,58 (12,16 - 132,04)	6,45 (3,6 - 15,28)	0,001
PLR	159,29 (112,12 - 229)	231,57 (150 - 387,5)	0,001
NLR	3,76 (2,15 - 6,12)	7,73 (4,67 - 16,14)	0,001

P < 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U testi. LCR: Lenfosit/C-reaktif Protein Oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı.

5. TARTIŞMA

Son dönemlerdeki ilerlemelere ve başarılı aşı çalışmalarına rağmen pandemi devam etmekte ve SARS-CoV-2 virüsünün yayılım hızı zaman zaman artış göstermektedir. Mevcut aşuların virüsün uğradığı ve uğrayabileceği mutasyonlara karşı etkili olup olmadığı tartışmalıdır. Aşılamanın yaygınlaşması ile pandemi hızının kırılması planlansa da, COVID-19 hastalığı muhtemelen önümüzdeki dönemlerde de varlığını sürdürecektir. Henüz COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılan özgün bir antiviral tedavi yoktur. Hastalığın prognozunun ve mortalitesinin erken dönemde tahmin edilmesi, tedavinin planlanması ve yatış kararının verilmesi açısından önem arz eder. Bu çalışmada, hastaların acil servise başvurusu anında sahip olduğu bazı faktörlerin ve başvuru anında yapılmış bazı tetkiklerin COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır.

COVID-19 hastalığının başladığı zamandan bu yana ağır hastalık tablosuna yol açan faktörler tanımlanmaya çalışılmış ve bunun için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan araştırmalarda COVID-19 hastalığını hafif geçiren hastalar ve şiddetli geçiren hastalar arasında bazı laboratuvar ve radyolojik farklılıklar saptanmıştır. İleri yaş ve komorbid hastalıkların varlığının, şiddetli COVID-19 hastalığı için risk faktörü olduğu bilinmektedir (136). Ağır hastalık tablosundaki hastaların, hafif hastalık tablosundaki hastalara göre daha yüksek C-reaktif protein ve D-dimer düzeylerine sahip olduğu; lenfopeni tablosunun ağır hastalarda daha derin olduğu gösterilmiştir (137–139).

Bu çalışmada, ileri yaş ve komorbid hastalıkların varlığı ile ağır COVID-19 tablosu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Bhargava ve ark. tarafından yapılan çalışmada, yaşın 60'ın üzerinde olmasının ağır hastalık ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, komorbid hastalıkların varlığı ile ağır hastalık arasında anlamlı ilişki tespit edildiği belirtilmiştir (136). Bizim çalışmamızda cinsiyet ile ağır hastalık veya mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Yapmış olduğumuz araştırmada, C-reaktif protein düzeyleri ağır hastalık tablosundaki hastalarda, hafif hastalık tablosunda olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). CRP'nin 76,4 mg/L üzerindeki düzeylerinin ağır

hastalığı tanımlamada duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bulunmuştur. L. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan COVID-19 hastalarının erken dönemdeki CRP düzeylerinin incelendiği çalışmada; yüksek CRP düzeylerinin ağır hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalığının erken döneminde CRP yüksekliğinin hastalık ciddiyetini yansıtabileceği belirtilmiştir (137). Diğer enfektif hadiselerde olduğu gibi COVID-19 hastalığının ciddiyetinin tanımlanmasında da, CRP düzeyi hastaya ait faktörler ve diğer bazı belirteçler ile beraber değerlendirildiğinde faydalı bir biyomarker olabilir.

Bu çalışmada, D-dimer düzeyi ağır hastalarda hafif hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Cut-off değeri olan 0,95 mg/L'nin üzerindeki değerler ile ağır hastalık arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. D-dimerin $>0,95$ mg/L düzeylerinin ağır hastaları tanımlamada duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşük bulunmuştur. Zhang ve arkadaşları tarafından Wuhan'da yapılan bir çalışmada, $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ üzerindeki D-dimer düzeylerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve D-dimer düzeyinin COVID-19 hastalığının yönetiminde faydalı bir marker olabileceği belirtilmiştir (138).

Yapmış olduğumuz araştırmada; ağır COVID-19 tablosunda olan hastalarda bilgisayarlı tomografi ciddiyet skoru, hafif COVID-19 tablosunda olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Bu skorun >7 puan olmasının %73,55 duyarlılık ve %74,80 özgüllükle ağır hastalık tablosu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bilgisayarlı tomografi skorunun ağır COVID-19 hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ve ağır COVID-19 hastalarını göstermek için tanımlanmış cut-off değeri, bizim çalışmamıza benzer şekilde >7 puan olarak belirtilmiştir (131).

Çalışmamızda, lökosit sayısı (WBC) ağır COVID-19 hastalarında hafif hastalara göre yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Lökosit sayısının ROC eğrisi kullanılarak belirlenen cut-off değeri >8950 / μL olarak tespit edilmiştir. Fakat bu cut-off değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür ve tek başına prognoz tahmininde kullanılmamalıdır. Literatürde, Deng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada artmış lökosit sayısının lenfopeni ile birlikte artmış mortalite ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Zheng ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde; erken dönemdeki lökosit sayısının normal veya yüksek olabileceği ancak $<4000 /\mu\text{L}$ düzeylerinin iyi prognoz ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (140).

Bizim çalışmamızda, nötrofil sayısı ve yüzdesi ağır COVID-19 hastalarında hafif COVID-19 hastalarına göre yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Youden J indeksi kullanılarak belirlenen cut-off değerleri nötrofil sayısı için $>5810 /\mu\text{L}$ ve nötrofil yüzdesi için $>76,1$ olarak tespit edilmiştir. Bu cut-off üzerindeki değerler, ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Literatüre baktığımızda; COVID-19'a bağlı 25 mortal vakanın analiz edildiği bir çalışmada, hastaların $\%87,5$ 'inde ilk düzeyine göre nötrofil sayılarında anlamlı artış tespit edilmiştir (141). Bu durum, nötrofil sayısı ve yüzdesindeki artışın ilerlemiş hastalıkla ilişkili olduğuna işaret edebilir.

Çalışmamızda, ağır COVID-19 hastalarının lenfosit sayısı, hafif COVID-19 hastalarına göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$). Lenfosit sayısı için Youden J indeksi kullanılarak belirlenen cut-off değeri $<930 /\mu\text{L}$ olarak tespit edilmiştir. Lenfosit sayısının $<930 /\mu\text{L}$ olduğu değerlerin, $\%57,41$ duyarlılık ve $\%75,29$ özgüllükle ağır COVID-19 hastalığıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde, lenfopeninin ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur. Huang ve ark. tarafından yapılan çalışmada $<1100 /\mu\text{L}$ altındaki değerlerin ağır hastalık ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (139). Lenfopeni ile ağır COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran benzer bir çalışmada; lenfopeninin şiddetli COVID-19'un önemli bir komponenti olduğu ve $<1500 /\mu\text{L}$ altındaki lenfosit sayısının ağır COVID-19 hastalığını ön görmede faydalı bir gösterge olabileceği belirtilmiştir (142).

Bu çalışmada, lenfosit yüzdesi şiddetli COVID-19 tablosunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,001$). Hafif COVID-19 hastalarında medyan lenfosit yüzdesi $\%18$ iken, şiddetli hastalık tablosunda medyan $\%9$ 'dur. Lenfosit yüzdesi için Youden J indeksi kullanılarak belirlenen cut-off değeri $<\%12,9$ olarak tespit edilmiştir ve lenfosit yüzdesinin $<12,9$ 'un altında olmasının, $\%66,30$ duyarlılık ve $\%72,97$ özgüllükle ağır hastalık tablosu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Lenfosit yüzdesinin ağır hastalığı tanımlamada duyarlılığı, lenfosit sayısının ağır hastalığı tanımlama

duyarlılığından yüksek bulunmuştur (%66,30'a %57,41). Ancak lenfosit yüzdesinin ağır hastalığı tanımlamada lenfosit sayısına göre daha az özgül olduğu sonucuna varılmıştır (%72,97'ye %75,29). Tan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, lenfopeninin COVID-19 hastalığının prognozu için bir prediktör faktör olduğu ve lenfosit yüzdesinin diğer göstergelerden bağımsız olarak COVID-19 hastalığının şiddetini belirlemede tek başına kullanılabilmesi belirtilmektedir (107).

Çalışmamıza dâhil edilmiş hastaların trombosit sayıları incelendiğinde, ağır COVID-19 hastaları ile hafif COVID-19 hastalarının trombosit sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,621$). Hafif hastalık tablosunda olan hastaların medyan trombosit sayısı $209 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ iken, ağır hastalık tablosunda olan hastaların medyan trombosit sayısı $202,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ 'dir. Literatürde COVID-19 hastalığının erken evrelerindeki düşük trombosit sayılarının, şiddetli hastalıkla ilişkili olabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Lippi ve ark. erken evredeki trombositopeni tablosunun şiddetli COVID-19 hastalığı ihtimalini 3 kat arttırdığı sonucuna varmıştır (111).

Çalışmamızda lenfosit/c-reaktif protein oranı (LCR), ağır COVID-19 hastalarında hafif COVID-19 hastalarına göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,001$). LCR için Youden J indeksi kullanılarak tanımlanan cut-off değeri $<23,2$ 'dir. LCR'nin $<23,2$ düzeylerinde ağır hastalığı tanımlamada duyarlılığı %85,56 ve özgüllüğü %62,55'tir. LCR hesaplanırken kullanılan diğer iki değişken olan lenfosit sayısı ve CRP düzeylerinin cut-off değerlerindeki duyarlılık sırasıyla %57,41 ve %73,33'tür. Bizim çalışmamıza göre LCR'nin ağır hastalığı tanımlamada lenfosit sayısı ve CRP düzeyinden daha duyarlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde LCR ve COVID-19 hastalığının şiddetinin ilişkisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Ullah ve ark. tarafından yapılan çalışma, düşük LCR (<100) oranına sahip COVID-19 hastalarının hastane içi mortalite olasılığının anlamlı olarak arttığını göstermiştir (112).

Bu çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ağır COVID-19 hastalarında hafif COVID-19 hastalarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Artmış NLR oranı ciddi COVID-19 tablosu ile ilişkili bulunmuştur. NLR için yapılan ROC analizi sonucuna göre belirlenen cut-off değeri $>5,58$ 'dir. NLR $>5,58$ olmasının ağır hastalığı

tanımda duyarlılığı %70 ve özgüllüğü %71,04 olarak bulunmuştur. NLR hesaplanırken kullanılan diğer iki değişken olan nötrofil sayısı ve lenfosit sayısının cut-off değerlerinin duyarlılığı sırasıyla %62,59'a %57,41 ve özgüllüğü sırasıyla %70,27'a %75,29'dur. Bizim çalışmamıza göre NLR oranı ciddi COVID-19 hastalığını tanımlamada, tek başına nötrofil sayısı ve tek başına lenfosit sayısından daha duyarlıdır. Literatürde NLR'nin COVID-19 prognozunun tahminine katkısı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Yang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, NLR için yapılan ROC analizi sonucuna göre cut-off değeri >3,3 olarak belirlenmiştir. NLR değerindeki artış ile şiddetli COVID-19 hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğu ve NLR'nin COVID-19 hastalığı için bağımsız bir prognostik belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Bizim çalışmamızda, trombosit/lenfosit oranı (PLR) ağır COVID-19 hastalarında hafif COVID-19 hastalarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). PLR için Youden J indeksi kullanılarak tanımlanan cut-off değeri >202,65 olarak belirlenmiştir. Bu değer üzerindeki PLR değerleri düşük duyarlılık ve özgüllükle ağır COVID-19 tablosu ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde PLR oranı ve COVID-19 hastalığının şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran 5 çalışmanın verilerinin dâhil edildiği bir metaanalizde, ağır COVID-19 hastalarında PLR'nin hafif COVID-19 tablosundaki hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (143).

6. SONUÇ

Bu çalışma, COVID-19 hastalarının başvuru anında sahip olduğu yaş, komorbid hastalık gibi faktörlerin ve başvuru anında yapılan laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin COVID-19 hastalığının şiddetini ön görmede kullanılabilirliğini araştırmak için yapılmıştır.

Bilgisayarlı tomografi ciddiyet skoru ağır COVID-19 hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve COVID-19 hastalığının prognozunu ön görmede diğer parametrelerle birlikte kullanılabilirdiği sonucuna varılmıştır. Artmış CRP ve D-dimer düzeylerinin şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Şiddetli COVID-19 tablosundaki hastalarda nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, NLR, PLR hafif COVID-19 tablosundaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve LCR ağır COVID-19 hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. LCR'nin ağır hastaları tespit etmedeki duyarlılığının tek başına lenfosit sayısı ve CRP'nin duyarlılığından fazla olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde NLR'nin ağır hastaları tespit etmedeki duyarlılığının tek başına nötrofil sayısı ve lenfosit sayısının duyarlılığından yüksek olduğu görülmüştür. Ağır hastalığı tespit etmede en duyarlı belirtecin LCR olduğu sonucuna varılmıştır. LCR'nin <23,2 olmasının %85,56 duyarlılıkla ağır COVID-19 hastalığına işaret ettiği tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395:497-506.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, vd. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395:565-74.
3. Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020;83:217.
4. COVID-19 Map Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed March 01, 2021.
5. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>. Accessed: November 06, 2020.
6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020;102433.
7. Lovato A, de Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2020;0145561320920762.
8. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *American Journal of Otolaryngology*. 2020;102581.
9. Patel A, Jernigan DB. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak—United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69:140.
10. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *BioMed Central*; 2020.

11. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. COVID-19 Disease due to SARS-CoV-2 (Novel Coronavirus). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201:P7-8.
12. Shih H-I, Wu C-J, Tu Y-F, Chi C-Y. Fighting COVID-19: a quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. *Biomedical Journal*. 2020.
13. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. 2020. WHO/nCoV/Clinical/ 2020.3.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323:1239-42.
15. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020;323:1775-6.
16. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, vd. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*. 2020.
17. Wasilewski PG, Mruk B, Mazur S, Póltorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J. COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging—a review. *Polish Journal of Radiology*. 2020;85:e361.
18. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020.
19. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International immunopharmacology*. 2020;106504.
20. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, vd. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:264-6.

21. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, vd. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020;69:1010-8.
22. Republic of the Philippines Department of Health Covid-19 Case Tracker. Available at: <https://www.doh.gov.ph/covid-19/case-tracker>. Accessed November 06, 2020.
23. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, vd. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25:2000178.
24. Türkiye’de COVID-19 pandemisi. *Wikipedi*. Available at: https://tr.wikipedia.org/w/index.php?title=T%C3%BCrkiye%27de_COVID-19_pandemisi&oldid=23996771. Accessed November 13, 2020.
25. Umreden dönen 10 bin 330 kişi Ankara ve Konya’daki öğrenci yurtlarında karantinaya alındı - Sputnik Türkiye Available at: <https://web.archive.org/web/20200316143326/https://tr.sputniknews.com/turkiye/202003151041598178-umreden-donenler-ankara-ve-konyadaki-yurtlarda-karantinaya-alindi>. Accessed February 10, 2021.
26. CDC Weekly C, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2:113-22.
27. Cai J, Xu J, Lin D, Xu L, Qu Z, Zhang Y, vd. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, vd. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020.
29. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, vd. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382:1708-20.

30. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, Sparrow L, vd. Community transmission of SARS-CoV-2 at two family gatherings—Chicago, Illinois, February–March 2020. 2020.
31. A. Lauer S, H. Grantz K, Bi Q, K. Jones F, Zheng Q, R. Meredith H, vd. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*. Available at: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M20-0504>. Accessed November 14, 2020.
32. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, vd. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020.
33. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, vd. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020;579:270-3.
34. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85-164.
35. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020;46:846-8.
36. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. (<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>).
37. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020;144:799-805.
38. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period. *The Journal of infectious diseases*. 2020;221:1757-61.

39. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 08 Nisan 2020;12:6049-57.
40. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J, vd. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. Santiago H da C, editör. *PLoS Negl Trop Dis*. 08 Mayıs 2020;14:e0008280.
41. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, vd. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet*. 2020.
42. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *Jama*. 2020;323:1769-70.
43. Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, vd. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. 2020.
44. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology*. 2020;92:441-7.
45. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis*. 26 Mayıs 2020;7:91-6.
46. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, vd. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med*. 04 2020;173:242-3.
47. Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>. Accessed November 15, 2020.
48. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10:806-13.

49. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307: 2526–33.

50. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 Mart 2020;323:1061-9.

51. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, vd. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*. 2020.

52. quan Li L, Huang T, qing Wang Y, ping Wang Z, Liang Y, bi Huang T, vd. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92.

53. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 01 Ocak 2020;14:1753466620937175.

54. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, vd. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*. 2020;201160.

55. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, vd. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 01 Temmuz 2020;158:106-16.

56. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, vd. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol*. Mayıs 2020;55:257-61.

57. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, vd. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020;200463.

58. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *American Journal of Roentgenology*. 03 Mart 2020;214:1072-7.
59. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, vd. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;200642.
60. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, vd. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020.
61. CDC. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019. Centers for Disease Control and Prevention 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>. Accessed December 21, 2020.
62. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, vd. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
63. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions>. Accessed December 21, 2020.
64. Lee TH, Lin RJ, Lin RT, Barkham T, Rao P, Leo Y-S, vd. Testing for SARS-CoV-2: can we stop at two? *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
65. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, vd. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
66. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, vd. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
67. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Accessed December 23, 2020.

68. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, vd. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*. 2020;7:4.
69. Altay O, Mohammadi E, Lam S, Turkez H, Boren J, Nielsen J, vd. Current status of COVID-19 therapies and drug repositioning applications. *Iscience*. 2020;101303.
70. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, vd. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* 08 Ekim 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/>. Accessed December 23, 2020.
71. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*. 2020;14:58-60.
72. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, vd. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020.
73. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>. Accessed December 23, 2020.
74. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, vd. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020.
75. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020.
76. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, vd. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 Mayıs 2020;117:10970-5.
77. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, vd. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Nature Publishing Group*; 2020.

78. TONIATO E, ROSS R, KRITAS S. How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. 2020.
79. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, vd. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117:9490-6.
80. Sun M, Xu Y, He H, Zhang L, Wang X, Qiu Q, vd. A potentially effective treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of convalescent plasma therapy in treating severe infectious disease. *International Journal of Infectious Diseases*. 01 Eylül 2020;98:334-46.
81. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18:1094-9.
82. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
83. Coronavirus: WHO backed China's emergency use of experimental vaccines, health official says | South China Morning Post. Available at: <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3103121/coronavirus-who-backed-chinas-emergency-use-experimental>. Accessed February 10, 2021.
84. Kramer AE. Russia Is Slow to Administer Virus Vaccine Despite Kremlin's Approval. *The New York Times* 19 Eylül 2020. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/09/19/world/europe/russia-coronavirus-vaccine.html> Accessed February 10, 2021.
85. U.K. Approves Pfizer Coronavirus Vaccine, a First in the West - *The New York Times*. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/12/02/world/europe/pfizer-coronavirus-vaccine-approved-uk.html>. Accessed February 10, 2021.
86. Q&A: COVID-19 vaccination in the EU. European Commission. Available at: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_20_2467 Accessed February 10, 2021.

87. Thomas K, LaFraniere S, Weiland N, Goodnough A, Haberman M. F.D.A. Clears Pfizer Vaccine, and Millions of Doses Will Be Shipped Right Away. The New York Times 12 Aralık 2020. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/12/11/health/pfizer-vaccine-authorized.html> Accessed February 10, 2021.
88. UAE: Ministry of Health announces 86 per cent vaccine efficacy | Health – Gulf News. Available at: <https://gulfnews.com/uae/health/uae-ministry-of-health-announces-86-per-cent-vaccine-efficacy-1.1607490555571> Accessed February 10, 2021.
89. Jr BL. FDA approves second Covid vaccine for emergency use as it clears Moderna's for U.S. distribution CNBC 2020. Available at: <https://www.cnbc.com/2020/12/18/moderna-covid-vaccine-approved-fda-for-emergency-use.html>. Accessed February 10, 2021.
90. Bakan Koca'dan corona aşısı açıklaması. Available at: <https://www.sozcu.com.tr/2020/gundem/bakan-kocadan-corona-asisi-aciklamasi-6142752/>. Accessed February 10, 2021.
91. Son dakika: Fahrettin Koca aşı oldu mu? Fahrettin Koca'dan canlı yayında aşı açıklaması. Available at: <https://www.hurriyet.com.tr/gundem/son-dakika-haber-asilamayarin-basliyor-bakan-koca-ve-bilim-kurulu-uyeleri-koronavirus-asisi-oldu-41713985>. Accessed February 10, 2021.
92. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Statistics and Research. Our World in Data. Available at: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Accessed February 10, 2021.
93. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, vd. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2001;69:89-95.
94. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*. 01 Ağustos 2020;254:117788.
95. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med*. 30 Eylül 1930;52:561-71.

96. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, vd. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23:2063-9.
97. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. StatPearls Publishing; 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>. Accessed December 24, 2020.
98. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology*. 1991;23:118-24.
99. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. Aralık 1999;17:1019-25.
100. Tasić N, Paixão TRLC, Gonçalves LM. Biosensing of D-dimer, making the transition from the central hospital laboratory to bedside determination. *Talanta*. 15 Ocak 2020;207:120270.
101. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med*. Aralık 2016;74:443-8.
102. Carrick JB, Begg AP. Peripheral blood leukocytes. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2008;24:239-59.
103. Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *American family physician*. 2015;92:1004-11.
104. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015.
105. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects. *Laboratory Investigation*. Mayıs 2000;80:617-53.
106. Rich RR. The human immune response. In: *Clinical Immunology: Principles and Practice: Fourth Edition*. 2012.

107. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, vd. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal transduction and targeted therapy. 2020;5:1-3.
108. Lassila R. Platelet function tests in bleeding disorders. İçinde: Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers; 2016. s. 185-90.
109. Flad H-D, Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. Cellular and Molecular Life Sciences. 2010;67:2363-86.
110. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, vd. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. Journal of Medical Virology. 2020;92:1533-41.
111. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clinica Chimica Acta. 01 Temmuz 2020;506:145-8.
112. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S, vd. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. J Clin Med Res. Temmuz 2020;12:415-22.
113. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 10 Şubat 2020;41:145-51.
114. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, vd. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. Clinical Microbiology and Infection. 01 Haziran 2020;26:767-72.
115. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, vd. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 22 Mayıs 2020;369:m1966.

116. Clinical management of COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19>. Accessed January 06, 2021.

117. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, vd. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.

118. Nguyen Y, Corre F, Honsel V, Curac S, Zarrouk V, Fantin B, vd. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. *The Journal of Infection*. 2020.

119. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, vd. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New England journal of medicine*. 1997;336:243-50.

120. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, vd. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *The American journal of medicine*. 2005;118:384-92.

121. Satici C, Demirkol MA, Altunok ES, Gursoy B, Alkan M, Kamat S, vd. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;98:84-9.

122. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, vd. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2020.

123. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, vd. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *bmj*. 2020;370.

124. Haimovich AD, Ravindra NG, Stoytchev S, Young HP, Wilson FP, van Dijk D, vd. Development and validation of the quick COVID-19 severity index: a prognostic tool for early clinical decompensation. *Annals of emergency medicine*. 2020;76:442-53.

125. King JT, Yoon JS, Rentsch CT, Tate JP, Park LS, Kidwai-Khan F, vd. Development and validation of a 30-day mortality index based on pre-existing medical administrative data from 13,323 COVID-19 patients: The Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index. 11 Kasım 2020 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657526/>. Accessed January 06, 2021.

126. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed January 07, 2021.

127. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, vd. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. *Radiology*. 27 Nisan 2020;296:E97-104.

128. Wasilewski PG, Mruk B, Mazur S, Póltorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J. COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging – a review. *Pol J Radiol*. 17 Temmuz 2020;85:e361-8.

129. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, vd. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 30 Mart 2020;2:e200047.

130. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, vd. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 01 Ağustos 2020;30:4407-16.

131. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, vd. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investigative radiology*. 2020.

132. Taylor E, Haven K, Reed P, Bissielo A, Harvey D, McArthur C, vd. A chest radiograph scoring system in patients with severe acute respiratory infection: a validation study. *BMC medical imaging*. 2015;15:61.

133. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, vd. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean journal of radiology*. 2020;21:494-500.

134. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, vd. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*. 2018;73:840-6.
135. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *La radiologia medica*. 2020;1.
136. Bhargava A, Fukushima EA, Levine M, Zhao W, Tanveer F, Szpunar SM, vd. Predictors for severe COVID-19 infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:1962-8.
137. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020;50:332-4.
138. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, vd. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18:1324-9.
139. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *Journal of intensive care*. 2020;8:1-10.
140. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, vd. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 01 Augustos 2020;81:e16-25.
141. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, vd. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:128-32.
142. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, vd. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 01 Temmuz 2020;96:131-5.
143. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. Temmuz 2020;12:448-53.