



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK

UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**SARS-CoV-2 VİRÜSÜNÜN NEDEN OLDUĞU
COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE SERVİSİMİZDE
TAKİP EDİLEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK,
KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Feray AYCAN YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK

UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**SARS-CoV-2 VİRÜSÜNÜN NEDEN OLDUĞU
COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE SERVİSİMİZDE
TAKİP EDİLEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK,
KLİNİK, LABORATUVAR VE TEDAVİ YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Feray AYCAN YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk yıllardan itibaren bilgi, beceri ve tecrübeleriyle yol gösterici olan, örnek tavırları ile yoluma ışık tutan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen; saygıdeğer hocam Prof. Dr. İrfan ŞENCAN'a,

Tezimin planlanması ve yazım aşamalarında katkılarını esirgemeyen, tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım tez danışmanım, abim Prof. Dr. Ali ACAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerine başvurduğum, eğitimimde katkıları olan kliniğimizin tüm değerli eğitim görevlilerine ve uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hem çalışma arkadaşı hem de ailem gibi olan arkadaşlarım Dr. Hanife UZAR'a, Dr. Derya TUNÇ'a, Dr. Muhammet Rıdvan TAYŞİ'ye, Dr. Ezgi Gizem ŞİBAR'a, Dr. Merve SİFİL'e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde birlikte uyum içinde çalıştığımız hemşire, laborant ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan sevgili anneme, babama, canım kardeşime ve onun küçük kızı, neşe kaynağım Arven Hüma'ya,

Ve yanımda olduğu günden beri her konuda desteğini ve yardımını hiç esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşime,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Feray AYCAN YILMAZ

Ankara 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. SINIFLANDIRMA VE ADLANDIRMA	6
2.3. MORFOLOJİ VE GENOM YAPISI	9
2.4. GENOM ORGANİZASYONU VE KODLANAN PROTEİNLER.....	11
2.4.1. Spike Glikoproteini (Çıkıntı glikoproteini, S)	13
2.4.2. Membran Glikoproteini (M)	14
2.4.3. Envelope Glikoproteini (Zarf Proteini, E)	14
2.4.4. Nükleokapsit Proteini (N)	14
2.4.5. Hemaglutinin Esteraz Proteini (HE)	15
2.4.6. Yapısal Olmayan Proteinler	15
2.5. REPLİKASYON	15
2.6. SARS-CoV-2 VIRÜSÜNÜN GENETİĞİ VE MUTASYONU	17
2.7. EPİDEMİYOLOJİ	19
2.7.1. Coğrafi Dağılım ve Vaka Sayıları.....	19
2.7.2. Bulaşıcılık	20
2.7.2.1. İnsandan insana bulaş yolu	20
2.7.2.2. Virüs bulaşıcılığı ve bulaş süresi	21
2.7.2.3. Asemptomatik veya presemptomatik bulaş	22
2.7.2.4. Bulaşma riski maruziyet türüne bağlı olarak değişebilmektedir.	23
2.7.3. Çevresel Kontaminasyon	24
2.7.4. Hayvan Temasının Oluşturduğu Risk	25
2.7.5. Enfeksiyon Sonrası İmmünite	25
2.7.5.1. Humoral immünite	25

2.7.5.2. Hücre aracılı immünite.....	25
2.7.6. Reenfeksiyon Riski	26
2.8. SÜRVEYANS.....	27
2.9. PATOGENEZ	27
2.9.1. Sitokin Fırtınası.....	28
2.10. LABORATUVAR TANI.....	29
2.10.1. Tanı Testlerinde Kullanılan Klinik Örnek Tipleri ve Örnek Alınma Şekli.....	29
2.10.1.1 Üst solunum yolu örnekleri.....	30
2.10.1.1.1. NF sürüntü	30
2.10.1.1.2. OF sürüntü.	32
2.10.1.1.3. Kombine sürüntü (NF sürüntü + OF sürüntü)	32
2.10.1.1.4. Orta burun sürüntü örneği (derin burun sürüntüsü)	32
2.10.1.1.5. Ön Burun sürüntü örneği.	32
2.10.1.1.6. NF yıkama/aspirasyon veya nazal yıkama/aspirat	33
2.10.1.1.7. Tükürük.....	33
2.10.1.2. Alt solunum yolu örnekleri	33
2.10.1.2.1. Bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat, plevral sıvı, akciğer biyopsisi.	33
2.10.1.2.2. Balgam.....	34
2.10.2. Moleküler Testler	34
2.10.3. Seroloji	35
2.10.4. Genomik Sekanslama.....	35
2.10.5. Viral Kültür	36
2.11. RADYOLOJİK TANI.....	36
2.11.1. Akciğer Radyografisi	36
2.11.2. Akciğer Tomografisi	36
2.11.3. Akciğer Ultrasonografisi.....	37
2.12. KLİNİK ÖZELLİKLERİ	37
2.12.1. İnkübasyon Periyodu.....	37
2.12.2. Semptomlar	38
2.13. KLİNİK SEYİR	39
2.13.1. Hastalığın Şiddeti.....	39
2.13.2. Şiddetli Hastalık İçin Risk Faktörleri.....	39
2.13.2.1. İleri yaş.....	40

2.13.2.2. Komorbitelerği.....	40
2.13.2.3. Sosyoekonomik yapı ve cinsiyet.....	42
2.13.2.4. Laboratuvar bulguları.....	42
2.13.2.5. Viral faktörler.....	43
2.13.2.6. Genetik faktörler.....	43
2.14. KORUNMA VE TEDAVİ.....	43
2.14.1. Korunma.....	44
2.14.2. Tedavi.....	45
2.14.2.1. Oksijen destek tedavileri.....	46
2.14.2.1.1. Hızlı oksijen yükleme tedavisi.....	46
2.14.2.1.2. Yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) ve non- invaziv ventilasyon (NIV).....	46
2.14.2.1.2.1. HFNO (yüksek akımlı nazal oksijen).....	46
2.14.2.1.2.2. Non-invaziv ventilasyon ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP).....	47
2.14.2.1.3. Entübasyon ve koruyucu mekanik ventilasyon	47
2.14.2.2. Medikal ajanlar.....	47
2.14.2.2.1. Dekametazon ve diğer glukokortikoidler.....	48
2.14.2.2.2. Remdesivir (RNA polimeraz inhibitörü)	50
2.14.2.2.3. Konvalesan plazma ve diğer antikor bazlı tedaviler.....	52
2.14.2.2.3.1. Konvalesan plazma.....	52
2.14.2.2.3.2. Monoklonal antikorlar3).....	53
2.14.2.2.4. IL-6 Yolağı inhibitörleri.....	53
2.14.2.2.5. Hidroksiklorokin/klorokin ve azitromisin. .	54
2.14.2.2.6. Diğer ajanlar.....	56
2.14.2.2.6.1. Favipravir.....	56
2.14.2.2.6.2. Baricitinib.....	58
2.14.2.2.6.3. İnterferonlar.....	58
2.14.2.2.6.4. Anakinra.....	59
2.14.2.2.6.5. Lopinavir-ritonavir (LPV/r) ve diğer HIV protez inhibitörleri.....	60
2.14.2.2.6.6. Ivermektin.....	61
2.14.2.3. Ek tedaviler.....	62
2.14.2.3.1. Antitrombotik tedavi.....	62

2.14.2.3.1.1. COVID-19 Hastalarında pıhtılaşma belirteçlerinin izlenmesi (99):.....	62
2.14.2.3.1.2. COVID-19 hastalarında koagülopatinin yönetimi (99):	63
2.14.2.3.1.2.1. COVID-19 hastalarında antikoagülan veya antiplatelet ilaç seçimi:	63
2.14.2.3.1.2.2. Kronik antikoagülan veya antiplatelet tedavi	63
2.14.2.3.1.2.3. Ayakta tedavi edilen COVID-19 hastaları	63
2.14.2.3.1.2.4. COVID-19 ile hastanede yatan hastalar	64
2.14.2.3.1.2.5. Hastaneden taburcu edilen COVID-19 hastaları	64
2.14.2.3.2. Vitamin C	64
2.14.2.3.3. Vitamin D	65
2.14.2.3.4. Çinko desteği	66
2.14.2.3.5. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARBs).....	66
2.14.2.3.6. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler)	67
2.14.2.3.7. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAIDs)	67
2.14.3. COVID-19 aşılıları	68
3. GEREÇ VE YÖNTEM	70
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE OLGULAR	70
3.1.1. COVID-19 Enfeksiyonunda Olguların Sınıflandırılması.....	74
3.1.2. Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	75
3.1.3. Hastanın Tıbbi Geçmişi ve Ek Hastalıklarının Değerlendirilmesi.....	75
3.1.4. Olası/Kesin COVID-19 Vaka ile Temas Öyküsü Olduğunu Belirten ve Yurtdışı Öyküsü Olan Hastaların Değerlendirilmesi.....	76
3.1.5. Olası ve Kesin COVID-19 Tanısı Olan Hastaların Semptomlarının ve Semptom Sürelerinin Değerlendirilmesi	76
3.1.6. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	77
3.1.7. Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi	77
3.1.8. Yatan Hastalarda Gelişen Yoğun Bakım Ünitesi İhtiyacının Değerlendirilmesi ve Serviste Yatmakta İken Yoğun Bakım İhtiyacı Gelişen Hastalarla Hastane Yatışı Süresince Serviste Takip Edilen Ağır Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması	78

3.1.9. Tedavi Bilgilerinin Değerlendirilmesi	78
3.1.10 COVID-19 Hastalarında Mortalite Gelişmesinde Olası Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	78
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	78
4. BULGULAR	80
4.1. ÇALIŞMA GRUBU	80
4.2. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	80
4.3. OLASI/KESİN COVID-19 VAKA İLE TEMAS ÖYKÜSÜ OLDUĞUNU BELİRTEN VE YURTDIŞI ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	86
4.4. SEMPTOMATİK HASTALARIN HASTANEYE İLK BAŞVURU SIRASINDAKİ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	87
4.5. HASTANEYE İLK BAŞVURU SIRASINDA YAPILAN LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	89
4.6. HASTANEYE İLK BAŞVURU SIRASINDA YAPILAN GÖRÜNTÜLEME TETKİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	95
4.7. YATAN HASTALARDA GELİŞEN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ İHTİYACININ DEĞERLENDİRİLMESİ	97
4.8. SERVİSTE YATMAKTA İKEN YBÜ İHTİYACI GELİŞEN HASTALARLA HASTANE YATIŞI SÜRESİNCE SERVİSTE TAKİP EDİLEN AĞIR HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	98
4.9. HASTALARDA TEDAVİ BİLGİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	102
4.10. COVID-19 HASTALARINDA MORTALİTE GELİŞMESİNDE OLASI RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	106
5. TARTIŞMA	110
6. SONUÇ	125
KAYNAKLAR	127
EKLER	135
EK-1, FORM-1	135
EK-2, FORM-2	137
EK-3, FORM-3	140
ÖZGEÇMİŞ	142

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
ARBs	: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BetaCoV	: Beta koronavirüs
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CARDS	: COVID-19 Kaynaklı ARDS
CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	: Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
CK	: Kreatin Fosfokinaz
CoV	: Koronavirüs
COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CQ	: Klorokin
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
E (Envelope) Protein	: Zarf Protein
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
ELISA	: Enzime Bağlı İmmünolojik Test
ER	: Endoplazmik Retikulum
ERGIC	: ER-Golgi Ara Bölmesi
EUA	: Acil Kullanım Onayı
FDA (Food and Drug Administration)	: İlaç ve Gıda Dairesi
gRNA	: Genomik RNA
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCoV	: İnsan Koronavirüsü
HCoV-229E	: İnsan Koronavirüsü 229E
HCoV-HKU1	: İnsan Koronavirüsü HKU1
HCoV-NL63	: İnsan Koronavirüsü NL63

HCoV-OC43 : İnsan Koronavirüsü OC43

HE : Hemaglutinin Esteraz

HFNO : Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

HIV-1 : Human İmmunodeficiency Virus Tip 1

HQ : Hidroksiklorokin

HSYS : Halk Sağlığı Yönetim Sistemi

HT : Hipertansiyon

ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses): Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi

IDSA (Infectious Diseases Society of America): Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

IFN : Interferon

IFN-beta : Interferon Beta

Ig : İmmünglobülin

IL : İnterlökin

IMV : İnvaziv Mekanik Ventilasyon

IV : İntravenöz

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KKE : Kişisel Koruyucu Ekipman

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KY : Kalp Yetmezliği

LDH : Laktat Dehidrojenaz

LPV/r : Lopinavir/Ritonavir

M (Mebran) Protein: Membran Protein

MERS (Middle East Respiratory Syndrome): Orta Doğu Solunum Sendromu

MERS-CoV (Middle East Respiratory Coronavirus): Orta Doğu Solunum Sendromu Virüsü

Mpro : Ana Proteaz

N (Nucleocapsid) Protein: Nükleokapsit Protein

NF : Nazofarengeal

NIH (National Institutes Of Health): Ulusal Sağlık Enstitüsü

NIV : Non-İnvaziv Ventilasyon

NSAIDs : Non-Steroidal Antiinflatuar İlaçlar

NSP : Yapısal Olmayan Protein

NY : Nazofarengeal Yıkama

OF : Orofaringeal

ORF (Open Reading Frame): Açık Okuma Çerçevesi

PIV : Parainfluenza Virüs

Plpro : Papain Benzeri Proteaz

PO : Perioral

PT : Protrombin Zamanı

R0 : Virüs Bulaştırıcılık Katsayısı

RBD (Receptor Binding Domain): Reseptöre Bağlanan Alan

RNA : Ribonükleik asit

RNP : Ribonükleoprotein

RSI : Hızlı Ardışık Entübasyon

RSV : Respiratuvar Sinsitiyal Virüs

RTC (Replication and Transcription Complex): Replikasyon ve Transkripsiyon Kompleksi

RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

S (Spike) Protein: Spike-Çıkıntı Protein

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome): Ağır Akut Solunum Sendromu

SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus): Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-1

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2): Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2

SVO : Serebrovasküler Olay

TLRs (Toll-Like Receptors): Toll Benzeri Reseptörler

TMPRSS2 : Transmembran Serin Proteaz-2

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

VTM : Viral Taşıma Ortamı

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

3Clpro : 3-Kimotripsin Benzeri Proteaz

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnsan Koronavirüsleri Sınıflandırılması.....	7
Tablo 2. İnsanı Enfekte Ettiği Bilinen Koronavirüs Ailesi Üyeleri	9
Tablo 3. Prognostik Değeri Olabilecek Laboratuvar Değerleri.....	43
Tablo 4. Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri	85
Tablo 5. Olası/Kesin COVID-19 Vaka ile Temas Öyküsü Olduğunu Belirten ve Yurtdışı Öyküsü Olan Hastalar	86
Tablo 6. Semptomatik Hastaların Hastaneye İlk Başvuru Sırasındaki Klinik Özellikleri	88
Tablo 7. Hastaneye İlk Başvuru Sırasındaki Laboratuvar Bulguları.....	93
Tablo 8. Hastaneye İlk Başvuru Sırasında Toraks BT Çekilen Hastalarda BT Bulguları	97
Tablo 9. Yatan Hastalarda Gelişen Yoğun Bakım Ünitesi İhtiyacı.....	98
Tablo 10. Serviste Yatmakta İken Yoğun Bakım İhtiyacı Gelişen Hastalarla Hastane Yatışı Süresince Serviste Takip Edilen Ağır Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	101
Tablo 11. Tedavi Bilgileri	105
Tablo 12. COVID-19 Hastalarında Mortalite Gelişmesinde Olası Risk Faktörleri	109

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SARS-CoV-2'nin Tam Uzunluktaki Genomlarının ve Beta koronavirüs Cinsinin Filogenetik Analizi	8
Şekil 2. Koronavirüs Elektron Mikroskopi Görüntüsü	10
Şekil 3. Koronavirüsün Şematik Yapısı.....	11
Şekil 4. SARS-Cov-2 Genom Yapısı.....	12
Şekil 5. SARS-CoV-2 Viryonu Ve Önemli Yapısal Oluşumlar	13
Şekil 6. SARS-CoV-2'nin Konakçı Hücre İçindeki Enfeksiyon Döngüsü. Konakçı Hücrenin Tanınmasından Yeni Viryonun Salınmasına Kadar Olan Olay Dizisi, Grafiksel Olarak 1'den 12'ye Kadar Olan Basamaklar Şeklinde Temsil Edilir. (Stage: Basamak)	17
Şekil 7. Nazofarengeal Sürüntü Alınması.....	31
Şekil 8. Ön burun sürüntü örneği alınması	33
Şekil 9. Hasta Sayılarının Hastalık Şiddetine Göre Dağılımı	80
Şekil 10. Hasta Gruplarında Cinsiyet Dağılımı	81
Şekil 11. Hasta Gruplarında Yaş Ortalaması	82
Şekil 12. Hasta Grupları Arasında En Sık Görülen Ek Hastalıklar	83
Şekil 13. Hasta Grupları Arasında COVID-19 PCR Sonucu ve Toraks BT'ye Göre Dağılım.....	84
Şekil 14. Hasta grupları arasında en sık görülen semptomlar.....	87
Şekil 15. Hasta Grupları Arasında Hastaneye Yatış Sırasındaki Lenfosit Değerleri. 90	
Şekil 16. Hasta Grupları Arasında Hastaneye Yatış Sırasındaki CRP Değerleri	91
Şekil 17. Hasta Grupları Arasında Hastaneye Yatış Sırasındaki Fibrinojen Değerleri.....	92
Şekil 18. YBÜ'ye Nakledilen Ağır Hastalar ile Serviste Takip Edilen Ağır Hastaların Hastaneye Başvurma Süresi	99
Şekil 19. Hasta Grupları Arasında Tedavi Rejimlerinin Değerlendirilmesi	103

Şekil 20. Hasta Grupları Arasında Mortalite Açısından Risk Hesaplaması	106
Şekil 21. Yaş Grupları Arasında Mortalite Açısından Risk Hesaplaması	107
Şekil 22. Kronik Hastalık Sayısına Göre Mortalite Açısından Risk Hesaplaması ..	107



ÖZET

SARS-CoV-2 Virüsünün Neden Olduğu COVID-19 Pandemisi Döneminde Servisimizde Takip Edilen Hastaların Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Amaç: 2019 yılı sonu itibariyle ortaya çıkan yeni bir virüs olan “SARS-CoV-2” (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ve bu virüsün sebep olduğu COVID-19 hastalığı tüm dünyayı etkisine alarak pandemiye yol açmıştır. Hastalığın ortaya çıkmasının ardından 1 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen hastalık halen tüm dünyada insanları enfekte etmeye ve ölüme sebep olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda COVID-19 hastalarının epidemiyolojik, klinik, laboratuvar özellikleri ve tedavi yanıtlarını değerlendirerek, hastalığın dinamiklerinin anlaşılmasını ve böylece pandemi halen devam ederken COVID-19 hastalarının takibine ve tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

Yöntem: Mart 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında T. C. Sağlık Bakanlığı Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği’nde serviste yatarak ya da ayaktan takip edilen olası ya da kesin 500 COVID-19 hastası retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı ve tedavileri T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı ve tedavi rehberleri esas alınarak düzenlendi. Hastalar asemptomatik, hafif-orta ve ağır hasta grubu olarak 3 grupta incelendi. Hastaların demografik ve epidemiyolojik özellikleri, eşlik eden kronik hastalıkları, COVID-19 PCR sonuçları, sigara öyküleri, temas öyküleri, klinik özellikleri, hastaneye ilk başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları, hastaneye ilk başvuru sırasındaki görüntüleme tetkikleri, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı, tedavi bilgileri, ağır hastalık geçirme ve mortalite gelişmesindeki olası risk faktörleri değerlendirildi. Verilere hastane veri tabanı ve hasta dosyaları incelenerek ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 500 hastadan %53,8’i erkekti ve tüm hastaların genel yaş ortalaması $48,2 \pm 18,3$ olarak bulundu. En büyük grubu %44,8 oran ile 18-45 yaş aralığındaki hastaların oluşturduğu görüldü. Hastalar arasında en sık görülen kronik hastalıklar %24,2 ile HT, ikinci sırada %15,9 ile DM ve üçüncü sırada ise %9,1 ile KAH idi. Hastaların %49,2’sinde COVID-19 PCR pozitifliği

saptandı, %50,8'inin ise COVID-19 PCR'ı negatif bulundu ancak bu hastalar görüntüleme bulgusu ya da klinik semptomlarına göre COVID-19 olarak kabul edildi. Hastaların semptom başladıktan sonra hastaneye başvurma süresi ortalama $4,4 \pm 3,3$ gündü. Bunun ağır hasta grubunda $5,0 \pm 3,5$ gün olup daha yüksek olduğu görüldü. Hastalar arasında en sık öksürük (%63,8), ikinci sırada ateş (%44,2) ve üçüncü sırada halsizlik/yorgunluk (%36) şikayeti vardı. Laboratuvar değerlerinden mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, AST, LDH, CRP, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, PRO-BNP ve D-Dimer değerleri hasta grupları arasında istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde farklı bulundu. Hastaların %94,8'ine akciğer grafisi ya da toraks BT ile görüntüleme yapıldı. Tüm hastaların %44'ünde iki taraflı toraks BT bulgusu saptanırken, %61,9'unda buzlu cam görüntüsü vardı. Ayrıca mortalite gelişen 10 hastanın 9 (%90)'unda toraks BT'de iki taraflı buzlu cam görüntüsü olduğu görüldü. Hastaların %5,4'ünde takibi sırasında YBÜ ihtiyacı gelişti. Ağır hasta grubunda en sık kullanılan antiviral tedavi %63,5 ile favipiravir olurken merkezimizde en sık kullanılan antibakteriyel ajan levofloksasin (%15,6) idi. Hastaların %33,8'inde oksijen tedavisi ihtiyacı olduğu görüldü. Hafif-orta hasta grubunda 1 kişi, ağır hasta grubunda 11 kişi ve toplamda 12 kişi entübe edildi. Toplam hasta grubundaki entübasyon oranı %2,4 idi. Entübasyona gidiş süresi ise ortalama $5,25 \pm 4,5$ gün bulundu ve çalışmamızdaki toplam ölüm oranı %2 idi. Hastalık şiddetinin, yaştan ve ek hastalık sayısının artması ile ölüm riskinde artış olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda ileri yaş ve eşlik eden kronik hastalık sayısının artması, artan hastalık şiddeti ile ilişkili bulundu. En sık görülen ek hastalıklar tüm hasta gruplarında HT, DM ve KAH idi. Semptom başladıktan sonra hastaneye başvuru süresi ortalama $4,4 \pm 3,3$ gün olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da başvuru süresi daha geç olanlarda hastalık şiddetinin de arttığı görüldü. Hastalarda akciğer tutulumu ve iki taraflı buzlu cam bulgusu olmasının mortalite açısından riski artırdığı saptandı. Hastalık şiddeti arttıkça mutlak nötrofil sayısı, AST, LDH, CRP, ferritin, fibrinojen, PRO-BNP ve D-Dimer değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artarken, mutlak lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesinin ise azaldığı görüldü.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19 pandemisi

ABSTRACT

Evaluation of Epidemiological, Clinical, Laboratory and Treatment Responses of Patients Followed in Our Service During the Period of COVID-19 Pandemic Caused by SARS-CoV-2 Virus

Aim: "SARS-CoV-2" (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), a new virus that emerged at the end of 2019, and the COVID-19 disease caused by this virus have affected the whole world by causing the pandemic. Although more than 1 year has passed since the emergence of the disease, it still continues to infect people and cause death all over the world. In our study, we aim to evaluate the epidemiological, clinical, laboratory features and treatment responses of COVID-19 patients, in order to understand the dynamics of the disease and thus to contribute to the follow-up and treatment of COVID-19 patients while the pandemic is still ongoing.

Method: Between March 2020 and August 2020, 500 possible or definite COVID-19 patients who were followed up in the service in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of T. C. Ministry of Health Dışkapı Training and Research Hospital were retrospectively analyzed. The diagnosis and treatment of the patients were arranged on the basis of T. C. Ministry of Health COVID-19 diagnosis and treatment guidelines. The patients were examined in 3 groups as asymptomatic, mild-moderate and severe patient group. Demographic and epidemiological characteristics of the patients, accompanying chronic diseases, COVID-19 PCR results, smoking history, contact history, clinical features, laboratory findings at the first admission to the hospital, imaging findings at the first admission to the hospital, need for intensive care unit (ICU), treatment information and possible risk factors for the development of mortality and severe illness were evaluated. The data were collected by examining the hospital database and patient files.

Results: In our study, 53.8% of 500 patients were male and the general average age of all patients was found to be 48.2 ± 18.3 . It was observed that the patients between the ages of 18-45 constituted the largest group with a rate of 44.8%. Among the patients, the most common chronic diseases were HT (24.2%), DM (15.9%) in the second and CAD (9.1%) in the third place. COVID-19 PCR positivity was detected in 49.2% of the patients, and COVID-19 PCR was found to be negative in 50.8% of the patients, but

these patients were accepted as COVID-19 according to the imaging findings or clinical symptoms. The mean time for the patients to apply to the hospital after the onset of symptoms was 4.4 ± 3.3 days. It was found to be 5.0 ± 3.5 days and higher in the severe patient group. Among the patients, the most common symptoms were cough (63.8%), the second was fever (44.2%), and the third was weakness/fatigue (36%). Among the laboratory values, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, lymphocyte percentage, AST, LDH, CRP, procalcitonin, ferritin, fibrinogen, PRO-BNP and D-Dimer values were found to be statistically significant between the patient groups. Imaging with chest radiography or thorax CT was performed in 94.8% of the patients. Bilateral thorax CT findings were detected in 44% of all patients, while 61.9% had a ground-glass image. In addition, it was seen that 9 (90%) of 10 patients who developed mortality had bilateral ground glass images on thoracic CT. The need for ICU developed in 5.4% of the patients during their follow-up. While the most commonly used antiviral treatment in the severe patient group was favipravir with a rate of 63.5%, the most commonly used antibacterial agent in our center was levofloxacin (15.6%). It was observed that 33.8% of the patients needed oxygen therapy. One person in the mild-moderate patient group, 11 people in the severe patient group, and a total of 12 people were intubated. The intubation rate in the total patient group was 2.4%. The mean time to intubation was 5.25 ± 4.5 days, and the total mortality rate in our study was 2%. It was observed that the risk of death increased with the increase in disease severity, age and the number of comorbidities.

Conclusion: In our study, advanced age and increased number of accompanying chronic diseases were found to be associated with increasing disease severity. The most common additional diseases were HT, DM and CAD in all patient groups. The mean duration of admission to the hospital after the onset of symptoms was 4.4 ± 3.3 days, and although it was not statistically significant, it was observed that the severity of the disease also increased in those with a later admission period. It was found that lung involvement and bilateral ground glass findings in patients increased the risk in terms of mortality. As the disease severity increased, the absolute neutrophil count, AST, LDH, CRP, ferritin, fibrinogen, PRO-BNP and D-Dimer values increased statistically, while the absolute lymphocyte count and percentage of lymphocytes decreased.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19 pandemic.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen ve kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir (1).

Son birkaç dekatta, koronavirüs ailesinin (SARS-2003, MERS-2012 ve COVID-2019) neden olduğu 3 salgında küresel olarak çok sayıda insan etkilenmiştir. Önceki salgınlarda başlangıç noktaları olan Suudi Arabistan (MERS) ve Çin (SARS)'de ilk bulaşın hayvandan insana olduğu tespit edilmesine rağmen daha sonra diğer ülkelerde görülen vakalar incelendiğinde bu patojenlerin insandan insana da bulaştığı tespit edilmiştir (2).

2019 yılı sonunda, Çin'in Hubei Eyaleti'nin merkezi olan Wuhan'da pnömoni vakalarının artış gösterdiği fark edildi. Bu vakaların Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı (toptan balık ve kuş, tavşan gibi farklı türden canlı hayvanların da satıldığı bir pazar) çalışanlarında kümелendiğinin görülmesi üzerine dikkatler hayvanlardan insanlara bulaş olabileceği ihtimali üzerine yoğunlaştı (1). Yapılan araştırmalar sonucunda ise bu pnömoni vakalarının etkeni olarak yeni tip bir koronavirüs tespit edildi. Hastalık hızla yayıldı ve Çin genelinde bir salgına neden oldu. Ardından küresel bir salgın halini aldı.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Şubat 2020 tarihinde hastalığın adını “COVID-19” (coronavirüs disease 2019), hastalığa neden olan virüsün adını ise “SARS-CoV-2” (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) olarak belirlemiştir (3).

İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilmiştir. Bunun üzerine DSÖ, COVID-19 salgını 30 Ocak'ta “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak tanımlamış, salgının ilk başladığı Çin dışında 113 ülkede görülmesi üzerine, 11 Mart'ta “küresel salgın (pandemi)” ilan etmiştir (1).

Dünyada ilk COVID-19 vakasının Çin’de saptanmasından sonra Çin’de salgın kontrolü sağlanmaya çalışılırken dünyanın değişik ülkelerine, özellikle de Avrupa’ya, hastalığın hızla yayıldığı görülmüştür (4). Ülkemizde ise COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak’ta başlamış ve 22 Ocak’ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu’nun ilk toplantısı gerçekleştirilmiştir. Ancak alınan önlemlere rağmen 11 Mart 2020’de ülkemizde ilk COVID-19 vakası görülmüştür (1).

Ülkemizde ilk vakanın tanımlanmasının ardından kesin ve olası COVID-19 tanılı hastalar, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen “Bilimsel Danışma Kurulu” çalışması sonucunda yayınlanan ve belirli aralıklarla güncellenen COVID-19 rehberleri esas alınarak takip edilmiştir.

Yeni tanımlanan bir hastalık olması ve vaka sayılarının giderek artmasının ardından pandemi halini alan bu yeni hastalık tüm dünyada endişe ve kaygıyla izlenmekte olup dünyadaki ilk vakanın Çin’de tanımlanmasının ardından neredeyse 1 yıl geçmesine rağmen hastalıkla ilgili bilgiler halen keşfedilmeyi beklemektedir. Hastalık yeni, hastalıkla ilgili bilgiler ise halen yetersizdir. Bir taraftan aşı çalışmaları devam ederken, sağlık otoriteleri tarafından tedavi ve takiple ilgili güncel bilgiler ise insan sağlığını korumak ve hastalığı yönetebilmek adına bilim dünyasıyla paylaşılmaktadır.

DSÖ tarafından COVID-19 için pandemi ilan edilmesinin ardından tüm dünyada artan vaka sayısı ortak bir halk sağlığı sorunu halini almış, ülkeler tarafından paylaşılan veriler ise pandeminin yönetiminde faydalı bilgiler olarak kullanılmıştır. Ülkemizin sağlık otoritesi tarafından da ülkemize ait verilerin paylaşılması teşvik edilmektedir. Pandemi döneminde biz de Dışkapı Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği olarak çok sayıda COVID-19 tanısı almış hastayı yatırarak ve genel durumu iyi olan hastaları da polikliniklerimizden tedavisini düzenleyerek ayaktan takip etmiş bulunmaktayız. Bu nedenle hastanemizde COVID-19 tanısıyla takip edilen hastalara yönelik edinilen tecrübelerimizin ulusal ve uluslararası tıp camiasında paylaşılması hedeflenmektedir. Bu şekilde devam etmesi muhtemel ve gelecekte ortaya çıkacak benzer salgınlara hazırlık, müdahale, korunma politikalarının oluşturulmasına, tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Üst ve alt solunum yollarının viral enfeksiyonları, insanlarda en sık görülen hastalıklardandır. Bütün üst solunum yolu enfeksiyonlarının yalnızca %10'unu bakteriyel enfeksiyonlar oluştururken, geriye kalan %90'lık dilimden solunum yolu virüsleri sorumludur. Bu virüsler arasında rinovirüsler, enterovirüsler, adenovirüsler, parainfluenza virüsler (PIV), influenza virüsler, respiratuvar sinsitiyal virüsler (RSV) ve koronavirüsler üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili hastalık tablolarının büyük oranından sorumludur (5).

Koronavirüsler, insanlar dahil olmak üzere pek çok canlıyı enfekte edebilen bir virüs ailesidir. Aslında bu aileye ait virüsler yaygın olarak bulunmakta olup, geçtiğimiz yıllara kadar soğuk algınlığının rinovirüslerden sonra ikinci en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktaydılar (4). Virüsün insanda hastalık yapmasının yanı sıra sığır, domuz, at, hindi, kedi, köpek, sıçan ve fare gibi pek çok hayvanı da enfekte ettiği bilinmektedir. Yani koronavirüsler, çeşitli hayvan gruplarını da etkiler ve hayvanlarda progresif peritonit, akut ve kronik hepatit, gastroenterit, nefrit ve ensefalit dahil olmak üzere çok sayıda hastalığa sebep olurlar. İnsanlarda ise koronavirüs enfeksiyonu, değişen derecelerde solunum yolu hastalıklarının yanı sıra gastrointestinal sistem gibi birçok sistemi de tutan hastalık tablosu oluşturabilirler. Bu aileye ait pek çok virüs, yaklaşık olarak 50 yıldır bilinmektedir; örneğin bu grubun prototipi olan mürin koronavirüsü olan JHM, 1947 yılında raporlanmıştır (4).

İlk insan koronavirüsleri; 1960'larda, insan embriyonik trakeal doku kültürlerinde B814 adı verilen bir virüsü pasajlayarak elde eden Tyrell ve Bynoe tarafından tanımlandı. Bu virüs gönüllü insanlara intranazal yolla uygulandığında, soğuk algınlığı benzeri semptomların ortaya çıktığı görüldü. Hamre ve Procknow ise 1966'da soğuk algınlığı semptomları gösteren deneklerden aldıkları örneklerde doku kültüründe üreyebilen bir virüs izole ettiler. Bu virüs daha sonra insan koronavirüsü 229E (HCoV-229E) olarak adlandırıldı. B814 ve HCoV-229E de dahil olmak üzere bu virüslerin tümü, etere duyarlı, lipid bir örtünün varlığını göstermekteydi. McIntosh

ve arkadaşları ise 1967’de insan solunum yollarından izole edilip doku kültüründe üreyebilen, etere duyarlı farklı bir virüs grubu elde ettiler ve bu virüslere doku kültüründe ürediklerini belirtmek amacıyla "OC (organ culture) virüsleri” ismini verdiler. Elektron mikroskobu altında bakıldığında ise aslında bu virüslerin tümünün daha önce hayvan virüsleri olarak tanımlanmış IBV, MHV ve TGEV'ye benzer morfolojilere sahip oldukları görüldü. Bu virüsler daha sonra 1975 yılında yeni bir cins olarak kabul edilen koronavirüsler olarak sınıflandırıldı (5). Yani koronavirüslerin bazılarının moleküler replikasyon mekanizmaları ve patogenezi aslında 1970’lerden beri bilinmektedir (4). Ancak ne yazık ki, 1960’larda toplanan ve depolanan koronavirüs benzeri partiküller için pozitif olduğu düşünülen birçok klinik örnek daha sonra kaybolmuştur. Bu nedenle, 2003 yılında SARS-CoV’un tanımlanmasına kadar insan koronavirüslerine ilişkin çalışmalar, başka koronavirüs suşlarının olduğuna dair açık kanıtlar olmasına rağmen HCoV-229E ve HCoV-OC43 araştırmalarıyla sınırlı kalmıştır (5).

İnsanlarda görülen 4 çeşit koronavirüs tipi (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1) insan popülasyonunda endemik olup esas olarak hafif, kendi kendini sınırlayan solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir. Kasım 2002’de ortaya çıkan yeni bir beta koronavirüs olan SARS-CoV ve ilk olarak 2012’de Suudi Arabistan’da tespit edilen MERS-CoV isimli diğer iki koronavirüs ise ciddi solunum sendromlarına neden olmuş ve yüksek ölüm oranları ile önemli bir tehdit oluşturmuştur (6).

2000’li ve 2010’lu yıllarda salgın yapmış SARS-CoV ve MERS-CoV, diğer koronavirüsler gibi zoonotik kökenlidir; SARS-CoV’un egzotik hayvanlardan, MERS-CoV’un ise develerden insana geçerek salgına yol açtığı tespit edilmiştir. Her iki patojenin de yarasa kökenli olduğu düşünülmektedir. Yine her iki virüsün üst solunum yolu epitel hücrelerinin yerine intrapulmoner epitel hücrelerini enfekte etme eğiliminde olduğu bilinmektedir (7). SARS epidemisi 2002 Kasım ayının ortalarında Çin Halk Cumhuriyeti’nin Guangdong eyaletinde başlamış; 2003 Mart ayında Singapur, Hong Kong ve Hanoi’de de ağır pnömoni olguları görülmesi üzerine DSÖ tarafından dünyaya duyurulmuştur (8). Salgın dünya geneline yayılmış, olgular 29 ülkede görülmüş, olası olgu sayısı 8096, ölenlerin sayısı 774 olarak verilmiş, fatalite

oranı da %7-17 olarak tespit edilmiştir (7). 2012'den 31 Ocak 2020'ye kadar, dünya genelinde DSÖ'ye rapor edilen laboratuvar onaylı MERS-CoV enfeksiyon vakalarının sayısı ise toplamda 2000'in üzerinde olup 800'den fazla ölüm bildirilmiştir (9). MERS-CoV olguları halen görülmeye devam etmektedir. Tekrar on yıl sonra 2019 yılı sonlarında ise üçüncü kez zoonotik yeni bir koronavirüs tipinin insan popülasyonunu enfekte ettiği anlaşılmıştır.

DSÖ Çin Ülke Ofisi'nin 31 Aralık 2019 tarihinde, Çin'in Hubei Eyaleti'nin merkezi olan Wuhan'da sebebi o an için bilinmeyen pnömoni vakalarında artış olduğunu bildirmesinin ardından hastalık etkeni genomik tiplendirme ile 7 Ocak 2020 tarihinde hem SARS-CoV hem de MERS-CoV'a benzerlik gösteren ancak daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni tip bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır (10, 11). 11 Şubat 2020 tarihinde ise DSÖ başlangıçta 2019-nCoV ismini alan bu hastalığın adını coronavirüsten "Co ve Vi", İngilizcede hastalık anlamına gelen "disease" sözcüğünden "d", olguların görülmeye başlandığı yıl olan 2019'dan "19" olarak COVID-19 (coronavirüs disease 2019) olarak değiştirmiş, virüsün adını da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) olarak güncellemiştir (3).

Görülen bu pnömoni vakalarının Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı (toptan balık ve kuş, tavşan gibi farklı türden canlı hayvanların da satıldığı pazar) çalışanlarında kümелendiğinin görülmesi üzerine ise dikkatler hayvanlardan bulaş olabileceği ihtimali üzerine yoğunlaşmıştır (1). 31 Aralık 2019'da vakaların deniz ürünleri pazarı ile ilişkili olmasının fark edilmesi üzerine epidemiyolojik ilişki anlaşılarak 1 Ocak 2020'de pazar kapatılmış, ateş ve kuru öksürüğü olan 59 vaka hastaneye transfer edilmiştir (12). Vakalarda ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak iki taraflı akciğer pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti'ne ait COVID-19 raporuna göre, ölüm vakaları genellikle ileri yaştaki ya da eşlik eden sistemik hastalığı (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) bulunan bireylerdir (1).

Tüm dünya tarafından dikkatle izlenen Çin'deki bu pnömoni vakaları, başta çevre ülkeler olmak üzere sonrasında tüm dünyadan rapor edilmeye başlanmıştır.

COVID-19 ile birlikte sıkça kullanılan kelimelerden özellikle ikisi ise epidemi ve pandemi kavramlarıdır. Epidemi, bulaşıcı bir hastalığın belirli bir bölge içerisinde salgın haline dönüşmesi olarak tanımlanırken pandemi ise; bir salgının belirli bir bölgenin de dışına taşarak büyük bir nüfusu ve hatta bütün bir insanlığı etkilemeye başlaması olarak ifade edilmektedir (11). Nitekim COVID-19 da pandemi halini alarak üç ay gibi kısa bir süre içerisinde tüm dünyayı etkisi altına almıştır.

Böylece dünya üzerinde koronavirüsler hayvanlardan insanlara bulaşarak ne yazık ki üçüncü kez tüm dünyayı etkisi altına almayı başarmıştır. 2021 yılı şubat ayı sonu itibariyle COVID-19 nedeniyle tüm dünyada doğrulanan vaka sayısı **114.140.104**'tür. Bu vakaların **2.535.520** tanesi ölüm ile sonuçlanmış olup ne yazık ki tüm dünyada hastalığa bağlı vaka ve ölüm sayısı artarak devam etmektedir (13).

2.2. SINIFLANDIRMA VE ADLANDIRMA

Koronavirüsler, *Coronaviridae* ailesi virüslerindendir. *Coronaviridae* ailesi üyeleri zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli ve segmentsiz RNA virüsleridir (4, 14). Bu virüsler develer, yarasalar, misk kedileri, fareler, köpekler ve kediler dahil olmak üzere çeşitli memelilerin yanı sıra birkaç kuş konağında da tanımlanmıştır (6).

Koronavirüsler; *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Alt aile, içerisinde dört cins içermektedir ve bu cinsler Yunan harfleri ile ifade edilmektedirler: *Alfa koronavirüs*, *Beta koronavirüs*, *Gama koronavirüs* ve *Delta koronavirüs*. Full genom sekanslama ve filogenik analizler COVID-19'a neden olan koronavirüsün, SARS virüsü (ve ayrıca birkaç yarasa koronavirüsü) ile aynı alt cins içinde, ancak farklı sınıfta bir *Beta koronavirüs* olduğunu gösterdi. Bu nedenle Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmasını önermiştir. Diğer bir *Beta koronavirüs* olan MERS virüsü ise SARS-CoV-2 ile daha uzaktan ilişkili görünmektedir. En yakın RNA dizisi benzerliği iki yarasa koronavirüsüne aittir ve bu

nedenle muhtemelen yarasaların birincil kaynak olduğu görülmektedir ancak COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla mı (örneğin; bir ara konakçı aracılığıyla) insanlara bulaştığı henüz bilinmemektedir (15). *Beta koronavirüsler* de 5 altcins bölünmekte olup SARS-CoV-2, *Sarbecovirüs* altcinsi içerisinde yer almaktadır (4). Koronavirüsler içerisindeki insan koronavirüsleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

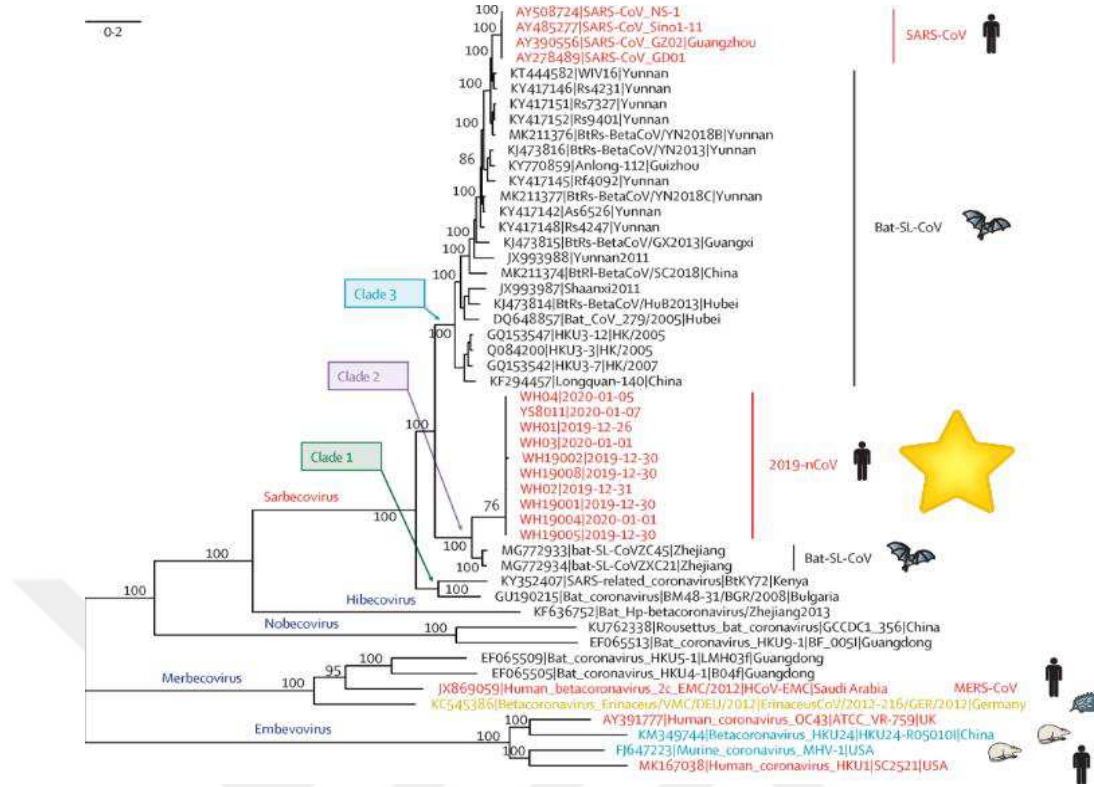
Tablo 1. İnsan Koronavirüsleri Sınıflandırılması

Takım: Nidovirales				
Aile: Coronaviridae				
Alt-aile	Cins	Alt-cins	Tür	Alt-tür
Orthocoronaviridae	Alphacoronavirus	Duvinacoronavirus	HCoV-229	
		Setracovirus	HCoV-NL63	
	Betacoronavirus	Embecovirus	HCoV-HKU1	
			Betacoronavirus1	HCoV-OC43
		Merbecovirus	MERS-CoV	
		Sarbecovirus	SARS-CoV	
			SARS-CoV-2	
	Deltacoronavirus			
	Gammacoronavirus			

İnsan koronavirüsleri sarı renkte ve COVID-19’dan sorumlu SARS-CoV-2 kırmızı renkte tasvir edilmiştir.

Kaynak (16): <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses> Last update 08/09/2020

SARS-CoV-2 virüsünün tam uzunluktaki genomunun ve *Beta coronavirus* cinsinin filogenetik analizi Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin Tam Uzunluktaki Genomlarının ve *Beta koronavirüs* Cinsinin Filogenetik Analizi

Kaynak (6): "Lu, R., et al. (2020). "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding." *The lancet* 395(10224): 565-574." kaynağından aynen alınmıştır.

SARS-CoV-2 tanımlanana kadar alfa ve beta koronavirüslerden sadece altı farklı CoV suşunun insanı enfekte ettiği bilinmekteydi. Bunlardan insan koronavirüsleri (HCoV'ler); alfa koronavirüsler içerisinde yer alan HCoV-229E ve HCoV-NL63 ve beta koronavirüsler içerisinde yer alan HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV ve yedinci olarak yeni tanımlanan SARS-CoV-2'dir. Bunlardan 229E ve OC43; tüm dünyada yaygın olarak görülen soğuk algınlığının %15-29'una neden olan ve şimdiye kadar en iyi karakterize edilmiş iki ana HCoV soyunun (sırasıyla Alfa ve Beta) prototip virüsleridir. SARS-CoV, 2002–2003 yılları arasında Çin'de meydana gelen ve MERS-CoV da 2012'den beri Orta Doğu'da devam eden ciddi solunum yolu hastalığı salgınının arkasındaki etyolojik ajanlardır (15, 17). İnsanı enfekte ettiği bilinen koronavirüs ailesi üyeleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İnsanı Enfekte Ettiği Bilinen Koronavirüs Ailesi Üyeleri

Virüs	Cins	Konak	Semptom
İnsan CoV-229E	Alfakoronavirüs	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
İnsan CoV -NL63	Alfakoronavirüs	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
İnsan CoV-HKU1	Betakoronavirüs	İnsan	Pnömoni
İnsan CoV-OC43	Betakoronavirüs	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
SARS-CoV	Betakoronavirüs	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu
MERS-CoV Beta	Betakoronavirüs	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu
SARS-CoV-2	Betakoronavirüs	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu

Kaynak (4): Memikoğlu O, Genç V. COVID-19. E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi (Ed). 2020.

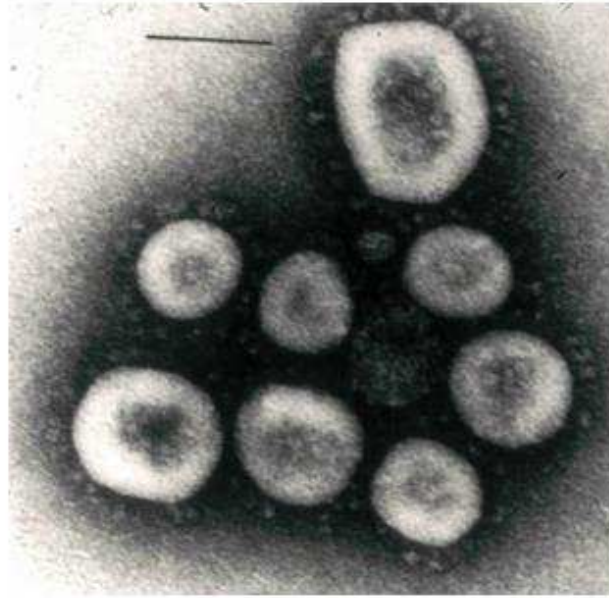
2.3. MORFOLOJİ VE GENOM YAPISI

'Koronavirüs' terimi; CoV viryonları elektron mikroskobu altında gözlemlendiğinde, virüs membranında bulunan sivri çıkıntıların virüse bir taç görüntüsü vermesi nedeniyle Latince'de taç anlamına gelen "corona" kelimesinden gelmektedir (17).

Koronavirüsler (CoV'ler), bir RNA virüsü için bilinen en büyük genom olan yaklaşık 26-32 kb boyutunda tek sarmallı, pozitif polariteli RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. Genomun büyük olması, virüsün replikasyon sırasında konak hücreye daha az bağımlı olmasına yol açmaktadır. Replikasyonu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir (4, 17).

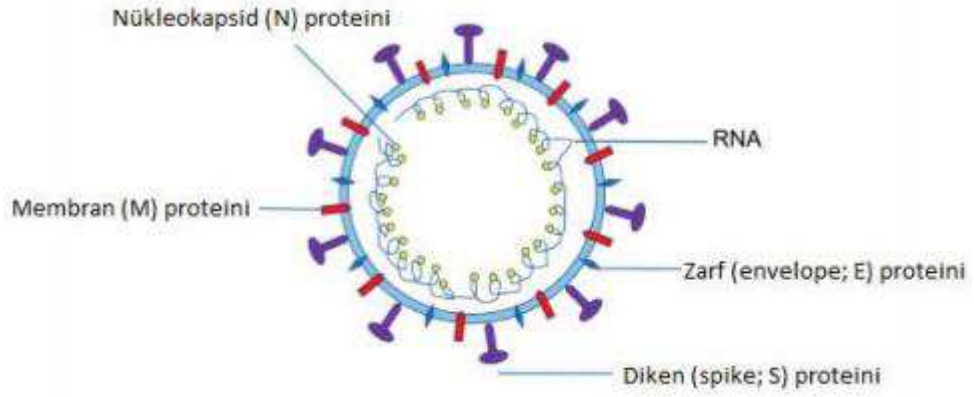
Konakçıdan edinilen zar, glikoprotein sivri uçları ile süslenmiştir ve gevşemiş hâliyle sarmal olan ancak virüs parçacığında kabaca küresel bir şekil alan bir nükleokapsid içine kaplanmış olan genomu çevreler. Viral RNA replikasyonu; konakçı sitoplazmasında, RNA polimerazın bir lider sekansına bağlandığı ve daha sonra birçok yerde ayrılıp yeniden bağlandığı, ortak uçlara sahip iç içe bir mRNA molekül kümesinin üretilmesine izin veren benzersiz bir mekanizma ile gerçekleşir (3).

Chan ve arkadaşları Wuhan'ı ziyaret ettikten sonra atipik pnömoni kliniği gösteren bir grup hastadan, yarası SARS benzeri CoVZXC21 ile %89 ve insan SARS-CoV ile %82 oranında nükleotid özdeşliğine sahip olduğunu buldukları yeni bir HCoV genomu izole ettiler. SARS-CoV-2 adı verilen bu yeni virüs; tek iplikli RNA genomu ve 9860 amino asidi kodlayan 29891 nükleotit içerir. SARS-CoV-2'nin kökenleri henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da genomik analizler SARS-CoV-2'nin muhtemelen yarasalarda bulunan bir türden evrimleştiğini göstermektedir. İnsan SARS-CoV-2 ve bilinen hayvan koronavirüs sekansları arasındaki genomik karşılaştırma, SARS-CoV-2 ve yarasalarda (*Rhinolophus affinis*) bulunan betaCoV RaTG13 arasında yüksek benzerlik olduğunu (%96) ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, yarasalar ve insanlar arasındaki potansiyel çoğaltıcı memeli konakçı bilinmemektedir. Orjinal suştaki mutasyon, insanlara karşı virülansı doğrudan tetikleyebileceğinden, bu aracının var olup olmadığı da kesin değildir (18). Koronavirüsün elektron mikroskopi görüntüsü ve şematik yapısı Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.



Şekil 2. Koronavirüs Elektron Mikroskopi Görüntüsü

Kaynak (19): "Kahn, J. S. and K. McIntosh (2005). "History and Recent Advances in Coronavirus Discovery." The Pediatric Infectious Disease Journal **24**(11): S223-S227." kaynağından aynen alınmıştır.



Şekil 3. Koronavirüsün Şematik Yapısı

Kaynak (20): "Zhou, Y., et al. (2019). "Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain." *Viruses* **11**(1): 60." kaynağından aynen alınmıştır.

2.4. GENOM ORGANİZASYONU VE KODLANAN PROTEİNLER

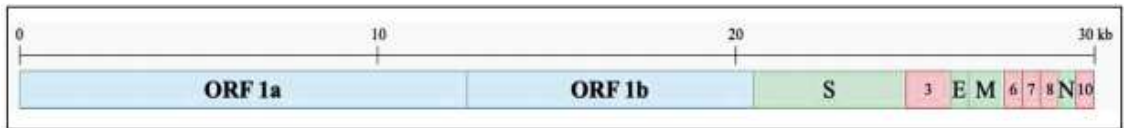
Tüm koronavirüsler; genomlarının organizasyonu ve ifadesi bakımından, 5' ucunda açık okuma çerçevesi (ORF) 1a/b ile kodlanan 16 adet yapısal olmayan protein (NSP1-NSP16) ve bunu 3' ucundaki diğer ORF'ler tarafından kodlanan 4 adet yapısal protein olan spike-çıkıntı (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsit (N) proteinlerinin olduğu yapısal benzerlikler gösterirler. Farklı koronavirüslerde bu ana yapısal proteinlerin yanı sıra, o virüse özgü, hemagglutinin esterase (HE) proteini, 3a/b proteini, 4a/b proteini gibi yapısal ve aksesuar proteinler de kodlanır. Yapısal olmayan proteinlerin çoğunun viral replikasyondaki görevi tanımlanmış olmakla birlikte bazılarının görevi hala tam olarak açıklanamamıştır (4, 17).

Esas olarak ORF 1a/b bölgesi olarak adlandırılan viral 30 kb RNA genomunun ilk üçte ikisi, iki poliproteine (pp1a ve pp1ab) dönüşür ve yapısal olmayan proteinlerin (NSP) çoğunu kodlar. Virüs genomunun geri kalan kısımları ise; yardımcı proteinleri ve spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) proteini de dahil olmak üzere dört temel yapısal proteini kodlar. Koronavirüs enfeksiyonlarını tedavi etmek için geliştirilen mevcut antiviral ilaçlar öncelikle S proteinini, 3C benzeri proteazı (3CLpro) ve papain benzeri proteazı (PLpro) hedef alır. Ancak antiviral proteaz inhibitörleri, hücresel homolog proteaz üzerinde spesifik olmayan bir şekilde etki ederek konakçı hücre toksisitesine ve ciddi yan etkilere

neden olabilir. Ayrıca S proteininde mutasyon olan virüsler, farklı konak hücre reseptör bağlanma modelleriyle hedeflenen terapötikten kaçmaya eğilimlidir. Bu nedenle, bu yeni koronavirüs SARS-CoV-2'nin neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonlarıyla mücadele etmek için yeni antiviral stratejilere ihtiyaç vardır (21, 22).

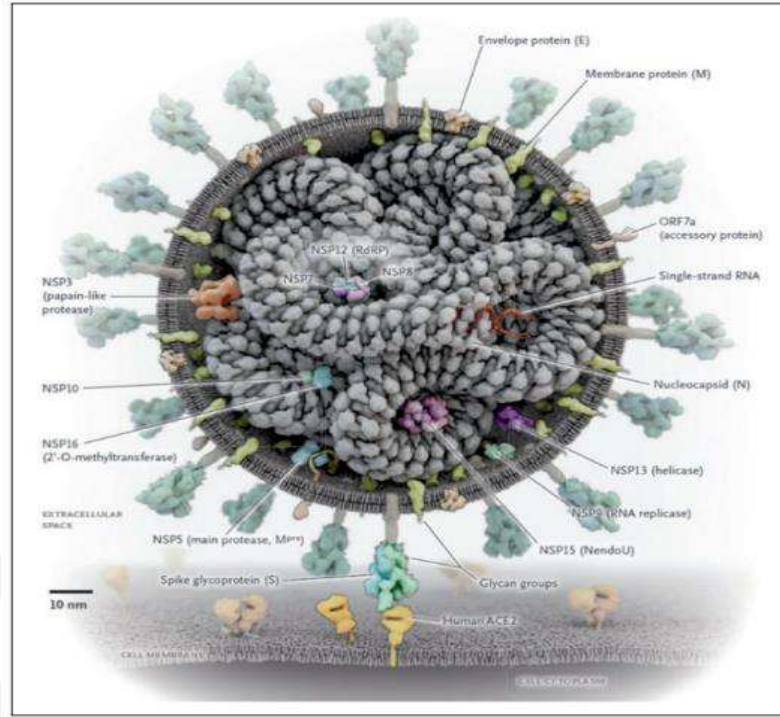
Koronavirüsün yüzeyindeki spike proteini, viral RNA içeren sarmal nükleokapsidi çevreleyen konakçı membrandan türetilmiş lipit çift tabakasına gömülüdür (23). Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. RNA virüslerinin replikasyonunda mutasyon oranlarının DNA virüslerinden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir ve kopyaladıkları baz miktarı arttıkça hata yapma olasılıkları da artar, bu da yeni bir mutasyon gelişmesine neden olur. Bu mutasyonlar virüse yeni hücre tiplerini, yeni türleri enfekte etme yeteneği kazandırabilmektedir (3).

Koronavirüslerde dört yapısal protein spike-çıkıntı (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsit (N) proteinleri, viryonun bir araya getirilmesinde ve koronavirüs enfeksiyon patogeneğinde önemli yere sahiptir. Hemagglütinin esteraz (HE) da yapısal bir protein olmakla birlikte sadece bazı beta koronavirüsler de (HCoV-OC43 ve HKU1) bulunmaktadır (24). Dört yapısal protein; koronavirüsün dış yapısını oluşturmakta, içerdeki RNA'yı korumaktadır. Viryonun birleşmesi (assembly) ve CoV'nin enfeksiyonu başlatması için gereklidirler. Yapısal olmayan proteinler (NSP) ise; konakçı proteinlerini posttranslasyonel modifikasyona uğratarak konağın bağışıklık sisteminin baskılanması (NSP-3), RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi (NSP-12) ve ekzoribonükleaz aktivitesi (NSP-14) gibi işlevlerle viral replikasyonda görev alırlar (23). SARS-CoV-2'nin genom yapısı ve önemli yapısal oluşumları Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. SARS-Cov-2 Genom Yapısı

Kaynak (23): "TANRİVERDİ, E. S. "COVID-19 Etkeninin Özellikleri." kaynağından aynen alınmıştır.



Şekil 5. SARS-CoV-2 Viryonu Ve Önemli Yapısal Oluşumlar

Kaynak (25): "Parks, J. M. and J. C. Smith (2020). "How to Discover Antiviral Drugs Quickly." *New England journal of medicine* **382**(23): 2261-2264." kaynağından aynen alınmıştır.

2.4.1. Spike Glikoproteini (Çıkıntı glikoproteini, S)

Virüs yüzeyinde, viral zarfın üzerindeki virüse “corona” isminin verilmesini sağlayan çıkıntılar şeklinde olup yoğun şekilde glikolize edilerek homotrimerler oluşturup reseptöre bağlanma ve membran füzyonu ile virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır. Nötralizan antikorları uyaran ana antijenler ve sitotoksik antijenlerin hedefi olması nedeniyle konak hücre tropizmini belirleyen önemli viral proteindir. S proteininin S1 ve S2 alt birimleri vardır, temel olarak S1 proteini konak hücre reseptörüne bağlanmasından, S2 proteini ise membran füzyonundan sorumludur (4, 15).

S proteini, konakçı hücreye girerken SARS-CoV ile benzer şekilde ACE-2 (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2) reseptörüne tutunmaktadır. Bu sırada S proteininin hazırlanmasında transmembran serin proteaz-2 (TMPRSS2) görev almaktadır (26).

2.4.2. Membran Glikoproteini (M)

N protein ile birlikte virüs oluşumu ve salınımında çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Üç adet transmembran bölümü vardır ve viryonları şekillendirir, membran kavsini arttırır ve nükleokapsite bağlanır. Nükleokapsit proteininin stabilizasyonunu sağlar. Böylece nükleokapsit-RNA kompleksinin oluşumunu ve devamlılığını sağlar. Viral hücre içi dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde bu protein önemlidir, Toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile Interferon-beta (IFN-beta) yolağının aktive edilmesini sağlar (4, 27).

2.4.3. Envelope Glikoproteini (Zarf Proteini, E)

Viral parçaların bir araya getirilmesinde, virüs salınımında ve patogeneizde rol oynar. Patogeneizdeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte E proteini, yağlı baloncuklar gibi gözüken iyon kanallarının oluşumunda da rol almaktadır. Bu protein, hücre içerisinde diğer proteinlerle etkileşerek protein aktivasyonu yapar. E proteini, virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol oynayan önemli bir virülans faktörüdür. Virüste E proteini yok ise konakta viral yükün daha düşük olduğu tespit edilmiştir (4, 23).

2.4.4. Nükleokapsit Proteini (N)

CoV N proteini, viral RNA transkripsiyonu ve replikasyonu için gerekli olan çok işlevli bir RNA bağlayıcı proteindir. Viral RNA genomunun paketlenmesi sırasında sarmal ribonükleoproteinlerin oluşturulmasında, replikasyon transkripsiyonda viral RNA sentezinin düzenlenmesinde ve enfekte hücre metabolizmasının modüle edilmesinde birçok önemli rol oynar. N proteininin birincil işlevleri, viral RNA genomuna bağlanmak ve onları uzun bir sarmal nükleokapsid yapıya veya ribonükleoprotein (RNP) kompleksine paketlemektir. N proteini ayrıca enfeksiyon sırasında yüksek derecede immünojenik ve bol miktarda eksprese edilen bir proteindir, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu immün tepkileri indükleyebildiği gösterilmiştir. N proteininin, genomun “Replikasyon ve Transkripsiyon Kompleksi (RTC-Replication and Transcription Complex)”ne bağlanmasına yardımcı olmak için NSP-3 proteinine bağlandığı ve viryon oluşumuna

katkıda bulunduğu bildirilmektedir. N proteini ayrıca, viral replikasyon esnasında konak hücrenin interferon (IFN) sentez ve salınımını inhibe etmek gibi kritik bir görev de yürütür (21, 23).

2.4.5. Hemagglütinin Esteraz Proteini (HE)

Zarf üzerinde bulunur, daha spesifik olarak beta koronavirüslerde bulunan bir proteindir. Sialik asit içeren reseptörlere virüsün tutunmasını sağlar (4).

2.4.6. Yapısal Olmayan Proteinler

SARS-CoV-2'nin yapısal olmayan proteinlerinin (NSP1-16) çoğunun, viral replikasyondaki görevleri bilinmekle birlikte bazı NSP'lerin işlevleri bilinmemektedir veya henüz iyi anlaşılmamıştır.

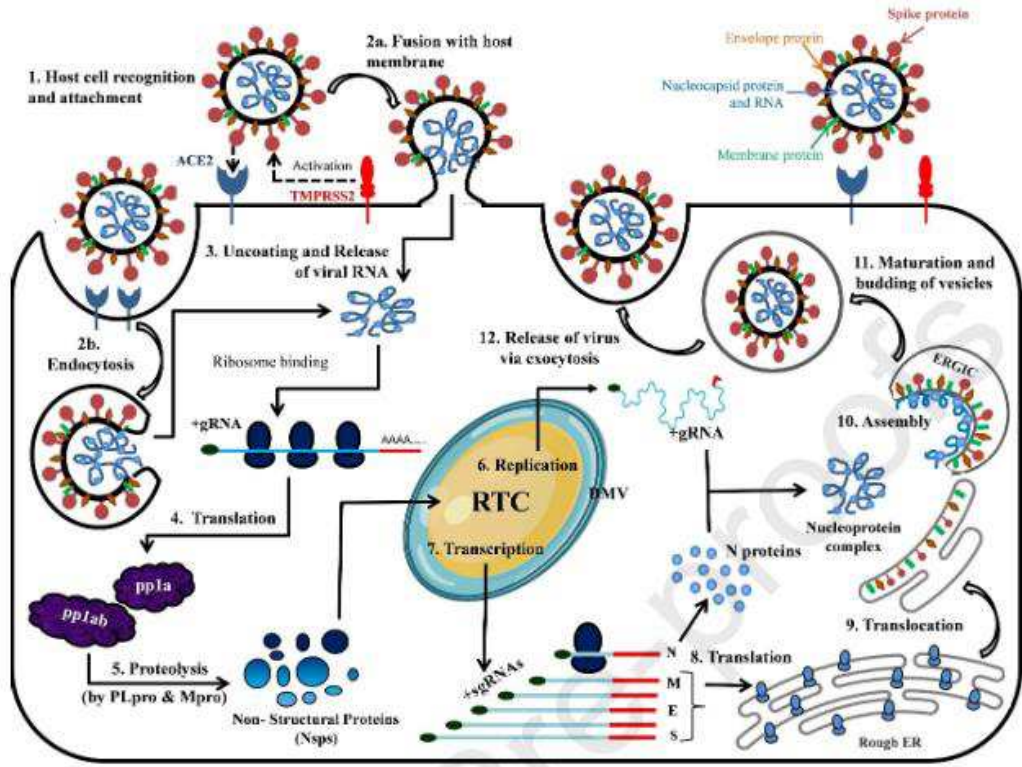
2.5. REPLİKASYON

Viral enfeksiyon sırasında SARS-CoV-2, spike (S) proteininin hücre yüzeyindeki insan ACE-2'ye bağlanmasının aracılık ettiği viral zarfın konakçı hücre zarı ile doğrudan füzyonu veya endozomlar yoluyla kendi genomunu konakçı hücreye enjekte eder (basamak 1-2). Konak hücreye girişi takiben, viral genomik RNA (gRNA) kaplanmaz ve konakçı hücre sitoplazmasına salınır, sonrasında konaktaki ribozomlar tarafından translasyon işlemi gerçekleştirilir (basamak 3-4). Yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin kodlanacağı RNA eldesi, açık okuma çerçeveleri (open reading frame-ORF) arasına yerleşmiş olan transkripsiyon düzenleyici sekanslardan sağlanır. Tipik bir koronavirüsün genomu ve subgenomları en az altı ORF içerir. İlk ORF'ler (ORF 1a/b), tüm genom uzunluğunun yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturur ve 16 adet yapısal olmayan protein bu şekilde kodlanır (NSP1-16), ancak bu durum *Gama koronavirüsler* için farklıdır, bu grupta NSP-1 bulunmamaktadır. ORF 1a ve ORF 1b arasında translasyon sonucu iki polipeptit üretimi meydana gelir: pp1a ve pp1ab. Bu polipeptitler; virüsün kodladığı kimotripsin benzeri proteaz (3CLpro) veya ana proteaz (Mpro) tarafından proteolitik olarak kesilerek yapısal olmayan proteinler olan NSP1-16'ya dönüştürülmüş olur (basamak 5). Diğer faktörlerle birlikte NSP proteinlerinin bazıları (NSP2-16),

enfekte olmuş konakçı hücre içinde RTC'yi oluşturmak için bir araya gelir. NSP2-11 görevi destekleyici rol oynarken NSP12-16 RTC içinde viral genom replikasyonu ya da transkripsiyonu için gerekli enzimatik fonksiyonu sağlar. RNA (+) sarmalı önce RNA (-) sarmalına replike olur ve daha sonra bu negatif iplik, ya yeni viryonun oluşturulması için RNA (+) sarmalının replikasyonunun yapılması (basamak 6) veya subgenomik mRNA'ların transkripsiyonu için kullanılır (basamak 7). Genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden kodlanan subgenomik mRNA'lar yapısal proteinlerden spike-çıkıntı (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsit (N) proteinleri olmak üzere en az 4 proteine ya da yardımcı proteinlere dönüştürülür (basamak 8). S, M ve E proteinleri endoplazmik retikulum (ER) girer ve N proteini, nükleoprotein kompleksi üretmek için genomik RNA (+) sarmalına bağlanır. Nükleoprotein kompleksi ve yapısal proteinler; viryonların birleştirildiği, olgunlaştığı ve küçük veziküller şeklinde Golgi'den tomurcuklandığı ER-Golgi ara bölmesine (ERGIC) taşınır (basamak 9-11). Sonrasında bu veziküller, ekzositoz yoluyla hücre dışı bölgeye salındıkları konak hücre zarına giderler (basamak 12). Salınan viryonlar, hastalığın ilerlemesine yol açan yeni bir hücre kümesini daha enfekte ederler (4, 28).

Farklı koronavirüslerin genom sekansları incelendiği zaman, yapısal olmayan proteinleri kodlayan bölgeler arası %58, yapısal proteinleri kodlayan bölgeler arası %43 ve tüm genom düzeyinde ise %54 oranında benzerlik (identitiy) bulunmaktadır. Bu oranlar; yapısal olmayan proteinlerin daha fazla korunduğunu, yapısal proteinlerin ise yeni konaklara adaptasyon konusunda daha çeşitli olduğunu düşündürmektedir. Genomun büyüklüğünün devamlılığının sağlanması; RTC'nin özel özellikleri ile ilişkilendirilmektedir (4).

SARS-CoV-2 RNA genomu, 16 adet yapısal olmayan proteini (NSP) ve spike (S), zarf (E), membran (M), açık okuma çerçevesi 6 (open reading frame-ORF 6), ORF 3a, ORF 7a, ORF 7b, ORF 8, nükleokapsit (N), ve ORF 10'u içeren en az 10 adet yapısal protein kodlamaktadır (29). Replikasyon basamakları Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. SARS-CoV-2'nin Konakçı Hücre İçindeki Enfeksiyon Döngüsü. Konakçı Hücrenin Tanınmasından Yeni Viryonun Salınmasına Kadar Olan Olay Dizisi, Grafiksel Olarak 1'den 12'ye Kadar Olan Basamaklar Şeklinde Temsil Edilir. (Stage: Basamak)

Kaynak (28): “Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. Journal of Molecular Biology. 2020” kaynağından aynen alınmıştır.

2.6. SARS-CoV-2 VIRÜSÜNÜN GENETİĞİ VE MUTASYONU

SARS-CoV-2'nin ilk raporlandığı günden bu yana virüsün tüm genom dizileri, halka açık bir web sitesi olan GISAID'e yüklenmiştir. Nextstrain ise SARS-CoV-2 türlerinin coğrafi olarak kayda değer yoğunluklarını göz önünde bulundurarak bir isimlendirme kullanmıştır. Ana türler ortaya çıktığı yıla göre ve bir harfle isimlendirilmiştir. Nextstrain ağacındaki güncel türler 19A, 19B, 20A, 20B, 20C isimlerini içerir. GISAID'deki başka bir tür tanımında ise genetik belirteçler kullanılmıştır ve S, L, V, G, GH, GR dahil olmak üzere altı tür tanımlanmıştır. L ise 2020 Mart ayında G ve V'ye bölünmüştür (29).

SARS-CoV-2, en az 30 farklı genetik varyanta mutasyona uğramıştır. Bunlardan spike proteininde oluşan altı mutasyonu da içeren 19 tanesi yeni suşlardır. Farklı suşlar dünyanın farklı bölgelerini etkilemiştir. Bu ise, evrensel bir tanı veya tedavi yöntemi bulmada potansiyel zorlukların olma sebebidir. Hangzhou'dan rastgele seçilen 11 SARS-CoV-2 hastasından elde edilen suşlar sekanslama ile analiz edilmiştir. Bunun sonucunda virüsün patojenitesini önemli ölçüde değiştirebilen mutasyonlara rastlanmıştır. SARS-CoV-2'nin mutasyona uğramış bir suşu, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin diğer bölgeleri ve diğer ülkelere göre Avrupa ve New York'ta daha mortal seyretmiştir. İncelenen viral suşların bu çeşitliliği, bu mutasyonların, aşılarda ve ilaçların gelişimi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine yol açmıştır. Virüs genomundaki mutasyonlar, hastalığın daha öldürücü, daha şiddetli veya daha bulaşıcı olmasına neden olabilir. Pekin'deki Pekin Yaşam Bilimleri Okulu ve Şangay Pasteur Enstitüsü'nden mikrobiyologlar, 103 SARS-CoV-2 örneğinin genomunu inceleyerek virüs suşları ile sekanslanmış genomları arasındaki evrimsel ilişkiyi analiz ettiklerinde daha hafif veya daha az bulaşıcı olan S tipi ile oldukça bulaşıcı, daha mortal ve daha şiddetli L tipi olmak üzere iki tür belirlemişlerdir. S ve L türleri arasındaki genetik fark ise, reseptör bağlanma alanında bulunmuştur. Güncel vakalarda ise L tipi daha yaygındır (%70). Wuhan'daki salgının ilk aşamalarında L türü yaygınken sonrasında ise kısıtlama tedbirleri sonucunda Çin'de S tipi daha yaygın hale gelmiştir. Çin'in insanları izole ederek gerçekleştirdiği kısıtlama tedbirleri yayılmayı başarılı bir şekilde azaltmış ve bu yaklaşımın, Ocak 2020'den sonra Wuhan'daki L türü SARS-CoV-2 vakalarının sayısını azalttığı görülmüştür. Çin'in kısıtlama tedbirleri L tipini durdurduysa, sonraki pandemi daha az mortal olduğuna inanılan S türü ile olabilir. Ancak SARS-CoV-2 ile enfekte bir kişi de her iki viral türde de enfeksiyon olasılığı vardır. ABD'de bir hastada aynı anda görülen hem S hem de L türü ile enfeksiyon sonrasında ne yazık ki her iki türün de pandemide halen etkili olduğu görülmektedir (30).

Angeletti ve arkadaşları SARS-CoV-2 gen dizisini SARS-CoV ile karşılaştırarak NSP-2'deki ORF 1ab bölümünü ve NSP3'teki transmembran helikal segmentlerini analiz ettiklerinde 501. amino asit pozisyonunda, SARS-CoV-2'nin bir glutamin kalıntısına, yarasa SARS benzeri koronavirüsün treonin kalıntısına ve SARS virüsünün ise bir alanin kalıntısına sahip olduğunu görmüşlerdir. 723.

pozisyonunda SARS-CoV-2 'de bir serin kalıntısı varken yarasa SARS benzeri virüs ve SARS virüsünde glisin kalıntısı olduğu görülmüştür. 1010. pozisyonunda ise, SARS-CoV-2'de bir prolin kalıntısı, yarasa SARS benzeri koronavirüsde bir histidin kalıntısı ve SARS virüsünde ise bir izolösün kalıntısı olduğunu bulmuşlardır. Bu veriler bize virüsün potansiyel kökeni hakkında da önemli bilgiler sağlamaktadır. Virüsün NSP-2 proteininin endozom ilişkili protein benzeri alanındaki ve NSP-3 proteinlerinin fosfataz alanının yakınındaki kararsızlaştırıcı mutasyonlarının, SARS-CoV-2'nin SARS'tan neden daha bulaşıcı olduğunu ve diğer farklılıklarını açıklayabileceğini düşündürmektedir (31).

İlginç bir şekilde, pangolin (*Manis javanica*) koronavirüslerinin, insan SARS-CoV-2 spike proteini ile aynı RBD (Receptor Binding Domain-Reseptöre Bağlanan Alan) alanına sahip olduğu görülmüştür. Ancak ne yarasa CoV'leri ne de pangolinlerde bulunanlar furin proteini polibazik kısmın sekansına sahip değildir, bu da doğal seleksiyon sırasında insan-insan bulaşına geçişte bu kısmın kazanıldığı tezini desteklemektedir (18).

2.7. EPİDEMİYOLOJİ

2.7.1. Coğrafi Dağılım ve Vaka Sayıları

COVID-19 pandemisinde dünya genelinde vaka ve ölüm sayıları gün geçtikçe artış göstermeye devam etmektedir. İngilizce olarak güncellenmiş vaka sayıları DSÖ ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC)'nin internet sitesinde görülebilmektedir. Ayrıca burada tüm dünyada onaylanmış vaka sayılarını gösteren interaktif bir harita da bulunmaktadır.

2019 yılı sonunda Çin'in Hubei Eyalet'inde bir şehir olan Wuhan'da tespit edilen ilk vakanın raporlanmasından bu yana, Antarktika hariç tüm kıtalarda vakalar bildirilmeye devam etmektedir (15).

Bugüne kadar bildirilen vaka sayıları, aslında COVID-19'un dünyayı ne kadar etkilediğini gerçekte olduğundan daha az göstermektedir. Çünkü akut enfeksiyonların sadece bir kısmı teşhis ve rapor edilmektedir. ABD ve Avrupa'daki seroprevalans araştırmaları sonucunda bulunan seropozitiflik sonuçları, potansiyel

yanlış pozitif veya negatifleri hesaba kattıktan sonra SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vakaların insidansını yaklaşık 10 kat veya daha fazla aştığını göstermektedir (15).

2.7.2. Bulaşıcılık

Bulaştırıcılık riski halen tam olarak anlaşılamamıştır. Salgının başlangıcında artan ve klinik olarak benzerlik gösteren pnömoni vakalarının olduğu Wuhan'da yapılan epidemiyolojik araştırmalar sonucunda, bu vakaların bölgenin güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında ya da pazarı ziyaret eden kişilerde kümелendiğinin görülmesi üzerine dikkatler hayvanlardan bulaş olabileceği ihtimali üzerine yoğunlaşmıştır (32). Ancak salgın ilerledikçe, hastalığın yayılmasında kişiden kişiye bulaş ana yayılım şekli haline gelmiştir.

2.7.2.1. İnsandan insana bulaş yolu: Doğrudan kişiden kişiye solunum yolu bulaşının, SARS-CoV-2'nin bulaşmasının temel yolu olduğu görülmektedir (33). Bu bulaşın; esas olarak yakın mesafeden temas (yaklaşık altı fit veya iki metre içinde) ve oluşan solunum damlacıkları yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Virüsle enfekte olan bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum sekresyonları yoluyla salınan virüs, başka bir kişi tarafından solunduğunda veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas ettiğinde o kişiye bulaşabilmektedir. Kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemekle birlikte, bir kişinin elleri damlacıklarla veya kontamine yüzeylerle temas ederse ve daha sonra bu kontamine yüzeylere temas etmiş ellerle gözlerine, burnuna veya ağzına dokunursa o zaman enfeksiyon meydana gelebilmektedir (15).

SARS-CoV-2 salgınındaki değişik alanlardan toplanan raporlar sonucunda (örneğin; bir restoran, bir otobüs) hava yoluyla bulaş potansiyelinin kapalı ve yetersiz havalandırılmış alanlarda olduğu vurgulanmıştır (34-36). Diğer çalışmalar da, hafif enfeksiyon tablosu olan hastalar da dahil olmak üzere, COVID-19 hastalarının havalandırma sistemlerinde ve hastane odalarının hava örneklerinde viral RNA olduğunu tanımlamıştır (37-41).

SARS-CoV-2; dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve meni de dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde de tespit edilmiştir ancak bu bölgelerin bulaştaki rolü

belirsizdir. Özellikle bazı raporlarda, viral RNA artık üst solunum yolu örneklerinden tespit edilemese bile dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 RNA saptandığı tanımlanmıştır. Sanitasyonu kötü olan yoğun konut topluluklarının bulunduğu alanlardaki çeşitli raporlar, kanalizasyon drenajlarından virüsün aerosol haline gelerek bulaşma olasılığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, DSÖ-Çin ortak raporuna göre, fekal-oral yoldan bulaşma enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör gibi görülmemektedir (15).

SARS-CoV-2 RNA'sının kanda tespiti, bazı çalışmalarda saptanmasına rağmen hepsinde bildirilmemiştir. Bu nedenle, kan yoluyla bulaşma olasılığı (örneğin; kan ürünleri veya iğneler yoluyla) düşük görünmektedir; solunum yolu virüsleri genellikle kan yoluyla bulaşmaz ve SARS-CoV-2, MERS-CoV veya SARS-CoV-1 için transfüzyonla bulaş bildirilmemiştir. SARS-CoV-2'nin mukoz membran dışındaki bölgeler ile (örneğin; aşınmış deri) temas yoluyla bulaşabileceğine dair hiçbir kanıt yoktur (15).

2.7.2.2. Virüs bulaşıcılığı ve bulaş süresi: SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir bireyin enfeksiyonu bulaştırabileceği kesin süre henüz belirsizdir. SARS-CoV-2'yi bulaştırma potansiyeli, semptomların gelişmesinden önce başlar ve hastalığın erken dönemlerinde risk en yüksektir; daha sonra ise bulaşma riski giderek azalır. Özellikle bağışıklık sistemi sağlam ve hafif enfeksiyon tablosu olan hastalar için hastalığın 7-10. gününden sonra bulaştırma olasılığının düşük olduğu bilinmektedir (15).

Enfekte bireylerin üst solunum yolu örneklerinde viral RNA seviyelerinin en yüksek olduğu hastalığın erken aşamalarında hastanın bulaştırıcı olma olasılığı da daha yüksektir (15). Çin'de enfekte eden ve enfekte olan 77 bulaşma çiftinin bulunduğu bir modelleme çalışmasında virüsle karşılaşma ile semptomların başlangıcı arasındaki ortalama sürenin 5.8 gün olduğu, bulaşıcılığın semptom başlangıcından ortalama 2.3 gün önce başladığı ve semptom başlangıcından 0.7 gün önce zirveye çıktığı ve 7 gün içinde de azaldığı gösterilmiştir (42). Tayvan'da yapılan 100 COVID-19 hastasının 2500'ün üzerinde yakın temasını değerlendiren başka bir çalışmada ise; 22 sekonder vakanın tümü, indeks vakaya ilk maruziyetlerini semptom başlangıcından önceki 6 gün içinde gerçekleştirmişti ve bu aralıktan sonra maruziyeti

olan 850 kişide ise belgelenen herhangi bir enfeksiyon tablosunun oluşmadığı görülmüştür (43).

Viral RNA atılımının süresi değişken olup yaş ve hastalığın şiddeti ile artabilir (15). 28 çalışmanın gözden geçirilmesi sonucunda, solunum örneklerinde viral RNA saptanmasının ortalama süresinin semptomların başlamasını izleyen 18 gün olduğu görülmüş olup bazı kişilerde ise viral RNA, ilk enfeksiyondan birkaç ay sonra da solunum yolunda saptanmıştır (44). Bununla birlikte saptanabilir viral RNA görülmesi mutlaka bulaşıcı virüsün varlığını göstermez ve bulaşıcılığın olmadığı bir viral RNA düzeyi alt değer sınırı da var gibi görünmektedir. Örnek olarak; hafif seyirli COVID-19 geçiren 9 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, viral RNA seviyesi $<10^6$ kopya/mL olduğunda solunum örneklerinden bulaşıcı virüs tespit edilmemiştir (45). Diğer çalışmalarda ise, enfeksiyöz virüs yalnızca yüksek viral RNA konsantrasyonlarına sahip solunum yolu örneklerinde tespit edilmiştir. CDC verilerine göre; hafif seyirli enfeksiyonu olup semptomları düzelen hastalarda hastalık başlangıcından 10 gün sonra üst solunum yolu örneklerinden bulaşıcı virüs izolasyonu nadiren saptanmıştır (15).

Az sayıdaki raporlarda; özellikle şiddetli veya kritik COVID-19 hastalarında veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda semptom başlangıcından 10 gün sonra solunum veya dışkı örneklerinden enfeksiyöz virüsün izolasyonu tanımlanmıştır ancak bu bulguların sıklığını ve klinik önemini anlamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (15). Sonuç olarak uzun süreli viral RNA tespiti, uzun süreli bulaşıcılığı göstermemektedir.

2.7.2.3. Asemptomatik veya presemptomatik bulaş: Bulaşmanın asemptomatik veya presemptomatik deneklerden ne ölçüde gerçekleştiği ve pandemiye ne kadar katkıda bulunduğu ise belirsizliğini halen korumaktadır. Singapur'da saptanan COVID-19 vakalarının bir analizinde, inkübasyon döneminde bulaşmanın 157 vakanın 10 tanesinde (%6,4) görüldüğü ve bu vakalarda temasın semptom gelişiminden 1-3 gün önce meydana geldiği tespit edilmiştir (46). Yayınlanmış çalışmalardan yapılan sistematik bir incelemede ise, asemptomatik enfeksiyonun semptomatik enfeksiyonla karşılaştırıldığında daha düşük sekonder atak hızı ile ilişkili olduğunu görülmüştür (47). Örneğin; büyük bir SARS-CoV-2

salgını yaşıyan yolcu gemisinde bulunan Amerikan yolcularının analizinde, asemptomatik enfeksiyonu olan bir kişiyle aynı kabini paylaşanların %63'ünde, semptomatik bir bireyle aynı kabini paylaşanların %81'inde ve kabin arkadaşı olmayanların %18'inde SARS-CoV-2 enfeksiyonu teşhis edilmiştir (48). Yapılan pek çok çalışma hiçbir semptom göstermeyen (asemptomatik) ve henüz semptomatik olmamış (presemptomatik) birçok kişinin SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu göstermiştir. Ancak asemptomatik olan kişiler her zaman test edilmediğinden, asemptomatik enfeksiyon prevalansı ve presemptomatik enfeksiyonun tespiti henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu nedenle SARS-CoV-2 için RT-PCR testine ve serolojik çalışmalara dayanan mevcut veriler, asemptomatik enfeksiyonların yaygın olabileceğini ve bu nedenle toplam enfeksiyon sayısının muhtemelen bildirilen vaka sayısından daha da fazla olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda semptom başlangıcından önce akciğer görüntüleme tetkiklerinde anormalliklere rastlanabileceğı düşünölmektedir (49).

2.7.2.4. Bulaşma riski maruziyet türüne bağılı olarak değışebilmektedir:

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir kişiden bulaş riski; maruziyetin türü ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (örneğin; solunum salgılarındaki virüs miktarı) göre değışir (50).

COVID-19'lu bir bireyle temastan sonra oluşan bulaş riski, temasın yakınlığı ve süresiyle artar ve iç mekanlarda uzun süreli temasla risk en yüksek seviyeye ulaşır. Bu nedenle, ikincil enfeksiyon riskinin yüksek olduğı durumlar hane halkı arası, kişisel koruyucu ekipmanın kullanılmadığı sağıık bakımı ortamları (hastaneler ve uzun süreli bakım tesisleri dahil) ve bireylerin yakın çevrelerde bulundukları veya çalıştıkları diğier toplu ortamlar (örneğin; yolcu gemileri, evsiz barınakları, gözaltı tesisleri, üniversite yurtları ve gıda işleme tesisleri) olarak sayılabilir (15).

Bulaşma oranları aynı hanede ve toplu ortamlarda beraber yaşıyanlarda en yüksek olmasına rağmen, sosyal hayat veya iş toplantılarından sonra sık sık bildirilen vaka grupları olması hane dışı sosyal temas yoluyla da bulaşma riskini vurgulamaktadır (15). Restoranlara ve diğier yeme-içme mekanlarına gitmek, bu tür ortamlarda muhtemel maske takmanın ve insanların birbirinden uzaklaşmasının zorluğundan dolayı daha yüksek bir enfeksiyon olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (51).

2.7.3. Çevresel Kontaminasyon

Kontamine yüzeylerde bulunan virüs; duyarlı kişiler bu yüzeylere dokunursa ve daha sonra enfeksiyöz virüsü ağız, gözler veya burundaki mukoza zarlarına aktarırsa enfeksiyon kaynağı olabilir. Bu tür bir bulaşın sıklığı ve ilişkisi ise halen belirsizliğini korumaktadır. Ağır viral kontaminasyonun olduğu ortamlarda (örneğin; enfekte bir kişinin evi veya sağlık bakım ortamları gibi) potansiyel enfeksiyon kaynağı olma olasılığı daha yüksek olabilir (15).

COVID-19'lu hastaların hastane odalarının ve yaşam alanlarındaki çevresel yüzeylerin yaygın şekilde SARS-CoV-2 RNA ile kontaminasyonu tanımlanmıştır (15). Singapur'da yapılan bir çalışmada, semptomatik hafif COVID-19 geçiren bir hastanın bulunduğu odada rutin temizlikten önce test edilen neredeyse tüm yüzeylerde (kulplar, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, iç kapılar ve pencereler, klozet, lavabo) viral RNA tespit edilmiştir. Diğer iki semptomatik hastanın odalarında ise rutin temizlik (sodyum dikloroizosiyanürat ile) sonrasında benzer yüzeylerde viral RNA saptanmamıştır (37). Ancak dikkat edilmesi gereken nokta, viral RNA tespitinin mutlaka bulaşıcı virüsün varlığını göstermediğidir (45).

SARS-CoV-2'nin yüzeylerde ne kadar süre dayanabileceği henüz bilinmemektedir; ancak diğer koronavirüslerden edinilen verilere göre cansız yüzeylerde dezenfeksiyon olmadan 6-9 güne kadar hayatta kalabildikleri bilinmektedir. Oda sıcaklığında plastik bir yüzey üzerinde kurutulan virüslerin canlılığını değerlendiren bir çalışmada, SARS-CoV (SARS-CoV-2 ile yakından ilişkili bir virüs) içeren bir örneğin 9 değil ancak 6 gün saptanabilir enfeksiyon kaynağı olduğu gösterilmiştir (52). Yapılan benzer çalışmaların sistematik bir incelemesinde çeşitli dezenfektanların (%62-71 arasındaki konsantrasyonlarda etanol dahil) 1 dakika içerisinde SARS-CoV-2 ile ilgili bir grup koronavirüsü etkisiz hale getirdiği görülmüştür (53). Deneysel koşullarda oluşturulmuş güneş ışığının da 15-20 dakika süresinde SARS-CoV-2'yi inaktive ettiği, daha yüksek ultraviyole-B (UVB) ışık seviyelerinin ise daha hızlı inaktivasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Diğer koronavirüslerle ilgili verilere dayanarak, yüzeylerdeki viral kalıcılık süresinin muhtemelen ortam sıcaklığına, bağıl neme ve ilk kontaminasyonun boyutuna bağlı olduğu düşünülmektedir (55).

2.7.4. Hayvan Temasının Oluşturduğu Risk

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun insanlara bir hayvan konakçıdan bulaştığı düşünülmektedir, ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma riski artık belirsizdir. Bazı hayvanların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı olma veya bulaştırma riski ile ilgili belirsizlik göz önüne alındığında CDC, evcil hayvanların diğer hayvanlardan veya hane dışındaki insanlardan uzak tutulmasını ve COVID-19 olduğu doğrulanmış veya şüphelenilen kişilerin izolasyon süreleri boyunca, insanlarla olduğu gibi evcil hayvanlarla da yakın temastan kaçınmasını tavsiye etmektedir. İnsanlara SARS-CoV-2 enfeksiyonu bulaştıran evcil hayvanlara (vizon hariç) ilişkin herhangi bir rapor bulunmamaktadır (15).

2.7.5. Enfeksiyon Sonrası İmmünite

SARS-CoV-2'ye özgü antikorlar ve hücre aracılı yanıtlar, enfeksiyonun ardından aktive olur. Kanıtlar, bu yanıtların bazılarının koruyucu olduğunu göstermektedir. Ancak hastalığı geçirmiş tüm hastaların koruyucu bir bağışıklık tepkisi gösterip göstermediği veya koruyucu etkilerin ne kadar süreceği henüz bilinmemektedir (15).

2.7.5.1. Humoral immünite: SARS-CoV-2 ile enfeksiyonun ardından hastaların çoğu viral S proteininin reseptör bağlama alanına ve bununla ilişkili nötralize edici aktiviteye karşı saptanabilir serum antikorları geliştirir (45, 56). Antikor yanıtının büyüklüğünün hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceği ve hastalığı hafif geçirenlerde saptanabilir düzeyde nötralize edici antikorlar oluşmayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, nötralize edici antikorlar enfeksiyondan birkaç ay sonra azaldığından, enfeksiyonu takiben oluşan nötralizan aktivitenin dayanıklılığı da belirsizdir (15). %7'sinin hastaneye yatırılarak takip edilmesi gereken 149 iyileşen hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalık başlangıcından ortalama 39 gün sonra hastaların sadece %1'inin yüksek titrelerde nötralize edici antikorlara sahip olduğu görülmüştür (57).

2.7.5.2. Hücre aracılı immünite: Çalışmalarda ayrıca COVID-19 geçirdikten sonra iyileşen hastalarda ve araştırma amaçlı SARS-CoV-2 aşısı olmuş

kişilerde dayanıklı bir T hücre bağışıklık yanıtı potansiyeli olduğunu düşündüren SARS-CoV-2'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre yanıtları saptanmıştır (58, 59).

SARS-CoV-2 ve SARS-CoV-2-reaktif CD4 T hücrelerini nötralize eden antikolar, SARS-CoV-2'ye maruziyeti olmadığı bilinen bazı kişilerde de tanımlanmıştır ve bunlardan bazılarının soğuk algınlığı etkeni olan koronavirüslerden gelen antijenlerle çapraz reaksiyondan dolayı oluşmuş olabileceği düşünülmektedir. Bu önceden var olan bağışıklık yanıtlarının COVID-19 riskini, hastalığın ciddiyetini veya SARS-CoV-2'ye karşı oluşacak aşı yanıtlarını etkileyip etkilemeyeceği ise halen net olarak bilinmemektedir (15).

2.7.6. Reenfeksiyon Riski

Genel olarak, kısa vadede reenfeksiyon riski (örneğin; ilk enfeksiyondan sonraki ilk birkaç ay içinde) düşük görünmektedir. Ancak, buna rağmen belgelenen olası reenfeksiyon vakaları bildirilmiştir (60-63). Örneğin; Hong Kong'da laboratuvar tarafından onaylanmış hafif seyirli COVID-19 geçirmesinden 5 ay sonra asemptomatik iken seyahat için verdiği tarama sırasında SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan 33 yaşındaki bir erkeğin her iki pozitiflik sırasında toplanan tükürük örneklerinden çıkarılan viral genomların sekanslanması sonucunda iki farklı suşun varlığı gösterilmiş olup bu da iki farklı enfeksiyonu olduğunu düşündürmektedir. İlk enfeksiyon sırasında ikinci enfeksiyonda tespit edilemeyen saptanabilir nötralizan aktivite ortaya çıktığı gösterilmiştir. İkinci enfeksiyonun asemptomatik olmasının nedeninin ise ilk enfeksiyon sırasında oluşan bağışıklığın hastalığın tekrar oluşmasını engellemese bile şiddetini azaltma etkisi olabileceği düşünülmektedir. Ancak reenfeksiyon gibi görünen vakaların tümü ilk enfeksiyondan daha selim seyirli olmamıştır. Ayrıca B hücre baskılayıcı tedavi ve kemoterapi gören bir hastada meydana gelen ve mortal seyreden şimdiden en az bir reenfeksiyon vakası bildirilmiştir (60, 64, 65).

İyileştikten sonra yapılan pozitif SARS-CoV-2 testi mutlak reenfeksiyonu göstermemekle birlikte ayırım yapabilmek için olası reenfeksiyon sırasında farklı bir suş olduğunu gösteren sekanslamaya ihtiyaç vardır. Birçok çalışmada, COVID-19 hastalarında klinik iyileşmeyi takiben yapılan iki ardışık testte negatif çıkan

sonuçlardan sonra laboratuvar tarafından onaylanmış pozitif RT-PCR sonucu bildirilmiştir. Ancak bu pozitif testlerin genellikle negatif testlerden kısa bir süre sonra yapılmış olup genellikle kötüleşen semptomlarla ilişkili olmayıp bulaşıcı virüsü temsil etmediği ve hatta muhtemelen reenfeksiyonu da yansıtmadığı düşünülmektedir. Kore CDC tarafından daha önce izolasyon süresi bitip negatifleştikten sonra tekrar pozitif RNA testi olan COVID-19 hastalarına yönelik yapılan bir çalışmada, test yapılan 108 hastanın hiçbirinde hücre kültüründe enfeksiyöz virüs izole edilemediği görülmüştür. Bu tekrarlanan pozitif test süreci boyunca izlenen 790 temaslı arasında da yeni doğrulanmış bir vakaya rastlanmamıştır (15).

2.8. SÜRVEYANS

Surveyans; tahmin, erken uyarı, hızlı tespit ve vaka sayısındaki olağandışı artış nedeniyle ortaya çıkan bir gereksinimdir. Yeni bir salgın için bir surveyans sistemi kurmanın, hastalığı kontrol etmede temel bir müdahale olduğu bilinmektedir. Surveyans verileri, epidemiyologların bulaşma zincirlerini tespit etmeleri için güvenilir bilgiler sağlar ve hem sağlık hizmeti içindeki hem de dışındaki hastalığa bağlı verilecek kararların kanıta dayalı olmasını kolaylaştırır (66).

Ülkemizde düzenli aralıklarla toplanan Bilim Kurulu tarafından yayınlanan ve aralıklı olarak güncellenen ‘COVID 19 rehberi’ olası ve kesin vaka tanımlarını yaparak sahada nasıl hasta değerlendirilmesi gerektiğini açıklamıştır. Türkiye’de her merkezin kendi istatistiksel verileri olması yanında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından tüm Türkiye’de laboratuvar tarafından onaylanmış vaka sayısı günlük veriler şeklinde paylaşılmıştır.

COVID-19 pandemisinde birçok ülke veri şeffaflığı ilkesine uymuş ve tüm vakaların özelliklerini kamuoyu ile paylaşmıştır (4).

2.9. PATOGENEZ

SARS-CoV-2, konakçıda hedef hücre reseptörü olan ACE-2'ye bağlanır. Virüsün akciğer hücrelerinde aktif replikasyonu ve salınımı; ateş, miyalji, baş ağrısı

ve solunum semptomları gibi spesifik olmayan semptomlara yol açar (67). Deneysel bir hamster modelinde, virüsün koku alma epitelindeki hücrelerde geçici hasara neden olarak hastalıkta yaygın olarak görülen geçici tat ve koku kaybını açıklayan koku alma işlev bozukluğuna yol açtığı görülmüştür (68). ACE-2 reseptörlerinin farklı dokulardaki dağılımı, enfeksiyon bölgelerini ve hasta semptomlarını açıklayabilir. ACE-2 reseptörleri böbrek, kan damarları, bağırsak ve endotel hücreleri gibi diğer organların epitelinde de bulunmaktadır ve bu da gastrointestinal semptomları ve kardiyovasküler komplikasyonları açıklayabilir.

COVID-19'dan ölen hastalarda akciğer, kalp, böbrek ve karaciğerin ve ayrıca karaciğer hücre nekrozu ve miyokard enfarktüsünün postmortem patoloji incelemesinde lenfositik endotelit gözlenmiştir. Bu bulgular, SARS-CoV-1 ve influenza'da görüldüğü gibi virüsün birçok organı doğrudan etkilediğini göstermektedir (69). Hastalık sırasında oluşan sitokin fırtınası ve şiddeti, hastalığın prognozunda önemli bir role sahip gibi görünmektedir.

2.9.1. Sitokin Fırtınası

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS-Acute respiratory distress syndrome)'nın COVID-19'un ana ölüm nedeni olduğu söylenebilir. Salgının erken dönemlerinde SARS-CoV-2 olduğu laboratuvar tarafından doğrulanan 41 enfekte hastanın 6'sı ARDS nedeniyle hayatını kaybetmiştir (12). ARDS; SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları için ana immünopatolojik olaydır. ARDS için ana mekanizmalardan biri, SARS-CoV enfeksiyonu sırasında bağışıklık hücreleri tarafından büyük miktarlarda pro-inflamatuar sitokinlerin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β gibi) ve kemokinlerin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 gibi) salınmasıyla ortaya çıkan ölümcül kontrolsüz sistemik inflammatuar yanıt olan sitokin fırtınasıdır. SARS-CoV geçirenlerle benzer şekilde MERS-CoV enfeksiyonu olan kişilerde de hafif-orta şiddette hastalığı olanlara kıyasla şiddetli hastalık tablosu geçirenlerde serumda daha yüksek IL-6, IFN- α ve CCL5, CXCL8, CXCL-10 seviyeleri gösterilmiştir. Sitokin fırtınası, vücutta bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan, ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olacak şiddetli bir saldırıyı tetikleyecek ve sonunda tıpkı SARS-

CoV ve MERS'de olduğu gibi bir çok şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakasında ölüme yol açacaktır (70).

2.10. LABORATUVAR TANI

Dünya genelinde birçok insanı enfekte edip, birçoğunun da ölümüne yol açan hastalıkta tüm dünya genelinde laboratuvarlarda çalışılacak örnek tipinin solunum yolu numunesi olduğu konusu halen geçerli görüştür. DSÖ'nün kılavuzuna göre COVID-19'un laboratuvar teşhisi pozitif RT-PCR testine dayanmaktadır (66). Ancak test için uygun numunenin alınması ve laboratuvara uygun bir şekilde ulaştırılması temel esastır.

COVID-19 hastalığının laboratuvar tetkikleri arasında genomik sekanslama, RT-PCR, serolojik yöntemler (enzime bağlı immünolojik test [ELISA] gibi) ve viral kültür yer almaktadır (71).

2.10.1. Tanı Testlerinde Kullanılan Klinik Örnek Tipleri ve Örnek Alınma Şekli

Semptom başlangıcına bakılmaksızın, test yapmaya karar verildikten sonra numuneler mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. CDC, COVID-19'un tanı testi olarak bir üst solunum yolu numunesinin toplanmasını ve değerlendirilmesini önermektedir. SARS-CoV-2'nin viral tanısında kullanılan numune türleri; nazofarengeal (NF) örnek, orofarengeal (OF) örnek, kombine sürüntü örneği (NF + OF), orta burun sürüntü örneği (derin burun sürüntüsü), ön burun sürüntü örneği, nazofarengeal yıkama/aspirat veya nazal yıkama/aspirat (NY) örneği ya da tükürük örneğidir (49).

Alt solunum yolu örneklerinin test edilmesi de bir seçenektir. Prodüktif öksürüğü olan hastalardan balgam toplanabilir ve SARS-CoV-2 test edilebilir. Ancak balgam indüksiyonu önerilmemektedir. Belirli klinik koşullar altında ise (örneğin; invazif mekanik ventilasyon alan hastalar gibi) bir alt solunum yolu aspiratı veya bronkoalveolar lavaj numunesi toplanmalı ve bu örnekler bir alt solunum yolu numunesi olarak test edilmelidir (49).

Numunelerin doğru zamanda, doğru yerden, uygun şekilde elde edilmesi; bulaşıcı hastalıkların laboratuvar tanısında en önemli adımdır. Örneğin doğru şekilde alınmaması ve uygun koşullarda laboratuvara ulaştırılmaması yanlış negatif test sonuçlarına yol açabilir. Numune alındıktan sonra sürüntü çubukları hızla steril viral nükleik asit koruyucu sıvı ve/veya viral taşıma ortamına konulmalı ve laboratuvara gönderilene kadar +4°C de tutulmalıdır (1). Bir numuneyi doğrudan analiz etmek için özel tasarlanmış bir test kullanılmadıkça, swablar derhal 2-3 mL viral taşıma ortamı (VTM), Amies taşıma ortamı, fosfat tamponlu salin veya steril salin içeren steril bir taşıma tüpüne yerleştirilmelidir (49).

Olası veya kesin COVID-19 vakalarından solunum yolu numuneleri görevlendirilen sağlık personeli tarafından alınmalıdır. Bu konuda görevlendirilen sağlık personeline görevlendirme öncesinde, enfeksiyon kontrol hemşireleri tarafından enfeksiyon kontrol önlemleri, kişisel koruyucu ekipman kullanımı, enfeksiyon kontrol doktoru tarafından uygun numune alımı konularında eğitim verilmelidir. Ancak ön-burun örneği alınacaksa sağlık çalışanı gözetiminde kişinin kendisi tarafından da alınabilir. Bu durumda da sağlık çalışanının tıbbi maske takması ve kişiye 2 m'den daha yakın mesafede bulunmaması yeterlidir. Kişinin sağlık çalışanı gözetiminde kendi örneğini kendisinin alması biyogüvenlik risklerini ve kişisel koruyucu ekipman sarfiyatını azaltacaktır (1, 49).

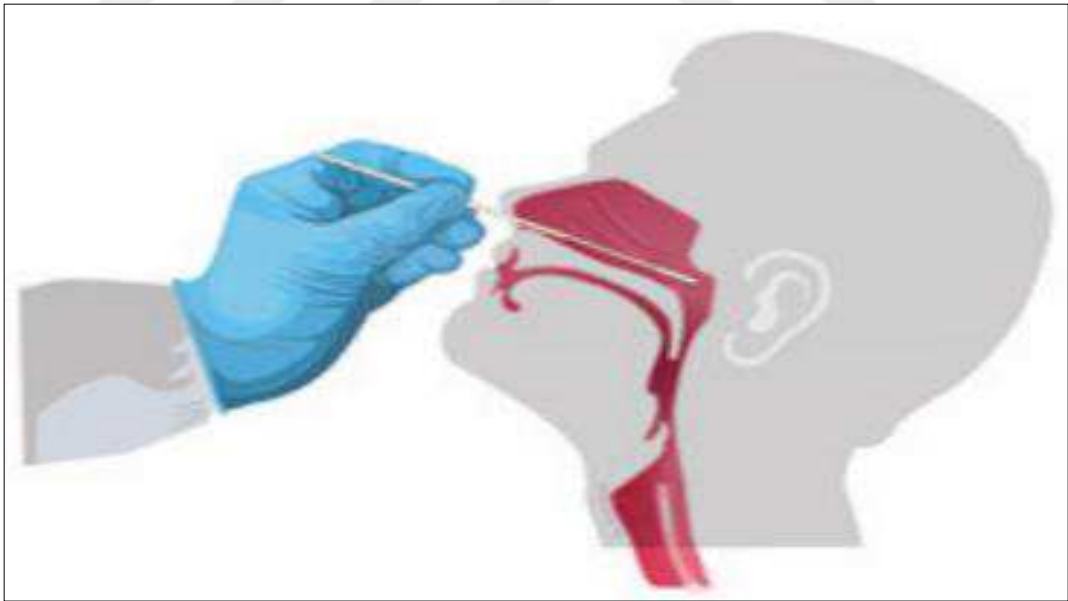
Sürüntü örneklerinin nasıl alınması gerektiği “T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Genel Bilgiler, Tanı, Epidemiyoloji” rehberinde, DSÖ’nün ve CDC’nin güncel önerileri göz önünde bulundurularak ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

2.10.1.1 Üst solunum yolu örnekleri

2.10.1.1.1. NF sürüntü: OF sürüntü örneği kabul edilebilir bir örnek türü olarak kalmasına rağmen, CDC artık yalnızca NF örneğin alınmasını önermektedir. Hem NF hem de OF numune toplanmışsa, test hassasiyetini en üst düzeye çıkarmak ve test kaynaklarının kullanımını sınırlamak için örnekler tek bir tüpte birleştirilmelidirler (72).

Hastanın önce burnunu temizlemesi istenir ve burun pasajı ile ilgili herhangi bir sorun (deviasyon, polip, kanama eğilimi vs.) olup olmadığı sorgulanır. Hastanın başı 70 derece arkaya doğru itilir, tavana bakması istenir ve eküvyon burun deliğinden ağız tavanına paralel bir şekilde kulağın dış açıklığına kadar olan mesafeye ya da arka farinks duvarına değinceye dek itilir (hastanın o taraftaki gözünden yaş gelmesi uygun mesafede olunduğunun göstergesidir). Eküvyonu ilerletirken dirençle karşılaşılması halinde çubuğun yönü değiştirilerek engel aşmaya çalışılır. İstenilen noktaya ulaşıldığında çubuk birkaç saniye yerinde bırakıldıktan sonra kendi etrafında döndürülerek yavaş yavaş dışarı çekilir. Aynı çubuk ile her iki burun deliğinden numune alınabilir; ancak fırçamsı uç ilk uygulamada yeterince sıvıyla doymuşsa her iki taraftan birden alınması gerekli değildir. Septumda deviasyon varsa ya da bir burun deliğinden çubuğu ilerletmede zorluk yaşanırsa aynı örnek alma çubuğu ile diğer burun deliğinden numune alınması denenebilir (1, 72).

NF sürüntü alma örneği Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Nazofarengeal Sürüntü Alınması

Kaynak (72): “<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html> Updated Jan. 6, 2021.” kaynağından aynen alınmıştır.

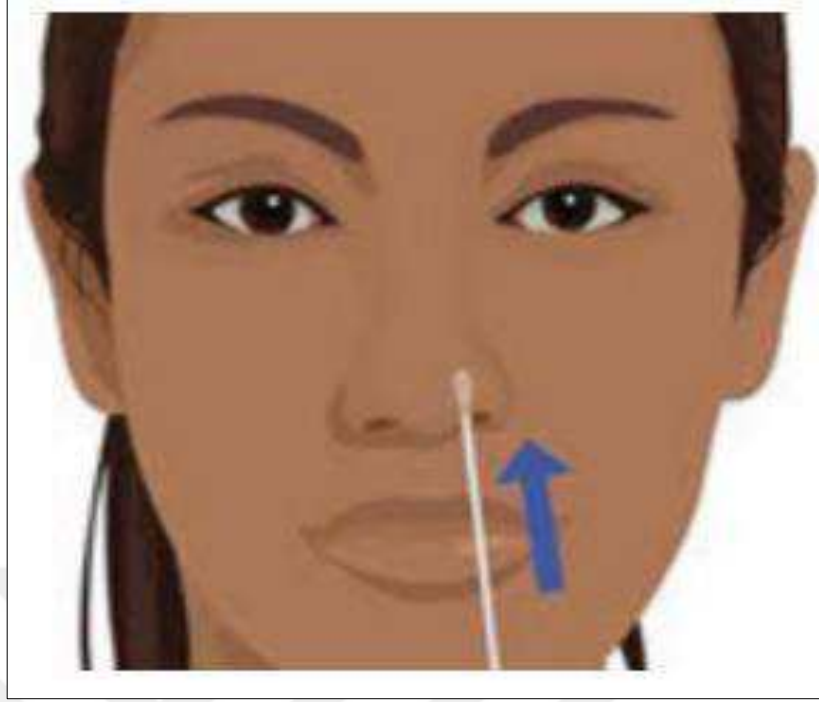
2.10.1.1.2. OF sürüntü: Eküvyon hem tonsil alanlarına hem de posterior farinkse sürülerek dile, dişlere ve diş etlerine dokunmaktan kaçınılarak viral nükleik asit koruyucu sıvı ve/veya viral taşıma ortamına konulur (72).

2.10.1.1.3. Kombine sürüntü (NF sürüntü + OF sürüntü): Eşzamanlı olarak NF ve OF sürüntü numuneleri aynı eküvyonla alınabilir. Kombine sürüntü örneği alınması durumunda önce orofaringeal sürüntü alınmalı sonrasında aynı eküvyon kullanılarak nazal sürüntü alınmalı ve aynı virüs taşıma ortamına konularak gönderilmelidir (1).

2.10.1.1.4. Orta burun sürüntü örneği (derin burun sürüntüsü): Numune alınacak kişinin başı 70 derece arkaya doğru itilir. Numune almak için elde varsa orta burun örneği almak için tasarlanmış ve burun içerisinde belli bir mesafeye kadar (konkaların ortasına kadar) sokulmasına olanak veren emici ucu uzun ve giderek incelen özel çubuklar tercih edilmelidir. Bu eküvyonlardan yoksa OF/NF örneği için kullanılan numune alma çubukları ile de alınabilir. Çubuk, ağız tavanına paralel bir şekilde burun deliği içerisinde yavaşça kendi etrafından döndürülerek konkaya bağlı direnç ile karşılaşılıncaya dek yaklaşık 2 cm kadar ilerletilir. Çubuğun ucu birkaç kez döndürülerek burun duvarına sürtülür. Aynı işlem aynı çubuk kullanılarak diğer burun deliği için de tekrarlanır (1, 72).

2.10.1.1.5. Ön Burun sürüntü örneği: Bu numune alma yöntemi kişinin kendi kendine uygulayabileceği kolaylıkta, daha az invazif olan ve numune alınacak kişiler tarafından daha kolay tolere edilebilen bir yöntem olup virüsü tespit etmede nazofaringeal sürüntü örneği kadar elverişlidir. Bu işlem için sapı esnek olmayan numune alma ucu daha kalın, sarılmış ya da fırçamsı hale getirilmiş (flocked) polyester olan çubuklar tercih edilmelidir. Bu eküvyonlardan yoksa OF/NF örneği için kullanılan numune alma çubukları ile de alınabilir. Eküvyon çubuk burun deliğine yaklaşık 1-1,5 cm kadar sokulduktan sonra numune çubuğu burna karşı dairesel bir şekilde döndürülerek burun duvarı sabırla örneklenir. Bu işlem 4 kez tekrarlanır ve yaklaşık 15 saniye sürer. Aynı işlem diğer burun deliğine de aynı çubuk kullanılarak tekrarlanır (1, 72).

Ön burun sürüntü alma örneği Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Ön burun sürüntü örneği alınması

Kaynak (72): “<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html> Updated Jan. 6, 2021.” kaynağından aynen alınmıştır.

2.10.1.1.6. NF yıkama/aspirasyon veya nazal yıkama/aspirat: Vakum yapabilecek bir katater temin edilir. Hasta başı hafifçe arkaya doğru eğik şekilde oturtulur. Bir burun deliğine 1 mL-1,5 mL izotonik serum (pH 7.0) doldurulur. Katater damağa paralel olacak şekilde burun deliğine yerleştirilir (yukarı doğru değil). Kateter, burun deliklerinden kulak dış açıklığına kadar olan mesafeye eşit uzunluğa ulaşmalıdır. Nazikçe aspire etmeye başlanır ve kateter nazikçe döndürülürken çıkartılır. Örnek steril bir viral taşıma ortamı tüpüne yerleştirilir (72).

2.10.1.1.7. Tükürük: Steril, sızdırmaz özellikli vidalı kapaklı bir kapta 1-5 mL tükürük toplanır. Koruyucu madde gerekmez (72).

2.10.1.2. Alt solunum yolu örnekleri

2.10.1.2.1. Bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat, plevral sıvı, akciğer biyopsisi: Numuneleri steril, sızdırmaz, vidalı kapaklı balgam kabına veya steril

kuru bir kaba 2-3 mL miktarında alınır. İleri düzeyde teknik beceri ve ekipman ihtiyacı nedeniyle, alt solunum yolundan balgam dışındaki numunelerin elde edilmesi daha ağır hastalık tablosu ile gelen hastalarla sınırlı kalabilir (1).

2.10.1.2.2. Balgam: Öncelikle hasta balgam ve tükürük ayrımı açısından bilgilendirilir. Sonrasında numune alınacak kişinin ağzını suyla çalkalamasını sağlar ve ardından derin öksürük sonrasında balgamı doğrudan steril, sızdırmaz, vidalı kapaklı bir toplama kabına toplanır. Biyogüvenlik sorunları nedeniyle asla indüklemeye yolu ile balgam örneği elde edilmesi yoluna gidilmemelidir (1, 72).

2.10.2. Moleküler Testler

COVID-19 patojeni ilk olarak üst ve alt solunum yolu örneklerinde tespit edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda dışkı ve kan örneklerinde de viral RNA'ya rastlanmıştır. Çeşitli şirketler ve Çin CDC tarafından geliştirilen S geni ve N genine dayalı çalışan RT-PCR yöntemleri, viral RNA'yı tespit etmek için yaygın olarak kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (71).

SARS-CoV-2 RNA'sının kanda tespiti ciddi bir hastalığın göstergesi olabilir. SARS-CoV-2 viral RNA'nın saptanması, boğaz örneklerine kıyasla nazofarenks örneklerinde daha iyidir (49).

DSÖ, hem üst solunum yolu (nazofaringeal ve orofaringeal örnekler) hem de balgam, endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yollarının her ikisinden de örnek alınmasını önermektedir. Daha uzun süre pozitif kaldığı düşünülen alt solunum yolu örnekleri, örneğin bronkolaveolar lavaj, sadece mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yapılmalıdır (18).

DSÖ'nün kılavuzuna göre COVID-19'un laboratuvar teşhisi pozitif RT-PCR testine dayanmaktadır. Teşhis için hedef gen ülkeden ülkeye farklılık gösterebilir. Örneğin; Çin laboratuvar protokolünde RT-PCR ile tarama ve doğrulama deneyleri için kullanılan hedef genler ORF1ab ve N iken, Almanya'da RdRP, E ve N kontrol edilmektedir. ABD protokolünde ise N genindeki üç hedef dikkate alınmaktadır (66).

Laboratuvarda tükürük veya mukus örneğinden elde edilen genetik materyalin amplifikasyonu, RNA kalıbından çift sarmallı DNA molekülünün sentezini içeren bir ters polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yoluyla yapılır. Genetik materyal yeterli olduğunda ise CoV'nin genetik kodunun korunan kısımları araştırılır. Eğer test sonucu pozitifse, doğrulama için testin tekrarlanması önerilmektedir. Testin uygulanabilirliği ise ülkeden ülkeye bağlı olarak değişmekte olup şartlar neredeyse her gün artan uygulanabilirlik ile güncellenmektedir (18).

2.10.3. Seroloji

Tasarlanan çok sayıda antikor testi olmasına rağmen, bugüne kadar serolojik tanı hem özgüllük hem de duyarlılık açısından kısıtlamalara sahiptir. Ayrıca farklı testlerde farklı sonuçlar da görülebilmektedir. Ancak göz önünde bulundurulması gereken şey, testin %96 duyarlılık ve %99'dan daha yüksek bir özgüllüğe sahip olmasıdır. Araştırmalar bize serolojinin rolü hakkında birçok veri sağlamaktadır. Örneğin; otoimmün hastalığı olan hastalardan alınan serum örneklerinden toplanan otoantikorlar ile SARS-CoV-2 antikorları arasında çapraz reaktivite olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, konunun çeşitli yönlerini aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Özellikle; IgG antikorlarının gelecekteki SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı bağışıklık sağlayıp sağlamayacağı, antikorların koruyucu titresi ve koruma süresi hakkında ileri araştırmalar halen devam etmektedir (18).

2.10.4. Genomik Sekanslama

Genomik sıralama, COVID-19 salgınının erken dönemlerinde hastalıkla ilişkili patojeni tanımlamanın bir yoluydu. Ancak, daha büyük ölçekli tespitler için oldukça karmaşık ve pahalı bir yöntem haline gelmiştir (71). Ancak özellikle RT-PCR ile elde edilen şüpheli pozitifliklerde sekans analizinin yapılmasının, COVID-19 tanısının doğrulanmasına yardım edebileceği düşünülmektedir. Sekans analizi ayrıca virüs kaynağının belirlenmesi, yayılma yollarının izlenmesi, zaman içinde virüsün uğradığı değişikliklerin tanımlanarak bulaşıcılık-reseptöre tutunma-virülans-enfeksiyon seyri-tedavi alternatifleri gibi enfeksiyon parametrelerini etkileyebilecek mutasyonların belirlenmesini sağlayacağından, düzenli aralıklarla elde edilen örneklerden virüs sekans analizlerinin yapılması önerilmektedir (4).

2.10.5. Viral Kültür

Rutin tanıda viral kültür yapılması önerilmemektedir. Yüksek konsantrasyonlarda canlı virüs içermesi nedeniyle kültür işlemelerinin yetkin personel tarafından ve biyogüvenlik düzey 3 şartlarında gerçekleştirilmesi gereklidir (4).

2.11. RADYOLOJİK TANI

Hastalık kendini pnömoni olarak gösterdiğinden radyolojik görüntülemenin tanı sürecinde, yönetiminde ve takibinde temel bir rolü vardır (18).

2.11.1. Akciğer Radyografisi

Göğsün standart radyografik muayenesi (X-ışını), erken akciğer değişikliklerini belirlemede ve hastalığın ilk aşamalarında düşük bir duyarlılığa sahiptir. COVID-19 hastalarının göğüs radyografilerinde tipik olarak iki taraflı, birleşmeye meyilli olan çok odaklı alveolar opasiteler görülmektedir ancak bazı hastalarda hastalığın erken döneminde dikkat çeken herhangi bir radyografi bulgusu olmayabilir (18, 49).

2.11.2. Akciğer Tomografisi

COVID-19 hastalarında görülen akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri tipik olarak bilateral, periferik buzlu cam opasitelerini göstermektedir. Bu akciğer BT görüntüleme bulguları COVID-19 için spesifik olmadığından ve diğer enfeksiyonların neden olduğu pnömonilerde de görülebileceğinden, COVID-19 için akciğer BT görüntülemesinin tanısıl değerı düşük ve radyografik yoruma bağlıdır. Yapılan bir çalışmada, tanıdan sonraki 2 gün içinde başvuran hastaların yaklaşık %56'sının normal BT'ye sahip olduğu gösterilmiştir. Tersine, yapılan birçok çalışmada ise nazofaringeal numunelerden yapılan RT-PCR testinde SARS-CoV-2 RNA saptanmadan öncesinde aynı hastaların akciğer BT bulgularının olduğu gösterilmiştir. Akciğer görüntüleme bulgularındaki bu değerışkenlik göz önüne alındığında, COVID-19 tanısı için tek başına akciğer radyografisi veya BT nerilmemektedir. Amerikan Radyoloji Akademisi tarama için veya COVID-19 teşhisinde birinci basamak test olarak BT'yi önermemektedir (49).

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehber önerilerinde BT görüntülemenin önerilmediği hastalar ise; COVID-19 PCR pozitif, hafif bulguları olan ancak hastalık ilerlemesi için risk faktörleri taşımayan hastalar ve COVID-19 PCR negatif ancak hafif bulguları olan hastalardır (1).

2.11.3. Akciğer Ultrasonografisi

Ultrason, fokal interstisyel bir alandan sıklıkla subplevral konsolidasyonu gösteren "beyaz akciğere" kadar giden hastalığın ilerleyişini göstermeye imkan sağlayabilir. Şüphelide ilk 24 saat içinde ve her 24/48 saatte bir gerçekleştirilmelidir. Ayrıca hastanın takibi, mekanik ventilasyon ayarlarının düzenlenmesi ve prone pozisyonlandırma için de yararlı olabilir. Ana sonografik özelliklere dayanarak hastalığın seyrini; sabit B çizgilerinin fokal alanlar oluşturması ve ardından bunların sayısal bir artış göstererek tabloya küçük subplevral kalınlaşmaların da eklenmesiyle akciğerin 'beyaz akciğer' görünümüne kadar gittiği aşama olan ilk evre ve hastalığın ilerleyerek arka konsolidasyonlar gelişmesi ile tanımlanan ileri evre olarak özetlemek mümkündür (18).

2.12. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

COVID-19'un klinik belirtilerine göre teşhisi oldukça karmaşıktır ve hastalığın ilk semptomları genellikle spesifik değildir. Çok sayıda hasta polikliniklere ve sağlık merkezlerine kuru öksürük, boğaz ağrısı, düşük dereceli ateş veya vücut ağrıları gibi hafif soğuk algınlığı semptomları ile başvurmaktadır. Klinik semptomların geniş spektrumu nedeniyle, biyobelirteçler ve prognozu öngören klinik durum üzerine yapılan araştırmalar ve kriterler, hastalığın erken evresinde daha fazla müdahale gerektiren vakaları ayırt etmek için yüksek önceliğe sahip gibi görünmektedir (66).

2.12.1. İnkübasyon Periyodu

COVID-19 için inkübasyon süresinin, maruziyetten sonra semptom başlangıcına kadar ortalama 4-5 gün olmak üzere 14 güne kadar uzadığı düşünülmektedir (49). Yapılan başka bir çalışmada ise COVID-19 hastalarının

hastalık başlangıcından itibaren ortalama 11,5 gün içinde semptom geliştirdiği belirtilmiştir (73).

2.12.2. Semptomlar

Hastalık başlangıç döneminde mevcut olan belirti ve semptomlar oldukça değişkendir ancak hastalığın seyri boyunca COVID-19 tanısı alan birçok hastada aşağıdaki semptomlar görülecektir (49);

- Ateş ve/veya titreme
- Öksürük
- Nefes darlığı ve/veya nefes almada zorluk
- Yorgunluk
- Kas ve/veya vücut ağrıları
- Baş ağrısı
- Yeni tat ve/veya koku kaybı
- Boğaz ağrısı
- Tıkanıklık ve/veya burun akıntısı
- Mide bulantısı ve/veya kusma
- İshal

Semptomlar hastalığın şiddetine göre değişebilmektedir. Örneğin; nefes darlığı COVID-19 ile hastaneye yatırılan kişilerde, daha hafif hastalığı olanlara (hastaneye yatırılmayan hastalar) göre daha yaygın olarak bildirilmektedir. COVID-19'un atipik tabloları da sıklıkla meydana gelmektedir. Yaşlı yetişkinlerin ve ek komorbiditesi olan kişilerin, daha genç veya komorbiditesi olmayanlara göre hastalığın ilerleyen seyri sırasında ateş ve solunum semptomları yaşama olasılığı daha yüksektir. Hastanede yatan 1099 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların hastaneye yatışı sırasında yalnızca %44'ünde ateş semptomu olduğu ancak hastanede kaldıkları süre boyunca bu hastaların yaklaşık %89'unda ateş yüksekliği tespit edildiği belirtilmiştir. Yorgunluk, baş ağrısı ve myalji ayaktan takip edilen hastalarda en sık bildirilen semptomlar arasındayken boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya burun akıntısı da başlıca semptomlar arasında yer almaktadır. COVID-19'lu

birçok kişide bazen ateş ve alt solunum yolu belirti ve semptomları başlamadan önce mide bulantısı, kusma veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar gelişebilmektedir. Yapılan bir çalışmada özellikle kadınlar ve daha genç veya orta yaşlı hastalardan oluşan üçte birlik grupta, koku kaybı veya tat kaybı yaygın olarak bildirilmiştir (49).

2.13. KLİNİK SEYİR

2.13.1. Hastalığın Şiddeti

Hastalık şiddeti DSÖ tarafından 4 grupta incelenmiştir (74);

1. Hafif Hastalık Tablosu: Viral pnömoni veya hipoksi kanıtı olmadan COVID-19 için vaka tanımını karşılayan semptomatik hastalar,
2. Orta Hastalık Tablosu: Klinik olarak pnömoni belirtileri olan (ateş, öksürük, dispne, hızlı nefes alma) ancak oda havasında SpO₂ değeri $\geq$ %90 olması da dahil olmak üzere şiddetli pnömoni belirtisi olmayan yetişkin ve adölesanlar,
3. Şiddetli Hastalık Tablosu: Klinik olarak pnömoni belirtilerine (ateş, öksürük, dispne, hızlı solunum) ek olarak solunum hızının >30 nefes/dakika olması, şiddetli solunum sıkıntısı olması veya oda havasında SpO₂ değerinin $<$ % 90 olması özelliklerinden biri olan adölesan veya yetişkinler,
4. Kritik Hastalık Tablosu: ARDS, sepsis ya da şok tablosu olan COVID-19 hastaları.

2.13.2. Şiddetli Hastalık İçin Risk Faktörleri

Herhangi bir yaşta sağlıklı bireylerde de ciddi hastalık ortaya çıkabilir, ancak ağırlıklı olarak ileri yaş veya bazı altta yatan tıbbi komorbiditeleri olan yetişkinler şiddetli hastalık için artan bir risk altındadırlar (75). Sonuç olarak yaş; şiddetli hastalık, komplikasyonlar ve ölüm için güçlü bir risk faktörüdür (49). Ayrıca spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir.

2.13.2.1. İleri yaş: Her yaştaki bireyler SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanabilir ancak orta yaş ve üstü yetişkinler en sık etkilenen gruptur ve yaşlı yetişkinlerin şiddetli hastalık tablosu ile karşı karşıya kalma olasılığı daha yüksektir. Onaylanmış COVID-19'u olup hastanede yatan hastalarla yapılan bazı kohort çalışmalarda ortalama yaş 49 ile 56 arasında bulunmuştur. Çocuklarda ve ergenlerde ise semptomatik enfeksiyon nispeten nadir görünmektedir; enfeksiyon tablosu ortaya çıktığında ise genellikle hafif seyirlidir ancak küçük bir kısmında (örneğin; <%2) ciddi ve hatta mortalite ile gidebilen hastalık seyri görülmektedir (75).

2.13.2.2. Komorbiditeler: Şiddetli hastalık tablosu ve ölümle ilişkilendirilen komorbiditeler ve diğer durumlar; kalp-damar hastalıkları, şeker hastalığı, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık), kronik böbrek hastalığı, obezite ve sigara içiciliği olarak sayılabilir (75).

CDC ise, ciddi hastalıkla (hastaneye yatışla sonuçlanan enfeksiyon, yoğun bakım ünitesine yatış, entübasyon veya mekanik ventilasyonla sonuçlanan enfeksiyon ya da ölüm olarak tanımlanabilen) ilişkili belirli komorbiditelerin bir listesini oluşturmuştur. Aşağıdaki koşullara sahip her yaştan yetişkin, COVID-19'a neden olan virüsün sebep olabileceği ciddi hastalık riski altındadır (76):

- Kanser
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopati gibi kalp rahatsızlıkları
- Solid organ naklinden sonra oluşan immünyetmezlik durumu (zayıflamış bağışıklık sistemi)
- Obezite (vücut kitle indeksi [BKİ] 30 kg/m² veya üzeri ancak <40 kg/m²)
- Şiddetli Obezite (BKİ ≥ 40 kg/m²)
- Gebelik
- Orak hücre anemisi
- Sigara içiciliği

- Tip 2 DM

COVID-19 yeni bir hastalık olması nedeniyle şu anda birçok altta yatan tıbbi durumun etkisi ve bunların COVID-19'dan kaynaklanan ciddi hastalık riskini artırıp artırmadığı hakkında sınırlı veri ve bilgi bulunmaktadır. Ancak CDC; mevcut bilgilere dayanarak aşağıdaki koşullara sahip herhangi bir yaştaki yetişkinin, COVID-19'a neden olan virüsten kaynaklanan ciddi hastalık riski altında olabileceğini belirtmiştir (76):

- Astım (ortadan şiddetliye kadar)
- Serebrovasküler hastalık (kan damarlarını ve beyne kan akışını etkiler)
- Kistik fibrozis
- Hipertansiyon veya yüksek kan basıncı
- Kan veya kemik iliğı nakli, immünyetmezlikler, HIV, kortikosteroid kullanımı veya diğeri immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımından kaynaklanan immünsisteminin baskılanma durumları (zayıflamış immünsistem)
- Demans gibi nörolojik durumlar
- Karaciğeri hastalığı
- Fazla kilo (BKİ> 25 kg/m², ancak <30 kg/m²)
- Pulmoner fibroz (akciğeri dokularının hasar görmesi veya yaralanması)
- Talasemi
- Tip 1 Diabetes Mellitus

İtalya'da COVID-19 ile ölen 355 hastanın değeriendirildiğı bir çalışmada sadece 3 hastanın (%0,8) ek hastalığı yoktu, bu hastaların 89'unda (%25,1) tek hastalık, 91'inde (%25,6) 2 hastalık ve 172'sinde (%48,5) 3 veya daha fazla altta yatan hastalık mevcuttu. Bu hastalar arasında ortalama yaş 79,5 iken 106 tanesi ise kadın cinsiyetteydi (%30) (77).

Sonuç olarak ileri yaş ve tıbbi komorbiditeleri olan hastalar arasında COVID-19 sıklıkla şiddetli seyretmektedir. ABD'de bildirilen yaklaşık 300000 doğrulanmış COVID-19 vakasının analizinde ölüm oranı, bildirilen komorbiditeleri olan hastalar arasında hiç olmayanlara kıyasla 12 kat daha yüksek bulunmuştur (75).

2.13.2.3. Sosyoekonomik yapı ve cinsiyet: Bazı demografik özellikler de şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Çin, İtalya, Danimarka ve ABD'de yapılan kohortlarda erkek cinsiyette orantısız bir şekilde yüksek sayıda ölüm görülmüştür. ABD ve İngiltere'de Siyahi, İspanyol kökenli ve Güney Asyalı bireylerde muhtemel sağlığı etkileyen sosyal belirleyicilerindeki farklılıklarla alakalı olarak COVID-19 nedeniyle orantısız şekilde yüksek sayıda enfeksiyon ve ölüm oranı olduğu görülmüştür (75).

2.13.2.4. Laboratuvar bulguları: Hastalıkta belirli laboratuvar özellikleri daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bunlar (75):

- Lenfopeni
- Trombositopeni
- Yüksek karaciğer enzimleri
- Yüksek laktat dehidrojenaz (LDH)
- Yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin; C-reaktif protein [CRP], ferritin) ve inflamatuvar sitokinler (interlökin 6 [IL-6] ve tümör nekroz faktörü [TNF] -alfa)
- Yüksek D-dimer (>1 mcg/mL)
- Artmış protrombin zamanı (PT)
- Yüksek troponin
- Yüksek kreatin fosfokinaz (CPK)
- Akut böbrek hasarı

Yapılan bir çalışmada, taburcu olanlarda daha stabil seviyelerde seyretmesine karşın ölümlü sonuçlanan hastalıkta lenfosit sayısında progresif bir düşüş ve D-dimerde ise zamanla artış olduğu gözlenmiştir. Bu laboratuvar özellikleri COVID-19 hastalarında ciddi hastalıkla ilişkili olsa da prognostik değeri olduğu açıkça gösterilememiştir. Ancak yapılan çalışmalardan elde edilen değerler Tablo 3'de aşağıda gösterilmiştir (75):

Tablo 3. Prognostik Değeri Olabilecek Laboratuvar Değerleri

DEĞERLER	MUHTEMEL SINIR DEĞER
YÜKSELENLER	
D-dimer	>1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/mL)
CRP	>100 mg/L (normal aralık: <8.0 mg/L)
LDH	>245 birim/L (normal aralık: 110-210 birim/L)
Troponin	>2×normalin üst sınırı
Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık: kadınlar 10-200 mcg/L; erkekler 30-300 mcg/L)
CPK	>2×normalin üst sınırı (normal aralık: 40-150 birim/L)
AZALANLAR	
Lenfosit sayısı	<800/microL (≥21 yaş için normal aralık: 1800-7700/microL)

Kaynak (75): https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=cov%C4%B1d%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2249070035

2.13.2.5. Viral faktörler: Bazı çalışmalar solunum viral RNA seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki bulamamış olsa da şiddetli hastalık tablosu olan hastaların solunum örneklerinde daha hafif hastalığı olanlara göre daha yüksek viral RNA seviyelerine sahip oldukları bildirilmiştir. Kanda viral RNA saptanması ise, organ hasarı (örneğin; akciğer, kalp, böbrek), koagülopati ve ölüm de dahil olmak üzere daha ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (75).

2.13.2.6. Genetik faktörler: Konakçının genetik faktörleri de şiddetli hastalıkla ilişkisi açısından değerlendirilmektedir. Örneğin; bir genom çalışmasında, ABO kan grubunu kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile COVID-19'dan kaynaklanan solunum yetmezliği arasında bir ilişki tanımlanmıştır (75).

2.14. KORUNMA VE TEDAVİ

Henüz yeni bir hastalık olan COVID-19 halen tüm dünyada insanları enfekte etmeye devam etmekte olup halk sağlığı açısından da önemli bir sorun teşkil etmektedir. Hastalığın tedavisi için halen kesinleştirilmiş bir algoritma olmamakla

birlikte bulaştırmıcılığı yüksek olan hastalıkta topluma aşı uygulamaları da yeni başlamaktadır. Bu nedenle halen hastalıktan korunma en önemli strateji olarak görünmektedir. Hastalığın aşı ile önlenebilirliği ise yapılan aşı uygulamaları sonrası netlik kazanacaktır. 2021 yılı Şubat ayı sonu itibariyle tüm dünyada birçok insanı enfekte edip 2 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olan hastalık etkisini trajik bir şekilde halen sürdürmeye devam etmektedir.

2.14.1. Korunma

Salgının kontrolünde iki strateji önerilmektedir. Birisi baskılama (suppression) diğeri de azaltma (mitigation) stratejisidir. Baskılama stratejisinde virüsün bulaştırmıcılık katsayısını (R_0) 1'in altına düşürmek ve böylece vaka sayısını veya insandan insana geçişini azaltmak amaçlanır. Bu stratejide koruyucu önlemler ve uygulamalar en yoğun şekilde ve hızla alınır. İkinci strateji olan hafifletme yaklaşımında ise salgının yayılımının yavaşlatılması ve salgının sağlık etkilerinin azaltılması amaçlanır. Yoğun bir baskılama stratejisi uygulanıldığında, vaka sayıları bir pik noktasına ulaşp bundan sonra azalmaya başlayacaktır (4).

SARS-CoV-2 zoonotik kaynaklı bir virüstdür. İnsandan insana damlacık, temas ve bazı durumlarda aerosol yoluyla bulaşır. Bu nedenle, COVID-19 varlığı düşünülen vakalara standart, damlacık ve temas izolasyonu önlemleri alınmalıdır (78). DSÖ ve diğerkuruluşlar hastalıktan korunmak için aşağıdaki genel tavsiyeleri yayınlamışlardır (18):

- Akut solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerle yakın temastan kaçının.
- Özellikle enfekte insanlarla veya çevreleriyle temastan sonra ellerinizi sık sık yıkayın.
- Çiftlik veya vahşi hayvanlarla korunmasız temastan kaçının.
- Akut hava yolu enfeksiyonu semptomları olan kişiler mesafelerini korumalı, öksürük veya hapşırıklarını tek kullanımlık mendiller veya giysilerle kapatmalı ve ellerini yıkamalıdır.
- Özellikle acil tıp departmanlarında enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolüne yönelik katı hijyen önlemlerinin uygulanması artırılmalıdır.
- Bağışıklığı zayıflamış kişiler halka açık toplantılardan kaçınmalıdır.

En önemli strateji; elleri sık sık yıkamak, taşınabilir el dezenfektanı kullanmak ve muhtemelen kontamine olmuş bir ortamla etkileşime girdikten sonra el, yüz ve ağızla kontamine yüzeylere temastan kaçınmaktır. El yıkama konusunda CDC tarafından ellerin en az 20 sn. boyunca etkin bir şekilde yıkanması ve suya ya da sabuna ulaşılamayan yerlerde içeriğinde en az %60 alkol bulunduran bir el dezenfektanı kullanılması önerilmektedir. Tek başına izolasyon ve temas takibi hastalığın yayılmasını kontrol etmek için yeterli olmayacaktır. Yine de bu önlemlerin etkisini sosyal mesafeyi korumak da artırmaktadır. CDC, insanlarla ve ev halkı içerisinde mümkünse araya yaklaşık olarak 1,5-2 metre mesafe konulmasını önermektedir. Enfekte bireylerle ilgilenen sağlık çalışanları; patojenin bulaşmasını önlemek için N95 veya FFP3 maskeleri, göz koruması, önlükler ve eldivenler gibi kişisel koruyucu ekipmanları kullanarak temas ve damlacık önlemlerine sıkıca uymalıdır (18, 79).

2.14.2. Tedavi

COVID-19 için halen önerilen spesifik bir antiviral tedavi ne yazık ki yoktur. Tedavi semptomatik temellidir ve oksijen tedavisi solunum yetmezliğini iyileştirmek için ilk adımı temsil eder. Oksijen tedavisine yanıt vermeyen solunum yetmezliği vakalarında non-invaziv (NIV) ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gerekli olabilir. Hastalığın komplike formlarıyla başa çıkmak için yoğun bakıma ihtiyaç gerekebilir. ARDS tedavisi ile ilgili olarak, akciğer hasarının patofizyolojisi hakkında hastalığın ortaya çıkışından bu yana biriken bilgi birikimi solunum yetmezliği ile başa çıkma stratejileri hakkında artık daha çok yardımcı olmaktadır. Gattinoni ve arkadaşlarına göre, COVID-19 kaynaklı ARDS (CARDS) "Tipik" bir ARDS değildir. Hastalığın bu yönü aslında temel öneme sahiptir ve muhtemelen pandeminin erken evrelerinde henüz bilinmeyen bilgiler nedeniyle hastalığa karşı olan terapötik yaklaşımı olumsuz etkilemiştir. Pandeminin erken dönemlerinde erken IMV'nin CARDS'ı ele almak için daha iyi bir strateji olduğunun düşünülmesine rağmen, aksine COVID-19 pnömonisinde akciğer kompliyansını azaltan tipik ARDS solunum mekaniği (yani, akciğerleri esnetme ve genişletme yeteneği) görülmez. Hatta aksine CARDS'ta, iyi bir pulmoner kompliyans olduğu gösterilmiştir. Sonuç

olarak ve başlangıçta inanılanın aksine, NIV'in CARDS tedavisinde anahtar bir role sahip olduğu söylenebilir (18).

2.14.2.1. Oksijen destek tedavileri:

2.14.2.1.1. Hızlı oksijen yükleme tedavisi: SpO₂ < %93-94 [Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ise < %88-90] veya solunum hızı > 28-30/dk olan veya dispnesi olan bir hastada oksijen %40 konsantrasyon ile Venturi maske kullanılarak uygulanır. 5-10 dakika sonra tekrar değerlendirilen hastada, klinik tablo düzeldiyse hasta tedaviye devam eder ve 6 saat içinde tekrar değerlendirmeye tabi tutulur. Tedavi başarısızlığı gelişmesi veya yeni bir kötüleşme olması durumunda, kontraendikasyon yoksa non-invaziv tedaviye başlanır (18).

2.14.2.1.2. Yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) ve non-invaziv ventilasyon (NIV): HFNO veya NIV ile ilgili olarak, yapılan bazı çalışmalar ekshale edilen havanın yaygın şekilde dağılımına neden olmadığına işaret etmektedir ve kullanılmaları sonrasında hava yolu ile bulaşma riskinin düşük olduğu belirtilmektedir. Ancak uygulamaları sırasında kullanılan aparatların yüze doğru ve sıkı bir şekilde yerleştirilmiş olması gerektiğine dikkat çekilmektedir (18, 80).

2.14.2.1.2.1. HFNO (yüksek akımlı nazal oksijen): Bu prosedür daha büyük bir aerosolizasyon riski taşıdığından, negatif basınçlı odalarda kullanılmalıdır (18).

HFNO yönetiminin önerilen yolları (18):

- Endikasyon: Hastada SpO₂ > %92 değerini korumak zor olduğunda ve/veya standart oksijen tedavisi uygulanması sırasında dispne halinin gerilemediği görüldüğünde kullanılır.
- Ayar: 30-40 L/dak ve FiO₂ %50-60; hastanın klinik yanıtına göre ayarlanır.
- Akış hızı > 50/dak ve FiO₂ > %70 uygulama ile semptomlar 1 saat sonra düzelmezse NIV'e geçilir.
- HFNO ayrıca, kritik hastalarda CPAP aralarında (CPAP döngüleri arasında) ve fiberoptik trakeal entübasyon sırasında yardım için de kullanılabilir.
- HFNO için kontrendikasyon: Hiperkapnik durumda olan hastalardır.

2.14.2.1.2.2. Non-invaziv ventilasyon ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP): NIV/CPAP, COVID-19 ile ilişkili solunum yetmezliğini yönetmede önemli bir role sahiptir.

NIV/CPAP kullanımı için önerilen yollar (18):

- **Yüz Maskesi:** Aerosolizasyon riskini en aza indirmek için CPAP kaskları tercih edilir. Ancak yüz maskeli (tam yüz veya oronazal) NIV yapılması durumunda, entegre ekspiratuar valf ve ekshalasyon portlu tüplerin kullanılması ve aynı zamanda ekspiratuar valfe bir antimikrobiyal filtre yerleştirilmesi önerilir.
- **Yönetim:** İlk 24 saat içinde herhangi bir değişiklik yapılması önerilmez; eğer stabilizasyon sağlanmışsa hasta en az 4-6 saat sonra en fazla 1 saat CPAP'tan ayrılır ve hastanın az miktarda sıvı almasına izin verilir sonrasında gece boyunca sürekli NIV'e devam edilmesi önerilir.

2.14.2.1.3. Entübasyon ve koruyucu mekanik ventilasyon: Entübasyon sırasında özel önlemler alınmalıdır. İşlemler; FFP3 veya N95 maske, koruyucu gözlük, tek kullanımlık uzun kollu önlük, tek kullanımlık çift çorap ve eldiven gibi kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanan uzman kişi tarafından gerçekleştirilmelidir. Mümkünse hızlı ardışık entübasyon (RSI) yapılmalıdır. Preoksijenasyon (5 dakika süreyle %100 O₂) CPAP yöntemi ile yapılmalıdır (18).

Doku hipoperfüzyonu olmayan ARDS hastaları için günde 12 saatten fazla prone ventilasyon ve konservatif sıvı yönetimi stratejisinin kullanılması (güçlü öneri) vurgulanmaktadır. Akciğer koruyucu ventilasyon, ventilatör kaynaklı hemodinamik etkileri önleyerek yeni oluşacak veya kötüleşecek akut renal hasar riskini de azaltabilmektedir (18).

2.14.2.2. Medikal ajanlar: COVID-19'un patogenezi iki ana sürecin yönlendirdiği düşünülmektedir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde, hastalığa esas olarak SARS-CoV-2'nin çok miktarda kopyalanması neden olur. Daha sonra enfeksiyon seyrinde hastalık, doku hasarına yol açan virüse abartılı bir bağışıklık tepkisi tarafından yönlendirilir. Bu anlayışa dayanarak, antiviral tedavilerin hastalık

seyrinin erken dönemlerinde en büyük etkiye sahip olacağı, immünsupresif/antiinflamatuvar tedavilerin ise COVID-19'un sonraki aşamalarında daha faydalı olacağı tahmin edilmektedir (81).

2.14.2.2.1. Deksametazon ve diğer glukokortikoidler: Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerinin, COVID-19 hastalarında sitokine bağlı akciğer hasarını baskılamada potansiyel bir terapötik role sahip olduğu öne sürülmüştür. MERS ve SARS gibi diğer koronavirüs enfeksiyonlarının yaptığı salgınlarda kortikosteroid tedavisi gecikmiş viral klirens ile ilişkilendirilmiştir. İnfluenzanın neden olduğu şiddetli pnömonide ise kortikosteroid tedavisinin sekonder bakteriyel enfeksiyon ve ölüm dahil olmak üzere daha kötü klinik sonuçlara yol açabileceği bilinmektedir. COVID-19 salgınında ise yapılan bazı çalışmalardan elde edilen ön klinik araştırmalar deksametazonun hastanede yatan, mekanik ventilasyon veya oksijen desteği gerektiren COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığını desteklemektedir. COVID-19 hastalarında genel yaklaşım olarak kortikosteroid kullanma önerileri hastalığın ciddiyetine bağlı olup deksametazona başlamadan önce, klinisyenlerin hastanın tıbbi geçmişini gözden geçirmesi ve hastaya kortikosteroid uygulanmasının olası risklerini ve faydalarını değerlendirmeleri önerilmektedir (82).

Oksijen takviyesi veya ventilatör desteği alan ciddi COVID-19 hastaları için deksametazon önerilmektedir. Deksametazon günde 6 mg dozunda 10 gün boyunca veya taburcu olana kadar, hangi süreç daha kısa ise kullanılabilir. Eğer deksametazon mevcut değilse, diğer glukokortikoidler eşdeğer dozlarda (örneğin; toplam günlük doz hidrokortizonda 160 mg, metilprednizolonda 32 mg veya prednizonda 40 mg olacak şekilde) kullanılabilir ancak bu alternatiflerin kullanımını destekleyen veriler deksametazon için olanlardan daha sınırlıdır. Deksametazonun veya diğer glukokortikoidlerin oksijen ihtiyacı olmayan hafif ila orta dereceli COVID-19'un önlenmesi veya tedavisi için ise kullanılması önerilmemektedir (83).

Glukokortikoid alan hastalar, yan etkiler açısından izlenmelidir. Ciddi hastalığı olan kişilerde yan etkiler arasında hiperglisemi ve enfeksiyon riskinde artış (bakteriyel, fungal ve Strongyloides enfeksiyonları dahil) beklenmektedir ancak COVID-19 hastalarında bu enfeksiyonların oranları şimdilik belirsizdir (83).

İngiltere merkezli hastanede yatarak oksijen desteği alan ya da mekanik ventilasyona bağlı COVID-19 hastalarının tedavisinin değerlendirildiği randomize bir çalışmada, 6 mg/gün deksametazon verilen hastalarla normal bakım yapılan toplam 6425 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 2104 tanesi oral ya da intravenöz deksametazon alırken, 4321 tanesine normal bakım verilmiştir. Çalışma sonrasında 28. gündeki mortalite, deksametazon grubunda 2104 hastanın 482'sinde (%22,9), normal bakım grubunda ise 4321 hastanın 1110'unda (%25,7) görülerek deksametazon grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Genel olarak, deksametazon mortalitede %2,8'lik mutlak bir azalma meydana getirmiştir. Randomizasyon sırasında en fazla yarar invaziv mekanik ventilasyon alan hastalarda görülmüştür ve ölüm oranı deksametazon alan hastalarda %29,3 iken normal bakım alan hastalarda %41,4 olarak bulunmuştur. Aksine, oksijen veya ventilasyon desteğine ihtiyaç duymayan hastalar arasında ise deksametazondan bir fayda görülmemiş olup hatta daha yüksek ölüm oranlarına doğru istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim olmuştur (84, 85).

7 randomize klinik çalışmadan elde edilen verileri bir araya getiren ve 1703 hastada kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendiren bir prospektif meta-analiz çalışmasında ise glukokortikoidlerin; normal bakım veya plaseboya alan hastalara kıyasla (1025 hasta), sistemik deksametazon, hidrokortizon veya metilprednizolon alan hastalarda (678 hasta) 28 günlük mortaliteyi %40'a karşı %32 oranında azalttığı görülmüştür ve bu durum ciddi advers olay riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir (85). Deksametazon dışındaki diğer glukokortikoidlerin etkinliğine ilişkin veriler ise daha küçük çalışmalarla sınırlıdır ve henüz yeterli ve etkin bilgi sağlanamamıştır.

Sonuç olarak bir kortikosteroid olan deksametazonun, oksijen ihtiyacı olup hastanede yatan hastalarda sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiş olup en büyük pozitif etki ise mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bu ortamda deksametazon kullanımı şiddetle tavsiye edilmektedir (81).

Amerikan NIH (National Institutes Of Health-Ulusal Sağlık Enstitüsü) tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanmış doz olmamasına rağmen onaylanmış endikasyonlar veya rapor edilmiş deneyimler veya klinik deneyler çerçevesinde 3 Kasım 2020'de güncellenen tedavi rehberinde COVID-19 için deksametazonun,

günlük 6 mg IV veya PO 10 güne kadar ya da hastaneden taburcu olana kadar hangi süreç daha kısa ise devam ettirilmesi önerilmektedir (86).

NIH COVID-19'da kortikosteroid kullanımı için;

- COVID-19 Tedavisinin Randomize Değerlendirilmesi (RECOVERY) çalışmasının ön raporuna dayanarak Enstitü, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda (AI) ve destek oksijen tedavisine ihtiyaç duyan ancak mekanik ventilasyon almayan hastalarda (BI) COVID-19 tedavisi için günde 6 mg deksametazonun 10 güne kadar kullanılmasını önermektedir.
- Destek oksijen tedavisine ihtiyaç duymayan hastalarda ise COVID-19 tedavisinde deksametazon kullanılmasını önermemektedir (AI).
- Eğer deksametazon mevcut değilse; prednizon, metilprednizolon veya hidrokortizon gibi alternatif glukokortikoidlerin kullanılmasını önermektedir (AIII).

2.14.2.2.2. Remdesivir (RNA polimeraz inhibitörü): Remdesivir, SARS-CoV-2'ye karşı in-vitro aktiviteye sahip yeni bir nükleotid analogudur. Mümkünse, ciddi COVID-19'u olup hastanede yatan hastalar için önerilmektedir çünkü veriler iyileşme süresini kısalttığını göstermekte olup bu da klinik bir fayda olarak görülmektedir. Şiddetli hastalık tablosu olup, düşük akımda oksijene ihtiyaç duyanlar için remdesivire öncelik verilebilir çünkü bu popülasyondaki mortaliteyi de azaltılabileceği düşünülmektedir (83).

Antiviral bir ajan olan remdesivir, şu anda İlaç ve Gıda Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanan tek ilaçtır. Amerikan NIH tarafından da oksijen desteğine ihtiyaç duyup hastanede yatan hastalarda kullanılması önerilmekle birlikte, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalar için hastalığın bu ileri evresinde fayda sağladığına dair veri eksikliğinden dolayı rutin olarak önerilmemektedir (81).

Halen remdesivirin optimal rolü belirsizliğini korumaktadır ve bazı kılavuzlar (DSÖ dahil) hastanede yatan hastalarda hasta açısından kritik değerleri iyileştirdiğine dair (örneğin; ölüm oranı, mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi) net bir kanıt olmadığı

için hospitalize edilen hastalarda kullanımını önermemektedir. Ancak NIH gibi Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği de oksijen ihtiyacı olup hastanede yatan hastalarda remdesivir kullanılmasını önermektedir. ABD'de FDA ise hastalığın ciddiyetine bakılmaksızın hastanede yatan ≥ 12 yaşındaki çocuklar ve COVID-19 olan yetişkinler için remdesiviri onaylamıştır. Remdesivir'in böbrek yetmezliği durumunda farmakokinetiği belirsizdir ve böbrek yetmezliğinde biriken ve toksik olabilen bir siklodekstrinle hazırlanır; bu nedenle, potansiyel faydası potansiyel riskinden daha ağır basmadığı sürece tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 1,73 m² başına <30 mL/dak olan hastalarda remdesivir önerilmez. Remdesivir uygulaması öncesinde ve sırasında karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir; alanin aminotransferaz yüksekliği, normalin üst sınırının 10 katından fazla olması halinde remdesivir tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Remdesivir, potansiyel ilaç etkileşimleri nedeniyle HQ veya CQ ile birlikte kullanılmamalıdır. FDA ayrıca oksijen veya ventilasyon desteği gerektiren COVID-19 hastalarında remdesivir ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere janus kinaz inhibitörü baricitinib için bir acil kullanım onayı (EUA) yayınlamıştır. Ancak, bu tür hastalarda remdesivir ile birlikte kullanmadan önce baricitinibin etkisine ilişkin bilgiler henüz yetersizdir. Bu popülasyonda deksametazonun yararına dair daha fazla kanıt olmakla birlikte COVID-19 hastalarında baricitinibin bir glukokortikoid ile kullanılmasının güvenilirliği ve etkinliği henüz bilinmemektedir. Remdesivir için bildirilen yan etkiler mide bulantısı, kusma ve transaminaz yükselmesi olarak sayılabilir (83).

NIH tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanmış doz olmamasına rağmen onaylanmış endikasyonlar veya rapor edilmiş deneyimler veya klinik deneyler çerçevesinde 3 Kasım 2020'de güncellenen tedavi rehberinde hastanede yatan ancak mekanik ventilasyona bağlı olmayan ve/veya ECMO kullanmayan erişkin hastalar için kullanım dozu; 1. günde 30-120 dakikanın üzerinde verilecek şekilde remdesivir 200 mg IV, ardından 2. günden 5. güne kadar remdesivir 100 mg IV olarak önerilmiştir. 5 günlük tedaviden sonra klinik iyileşme göstermeyen hastalarda tedavinin 10 güne kadar uzatılabileceği belirtilmiştir. Hastanede yatan ve mekanik ventilasyona bağlı ve/veya ECMO Kullanan hastalarda ise 1. günde 30-120 dakikanın üzerinde verilecek şekilde remdesivir 200 mg IV, ardından 2. günden 10. güne kadar RDV 100 mg IV olarak önerilmiştir (87).

2.14.2.2.3. Konvalesan plazma ve diğer antikor bazlı tedaviler

2.14.2.2.3.1. Konvalesan plazma: COVID-19'dan iyileşen bireylerden elde edilen konvalesan plazma, pasif antikor bazlı bağışıklık sağlayabilir. Nötralize edici antikorların buradaki ana aktif bileşen olduğu düşünülmektedir; ancak plazmadaki diğer bağışıklık komponentleri de bu olaya katkıda bulunabilir. Yüksek nötralize edici antikor titreleri içeren konvalesan plazmanın hastalığın seyrinin erken döneminde verildiğinde klinik yararı olduğu varsayılmaktadır ve özellikle antikor üretim defektleri olan hastalar için (örneğin; anti-CD20 tedavileri alanlar) faydalı olabilir. Ancak, mevcut bilgiler şiddetli hastalık tablosu olan hastalarda konvalesan plazmanın faydasını net olarak desteklememektedir. Bu nedenle belirgin bir fayda sağlamadığı düşünüldüğünden, klinik çalışmalar dışında hastanede yatan hastalarda konvalesan plazma kullanılması önerilmemektedir. Ayakta tedavi gören popülasyonda ve temas sonrası profilaksiste kullanılabilirliği değerlendirilebilir. Randomize çalışmalar, konvalesan plazmanın net bir klinik faydasını göstermemiştir (83).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada hipoksisi olan 464 hasta incelenmiş olup konvalesan plazmanın, standart tedavi ile karşılaştırıldığında ölüm oranını veya ciddi hastalığa ilerlemeyi azaltmadığı görülmüştür. Çalışmada 235 hastaya standart tedavi yanında konvalesan plazma verilmiş olup 229 tanesine yalnızca standart tedavi uygulanmıştır. Bu hastaların hepsi 18 yaş üzerindedir. Çalışmada hastalara verilmeden önce plazmalardaki antikor titreleri taranmamıştır. Bu nedenle donörler ve katılımcılardaki nötralize edici antikor titrelerinin önceden ölçülmesinin, COVID-19 yönetiminde iyileşme plazmasının rolünü daha da netleştirebileceği düşünülmektedir (88).

Ancak konvalesan plazmanın şiddetli COVID-19 vakalarında kullanımını gözlemlemek için yapılan bazı çalışmalar da mevcuttur ve bunların birçoğu daha yüksek antikor titrelili konvalesan plazma uygulamasının ve plazmanın daha erken kullanımının daha büyük bir klinik etki ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde ise konvalesan plazmanın genellikle iyi tolere edildiği gözlemlenmektedir (83).

NIH tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanmış doz olmamasına rağmen onaylanmış endikasyonlar, rapor edilmiş deneyimler veya klinik deneyler çerçevesinde 3 Kasım 2020’de güncellenen tedavi rehberinde konvelasan plazma için hasta cevabına göre 1 veya daha fazla transfüzyon önerilmiştir. SARS-CoV-2 spesifik immünglobülinler için ise önerilen herhangi bir doz belirtilmemiştir (86).

2.14.2.2.3.2. Monoklonal antikorlar: SARS-CoV-2 S proteinini hedefleyerek ve viral hücre girişini önleyerek SARS-CoV-2’yi nötralize etmek için geliştirilen monoklonal antikorların denemeleri de devam etmektedir. Hastanede yatan hastalara, yalnızca bir klinik araştırmanın parçası olarak monoklonal antikor kullanımı önerilebilir (83).

Enfeksiyonun erken aşamalarında, konak henüz etkili bir bağışıklık tepkisi oluşturmada önce anti-SARS-CoV-2 antikor esaslı tedavilerin etkili olma olasılıklarının en yüksek düzeyde olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan herhangi bir spesifik tedavi kullanımının lehine veya aleyhine öneride bulunmak için klinik çalışmalardan elde edilen yeterli veri olmamasına rağmen, ön veriler ayaktan hastaların hastalığın erken safhalarında anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorları almaktan fayda görebileceğini göstermektedir. NIH anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorları olan bamlanivimab, casirivimab ve imdevimab’ın bu amaçla kullanılabileceğini belirtmektedir (81).

2.14.2.2.4. IL-6 Yolağı inhibitörleri: Belirgin olarak yükselmiş inflamatuvar belirteçler (örneğin, D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler (interlökin [IL]-6 dahil), kritik ve ölümcül COVID-19 tablosu ile ilişkilidir ve bundan dolayı inflamatuvar yolun bloke edilmesinin hastalığın ilerlemesini önleyebileceği varsayılmıştır. IL-6 yolunu hedefleyen birkaç ajan, COVID-19 tedavisi için randomize çalışmalarda değerlendirilmiştir; bunlara IL-6 reseptör blokerleri tocilizumab ve sarilumab ve direkt IL-6 inhibitörü olan siltuximab da dahildir. Ancak, bazıları yalnızca basın bülteni şeklinde rapor edilmiş olan randomize çalışmaların sonuçları, bu ajanların ölüm oranlarına veya diğer açık klinik faydalarına henüz işaret etmemektedir. Entübe edilmemiş ancak proinflamatuvar süreçte olup (C-reaktif protein [CRP], ferritin, D-dimer veya laktat dehidrojenaz)

şiddetli COVID-19 ile takip edilen 243 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında tek doz tocilizumab verilen hastaların entübasyon veya ölüm oranında bir fark tespit edilmemiştir. Tocilizumabın ayrıca hastalığın ilerleme riskini azaltmadığı da görülmüştür. Ayrıca bir çok çalışmada gözlenmemesine rağmen IL-6 yolağı inhibitörlerinin kullanımı sekonder enfeksiyon riskinde de artış ile ilişkilendirilebilir (83).

NIH ise COVID-19 tedavisini değerlendirdiği rehberinde; anti-IL-6 reseptör monoklonal antikorları olan sarilumab ve tocilizumab ya da anti-IL-6 monoklonal antikor olan siltuximab için orta derecede klinik sonuçları ve/veya doğrulanmış laboratuvar bulguları olan bir veya daha fazla randomize çalışmaya dayanarak klinik çalışmalar dışında COVID-19 tedavisi için kullanılmamasını önermiştir (BI) (89).

NIH tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanmış doz olmamasına rağmen onaylanmış endikasyonlar, rapor edilmiş deneyimler veya klinik deneyler çerçevesinde 3 Kasım 2020’de güncellenen tedavi rehberinde; yapılan bir çalışmadaki sarilumab dozunun 400 mg IV tek doz olduğu ancak FDA onaylı tek sarilumab ürününün bir subcutan formülasyon olduğu belirtilmiştir. Tocilizumab’ın ise çalışmadaki dozunun 8 mg/kg IV bir kez olduğu ve tocilizumab dozunun 800 mg’ı geçmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Klinik semptomlar kötüleşirse veya düzelme göstermezse dozun 12 saat sonra bir kez tekrar edilebileceği belirtilmiştir. Siltuximab’ın ise COVID-19 için dozu henüz bilinmemektedir (86).

2.14.2.2.5. Hidroksiklorokin/klorokin ve azitromisin: Hidroksiklorokin (HQ) anti-malaryal ve anti-romatizmal etkisi nedeniyle uzun süredir kullanımda olan bir ilaçtır (90). Klorokin (CQ)’in SARS-CoV-1 ve MERS-CoV’a in vitro etkinliği ise daha önce gösterilmiştir. SARS-CoV-2’ye de in-vitro etkinliğinin gösterilmesi üzerine klinikte kullanımı gündeme gelmiştir. Her iki ilaç da virüsün hem hücreye giriş aşamasını hem de girdikten sonraki aşamayı inhibe ederek etki gösterir. Konak hücre reseptörü ACE-2’nin glikozilasyonunu inhibe ederek virüsün hücreye girişini engellerler. Aynı zamanda CQ ve HQ zayıf alkali özelliktedir. Endozom yoluyla hücreye giriş yapan virüsler üzerine endozom pH’ını değiştirip, asidifikasyonu engelleyerek de inhibitör etki gösterirler. CQ ve HQ, sitokin üretimini azaltmak,

konak hücrede otofaji ve lizozomal aktiviteyi inhibe etmek yoluyla antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkilere de sahiptir (4). Hem CQ hem de HQ in-vitro olarak SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği bildirilmiştir, ancak HQ daha güçlü antiviral aktiviteye sahiptir. Kardiyak yan etki olasılığı nedeniyle CQ kullanımı sınırlı kalmıştır. Romatolojik hastalıklarda uzun süreli kullanım deneyimi olan, hem antiviral hem de antiinflamatuvar etkisi olan ve daha iyi tolere edilen HQ, COVID-19 tedavisinde ön plana geçmiştir (90).

Fransa'dan Gautret ve arkadaşları 80 vaka ile HQ+azitromisinin COVID-19 tedavisinde etkili olduğunu bildiren gözlemsel bir çalışma yayınlamıştır. Yaklaşık yarısı hafif semptomlu vakalardan oluşan bu çalışmada, HQ 600 mg/gün dozda 10 gün azitromisin ile birlikte kullanıldığında; viral yükte anlamlı azalma olduğu (7. günde vakaların %83'ü, 8. günde %93'ü PCR negatif) belirtilmiştir. Sonuçları ümit verici görünse de, bu çalışmada da kontrol grubu bulunmamaktadır (4). Ancak yapılan bazı genel değerlendirmelerde açık bir yararı gösterilemediği ve toksisite potansiyeli olduğu için hastanede yatan hastalarda HQ veya CQ kullanılması önerilmemektedir (83).

NIH de randomize klinik çalışmalarda görülen bir yararın olmaması ve toksisite potansiyeli göz önüne alındığında, hastanede yatan hastalarda COVID-19'u tedavi etmek için azitromisin ile veya azitromisin olmadan HQ veya CQ kullanılmasını önermemektedir. Yine aynı şekilde NIH tarafından COVID-19'u tedavi etmek için yüksek doz CQ kullanılması da önerilmemektedir. Yüksek doz CQ (10 gün boyunca günde iki kez 600 mg), düşük doz CQ'e (1 gün boyunca günde iki kez 450 mg, ardından 4 gün boyunca günde bir kez 450 mg) göre daha şiddetli toksisitelerle ilişkilendirilmiştir. HQ ve azitromisinin kombinasyonu, COVID-19 hastalarında QTc uzaması ile ilişkilidir. Hem azitromisinin (72 saate kadar) hem de HQ'nin (40 güne kadar) uzun yarı ömürleri göz önüne alındığında, iki ilaç beraber değil sırayla kullanıldığında bile yan etki açısından dikkatli olunmalıdır (91).

COVID-19'u tedavi etmek için azitromisinin tek başına veya HQ ile kombinasyon halinde kullanımı önerilmemektedir. Çalışmalar, azitromisin ve HQ kombinasyonunu standart bakımla veya tek başına HQ ile karşılaştırmıştır ve çoğu ilişkili bir klinik fayda görülmediğini belirtmiştir (83).

NIH tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanmış doz olmamasına rağmen onaylanmış endikasyonlar, rapor edilmiş deneyimler veya klinik deneyler çerçevesinde 3 Kasım 2020'de güncellenen tedavi rehberinde CQ dozu için yetişkinler ve ≥ 50 kg ağırlığındaki adolesanlarda, 1.günde bir kez CQ 1 g PO, ardından toplam tedavinin 4-7 günü boyunca günde bir kez CQ 500 mg PO verilmesi ve tedavi süresinin klinik değerlendirmeye göre ayarlanması önerilmektedir. HQ için ise, yetişkinlerde çalışmalarda veya klinik bakımda çeşitli yükleme ve idame dozları bildirildiği belirtilmiş ancak hastanede yatan yetişkinler ve ağırlığı ≥ 50 kg olan adolesanlarda HQ 1.günde bir kez 800 mg PO, ardından toplam tedavinin 4-7 günü boyunca günde bir kez HQ 400 mg PO önerilmiş olup tedavi süresinin klinik değerlendirmeye göre ayarlanması önerilmektedir. Ayrıca HQ yarı ömrünün 40-55 gün olduğu ve doz bağımlı toksisite gösterdiği unutulmamalıdır (87).

Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı ilk COVID-19 tedavi rehberi ve sonrasında aralıklarla güncellenerek yayınlanan tüm COVID-19 tedavi rehberlerinde HQ ayaktan ve yatan hasta grubunda tedavi algoritmasına dahil edilmiştir ve bunu nedenle kliniklerimizde COVID-19 tedavi algoritmalarında pandeminin erken dönemlerinde daha sıklıkla olmakla birlikte halen kullanılmaya devam etmektedir.

2.14.2.2.6. Diğer ajanlar: COVID-19 pandemisi halen devam etmekte olup enfekte ettiği ve ölümle sonuçlanan vaka sayısı artmaya devam ederken henüz sağlık otoriteleri tarafından kabul görmüş ortak bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle hastalık üzerinde çeşitli medikal ajanların kullanımı ve etki değerlendirmesi halen devam etmektedir.

Bilinen veya varsayılan antiviral veya immünomodüle edici etkileri olan birçok başka ajan da COVID-19 hastalarında kullanılmak üzere önerilmiş olup bunların bazıları halen klinik öncesi veya klinik fazda değerlendirme aşamasındadır (83).

2.14.2.2.6.1. Favipravir: Bir nükleotid analogu olan olan favipiravir Japonya'da influenza tedavisi için onay almış bir antiviral ajandır. İnfluenza ve Ebola'nın yanı sıra pek çok RNA virüsüne etkilidir. Virüsün RNA polimerazını

inhibe ederek viral replikasyonu durdurur. Favipiravirin hangi amaçla kullanıldığına bağlı olarak farklı doz ayarı söz konusudur. COVID-19 tedavisi için yüksek dozlar önerilmektedir (4). 9 Ekim 2020 tarihinde güncellenen T.C. Sağlık Bakanlığı Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi'nde ise ülkemizde kullanım için favipiravir 200 mg tablet formundan 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame tedavi dozu önerilmektedir. Ayaktan izlenecek asemptomatik kesin, ayaktan izlenecek komplike olmayan veya hafif-orta pnömonisi olan olası/kesin ve komplike olmayan olası/kesin tanılı COVID-19 olgularında HQ ile ya da tek başına toplam süre 5 gün olarak belirtilmişken; hafif-orta seyirli pnömonili (ağır pnömoni bulgusu olmayanlar) olası/kesin, ağır pnömonili olası/kesin ve HQ tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda ise HQ ile ya da tek başına tedavi süresi 5-10 gün olarak belirlenmiştir (92).

Çin'de randomize olmayan açık etiketli bir çalışmada; şiddetli hastalığı olmayan ($\text{SaO}_2 > \%93$) hastalarda, lopinavir/ritonavir (LPV/r) kullanımı ile karşılaştırıldığında favipiravir kullanımının daha hızlı viral klerens oranları (medyan süre: 4 vs. 11 gün) ve daha sık radyografik iyileşme (14. günde $\%91$ vs. $\%62$) ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada diğer tedaviler de uygulandığından, sonuçlar potansiyel çelişkiler göz önüne alınarak dikkatle yorumlanmalıdır (90).

Mısır'da yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada ise hafif ya da orta şiddette hastalık tablosuna sahip olup nazofaringeal swab örnekleme ile COVID RT-PCR'nin pozitif olduğu saptanan 100 hasta değerlendirilmiştir. Ciddi hastalık tablosu olanlar çalışmaya alınmamıştır. Hastalar başvurunun ilk gününden itibaren değerlendirilmeye alınıp standart tedavi grubunu oluşturan 50 hastaya oseltamivir 75 mg 12 saat arayla 10 gün süreyle ve HQ ilk gün 12 saat arayla 400 mg verildikten sonra 200 mg 12 saatte arayla verilerek tedavi 10 güne tamamlanacak şekilde tedavi uygulanmıştır. Diğer 50 hastaya ise ilk gün 3200 mg (12 saatte bir 1600 mg) yükleme dozunu takiben 2. ve 10. gün arasında 1200 mg idame (günde 12 saatte bir 600 mg) doz rejimi şeklinde favipiravir verilmiştir. Hastaların hepsi 18-80 yaş aralığındadır. Çalışmada her iki kol da demografik özellikler ve komorbiditeler açısından benzerdi. SARS-CoV-2 PCR negatifliğinin ortalama başlangıcı, HQ kolu ve favipiravir kolunda sırasıyla 8.1 ve 8.3 günde olmuştur. HQ kolunda olanların

%55,1'inde tanıdan sonraki 7.günde veya öncesinde PCR negatifliği görülürken favipiravir kolunda bu oran %48 bulunmuştur. Favipiravir kolundaki 4 hastada geçici ancak normal üst limitten 3-5 kata kadar olan transaminaz yüksekliği gelişirken, HQ kolundaki 20 hastada mide yanması ve mide bulantısı bildirilmiştir. HQ kolundaki sadece bir hastada akut miyokardit geliştikten sonra akut kalp yetmezliğine bağlı olarak ölüm olmuştur. Bu çalışmada favipiravirin, hafif veya orta derecede COVID-19 ile enfekte hastalarda HQ ile karşılaştırıldığında güvenli ve etkili bir alternatif olduğu görülmüştür (93).

Ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi tarafından önerilen tedavi protokolleri arasında bulunan Favipiravir için klinik gözlem ve çalışmalar halen devam etmekte olup etkisinin değerlendirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

2.14.2.2.6.2. Baricitinib: Baricitinib, Romatoid Artrit tedavisinde kullanılan bir Janus kinaz inhibitörüdür. İmmünomodülatör etkilerine ek olarak, virüsün hücreye girişine etki yoluyla potansiyel antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. ABD'de FDA, oksijen veya solunum desteği gerektiren COVID-19 hastalarında remdesivir ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere baricitinib (14 güne kadar oral yoldan günde bir kez 4 mg şeklinde) için bir acil kullanım onayı yayınlamıştır. Remdesivir tedavisine baricitinib eklenmesi iyileşme süresini biraz geliştiriyor gibi görünmektedir, ancak diğer önemli noktalar üzerindeki etkileri halen belirsiz olup glukokortikoid kullanımıyla olan etkileşimleri henüz bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda, baricitinib ile gelişen enfeksiyon oranları ve venöz tromboembolizm dahil yan etkilerin oranında belirgin bir artış olmadığı görülmüştür (83, 94).

Amerikan NIH ise COVID-19 tedavisini değerlendirdiği rehberinde baricitinib için kuvvetli uzman görüşü olarak klinik çalışmalar dışında COVID-19 tedavisinde kullanılmamasını önermiştir (AIII) (89).

2.14.2.2.6.3. İnterferonlar: İnterferonlar, antiviral özelliklere sahip bir sitokin ailesidir. İn-vitro ve in-vivo antiviral özelliklerinden dolayı COVID-19 için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir. Amerikan NIH ise COVID-19 tedavisini

değerlendirdiği rehberinde interferonlar için kuvvetli uzman görüşü olarak klinik çalışmalar dışında COVID-19 tedavisinde kullanılmamasını önermiştir (AIII). Ayrıca interferonlar, fayda potansiyelini aşan önemli toksisitelere sahiptir. İnterferonlar belki enfeksiyonun erken dönemlerinde antiviral aktiviteye sahip olabilir. Ancak hastalığın erken evresinde interferon kullanımının toksisite risklerine karşı potansiyel faydasını değerlendirmek için yeterli veri de yoktur (95).

İnterferon alfa'nın en sık görülen yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar, mide bulantısı, yorgunluk, kilo kaybı, hematolojik toksisiteler, transaminaz yüksekliği, depresyon ve intihar düşüncesi gibi psikiyatrik sorunlar bulunur. Ancak interferon beta, interferon alfa'dan daha iyi tolere edilir (95).

2.14.2.2.6.4. Anakinra: Anakinra, proinflatuar sitokinler IL-1 α ve IL-1 β 'nin aktivitesini bloke eden ve otoinflatuvar bozuklukları (örneğin; yetişkin başlangıçlı Still hastalığı, sistemik başlangıçlı Juvenil İdiyopatik Artrit ve Ailesel Akdeniz Ateşi) tedavi etmek için yetişkin hastalarda subkutan olarak günlük 100 mg dozunda kullanılan bir IL-1 reseptör antagonistidir. Bazı hastaların sitokin salınım sendromuna benzeyen bir klinik tabloya sahip olduğu gözlemi ve şiddetli hastalık ile bir dizi proinflatuar belirteç arasında görülen ilişki nedeniyle, şiddetli COVID-19 için potansiyel bir terapötik hedef olarak inflamatuvar kaskadın kesilmesi önerilmiştir. İtalya Milano'da yapılan bir retrospektif kohort çalışmasına, 18 yaş üstündeki orta-şiddetli ARDS ve hiperinflamasyonu (serum CRP 100 mg/L, ferritin 900 ng/mL veya her ikisi) olup yoğun bakım ünitesi dışında non-invaziv ventilasyonla takip edilen ve standart tedavi olarak günde iki kez oral olarak 200 mg HQ ve günde iki kez oral olarak 100 mg ritonavir ile 400 mg lopinavir alan COVID-19 hastaları dahil edilmiştir. Bu çalışmada standart tedavi olarak HQ ve lopinavir/ritonavir alan hastaların retrospektif kohortuyla, standart tedaviye ek olarak ya günde iki kez IV olarak 5 mg/kg (yüksek doz) veya subkutan olarak günde iki kez 100 mg (düşük doz) anakinra alan hastalar arasındaki sağkalım, mekanik ventilasyonsuz sağkalım, CRP'deki değişiklikler, solunum fonksiyonu ve klinik durum karşılaştırılmıştır. 17-27 Mart tarihleri arasında takip edilen 29 hasta yüksek doz anakinra ile standart tedavi ve non-invaziv ventilasyon alırken 10-17 Mart tarihleri arasında takip edilen karşılaştırma grubu yalnızca standart tedavi ve aynı şekilde non-invaziv ventilasyon

almıştı. 7 hasta da non-invaziv ventilasyon ve standart tedaviye ek olarak düşük doz subkutan anakinra almıştır; ancak anakinra tedavisi, serum CRP ve klinik durum üzerindeki etkilerin azlığı nedeniyle 7 gün sonra kesilmiştir. Standart tedavi alan hastaların yaş ortalaması 70 iken, yüksek doz anakinra alan grubun yaş ortalaması ise 62 idi. Bu çalışmada anakinra alan grupta 21 günlük mortalitenin karşılaştırma grubuna göre %10'a %44 oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir ve yüksek doz anakinra tedavisi hastaların %72'si klinik düzelme ile ilişkilendirilmiş olup tedavinin güvenli olduğu belirtilmiştir. Ancak, karşılaştırma grubunun yaş ortalamasının yüksek olması ve diğer ölçülmeyen karıştırıcıların olasılığı bulguların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (83, 96).

NIH tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanmış doz olmamasına rağmen onaylanmış endikasyonlar, rapor edilmiş deneyimler veya klinik deneyler çerçevesinde 3 Kasım 2020'de güncellenen tedavi rehberinde anakinranın standart yetişkin dozu günde bir kez 100 mg subkutan olarak önerilmiş ve IV form olarak da verilebileceği belirtilmiştir. Ancak COVID-19 için tedavi süresinin bilinmediği söylenmiştir (86).

2.14.2.2.6.5. Lopinavir-ritonavir (LPV/r) ve diğer HIV protez inhibitörleri: Bir proteaz inhibitörü olan LPV/r HIV-1 enfeksiyonu tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Lopinavir sabit dozda farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavirle kombine edilmiştir (90).

Lopinavir/Ritonavir ve Darunavir/Kobisistat, COVID-19 hastalarında incelenen viral ajanlardandır. Şiddetli SARS-CoV-2 replikasyonu, poliproteinlerin RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz ve bir helikaza bölünmesine bağlıdır ve bölünmeden de 3CLpro ve PLpro olarak adlandırılan iki proteaz sorumludur. Lopinavir/Ritonavir, in-vitro olarak SARS-CoV'un 3CLpro'nun bir inhibitörüdür ve bu proteaz, SARS-CoV-2'de de yüksek oranda korunmuş görünmektedir. Lopinavir/Ritonavir, SARS-CoV'a karşı in-vitro aktiviteye sahip olmasına rağmen, in-vivo anlamlı inhibisyon yapabilmesi için ilacın tolere edilebilir seviyelerinden daha yüksek konsantrasyonda olması gerektiğini gösteren zayıf bir seçicilik indeksine sahip olduğu düşünülmektedir. Yani lopinavir/ritonavirin

farmakodinamiğinin, SARS-CoV-2 proteazlarını inhibe edebilen ilaç konsantrasyonlarına ulaşmasının mümkün olup olmadığı konusunda endişeler mevcuttur. Amerikan NIH de klinik bir çalışma haricinde COVID-19 tedavisi için lopinavir/ritonavir (AI) veya diğer HIV proteaz inhibitörlerinin (AIII) kullanılmamasını önermektedir (97).

Amerikan NIH tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanmış doz olmamasına rağmen onaylanmış endikasyonlar, rapor edilmiş deneyimler veya klinik deneyler çerçevesinde 3 Kasım 2020’de güncellenen tedavi rehberinde LPV/r için erişkin dozu olarak lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg PO 10–14 gün boyunca günde 2 kez önerilmiştir (87).

2.14.2.2.6.6. Ivermektin: Ivermektin de, SARS-CoV-2’ye karşı in-vitro aktiviteye dayalı potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir; ancak in-vitro olarak kullanılan ilaç seviyelerinin, in-vivo ortamdaki ilaç dozlarına göre güvenli seviyeyi çok aştığı görülmüştür (83).

2020 şubat ayı itibariyle halen aktif pandemi süreci devam etmekte olup COVID-19’un tedavisine en uygun yaklaşım henüz belirsizliğini korumaktadır. Çalışma sonuçlarının verileri, deksametazonun mortalite üzerine olumlu etki gösterdiğini ve remdesivir ile olası bir klinik fayda görülebileceğini öngörmektedir ancak şu an için açıkça etkili başka hiçbir tedavi kanıtlanmamıştır. COVID-19’un patogenezinin dayanarak, virüsün kendisini hedefleyen yaklaşımların (örneğin; antiviraller, pasif bağışıklık, interferonlar) enfeksiyon seyrinin erken dönemlerinde işe yarama olasılığının daha yüksek olduğu, oysa bağışıklık sistemini modüle eden yaklaşımların ise hastalığın ileri evrelerinde daha etkili olduğu düşünülmektedir. IDSA ayrıca belirli tedavilerin (konvelesan plazma, lopinavir/ritonavir, tocilizumab ve famotidin dahil) daha yüksek düzeyde belirsizlik veya toksisite potansiyeli nedeniyle yalnızca bir klinik araştırma bağlamında uygulanmasını önermektedir. Benzer şekilde NIH, COVID-19 tedavisinde, belirli tedavilerin (IL-6 yolağı inhibitörleri, HIV proteaz inhibitörleri, ivermektin, interferonlar ve kinaz inhibitörleri dahil) klinik araştırma bağlamı dışında kullanılmamasını özellikle önermektedir (83).

2.14.2.3. Ek tedaviler: COVID-19 hastalarında enfeksiyonu ya da komplikasyonları önlemek ve/veya tedavi etmek için sıklıkla yardımcı tedaviler kullanılmaktadır. Bu ajanlardan bazıları klinik deneylerle incelenmekte olup yardımcı olması için halen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak şiddetli SARS-CoV-2 ile oluşan enfeksiyonun, protrombotik bir durum ve artmış tromboembolik hastalık insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bazı klinisyenler, solunum yolu viral enfeksiyonlarını tedavi etmek için vitamin ve mineral takviyelerinin kullanılmasını da savunmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hem tedavisi hem de önlenmesi için vitamin ve mineral takviyelerinin kullanımını değerlendiren çok sayıda devam eden çalışma bulunmaktadır (98).

2.14.2.3.1. Antitrombotik tedavi: Yeni koronavirüs SARS-CoV-2 ile enfeksiyon ve sonuçta ortaya çıkan COVID-19; fibrin, fibrin yıkım ürünleri, fibrinojen ve D-dimer'deki artışla birlikte inflamasyon ve protrombotik bir durumla ilişkilendirilmiştir. Aslında bu belirteçler daha kötü klinik sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir (99).

2.14.2.3.1.1. COVID-19 Hastalarında pıhtılaşma belirteçlerinin izlenmesi (99):

- NIH hastanede yatmayan COVID-19 hastalarının, D-dimer seviyesi, protrombin zamanı, fibrinojen seviyesi ve trombosit sayısı gibi koagülopati ölçümleri için rutin olarak test edilmemesini önermiştir (AIII). Bu belirteçlerin normal dışı değerleri daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiş olsa da asemptomatik veya hafif SARS-CoV-2 enfeksiyonu olanlarda risk sınıflandırması için kullanılabileceklerini gösteren ileriye dönük veri eksikliğinin olduğu belirtilmiştir.
- COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda ise hematolojik ve pıhtılaşma parametreleri genellikle ölçülmektedir ancak, bu durumu yönetmeye rehberlik etmek için bu verilerin kullanılmasının lehine veya aleyhine şu anda yeterli veri olmadığı belirtilmiştir.

2.14.2.3.1.2. COVID-19 hastalarında koagülopatinin yönetimi (99):

2.14.2.3.1.2.1. COVID-19 hastalarında antikoagülan veya antiplatelet ilaç seçimi:

- Antikoagülan veya antiplatelet tedavi kullanıldığında, eşzamanlı kullanılan ilaçlarla oluşabilecek potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri dikkate alınmalıdır (AIII).
- Düşük molekül ağırlıklı heparin veya fraksiyone olmayan heparin, yarı ömürlerinin daha kısa olması, intravenöz veya subkutan olarak uygulanabilmesi ve oral antikoagülanlara kıyasla daha az ilaç-ilac etkileşimi göstermeleri nedeniyle hastanede yatan kritik hastalarda tercih edilebilir (AIII).

2.14.2.3.1.2.2. Kronik antikoagülan veya antiplatelet tedavi

- İzolasyon sırasında uluslararası normleştirilmiş oranı izlenemeyen varfarin alan hastalar, doğrudan oral antikoagülan tedavi için aday olabilir. Mekanik kalp kapakçıkları, ventriküler destek cihazları, kapak atriyal fibrilasyonu, antifosfolipid antikor sendromu olan veya emziren hastalar ise warfarin ile tedaviye devam etmelidir (AIII).
- Altta yatan tıbbi durumlar için antikoagülan veya antiplatelet tedavi alan COVID-19 hastaları, önemli kanama gelişmedikçe veya başka kontrendikasyonlar olmadıkça kendi tedavilerine devam edebilirler (AIII).

2.14.2.3.1.2.3. Ayakta tedavi edilen COVID-19 hastaları

- Ayakta tedavi edilen COVID-19 hastalarında; hastanın tedavi için başka endikasyonları olmadıkça veya bir klinik araştırmaya katılmadıkça, antikoagülan ve antiplatelet tedavi venöz tromboemboli veya arteriyel trombozun önlenmesi için başlatılmamalıdır (AIII).

2.14.2.3.1.2.4. COVID-19 ile hastanede yatan hastalar

- COVID-19 ile hastaneye kabul edilen yetişkinlere, kontrendike olmadıkça (örneğin; hastada aktif kanama veya şiddetli trombositopeni varlığı gibi) profilaktik dozda antikoagülan tedavi verilmelidir (**AIII**).
- Bir tromboembolik olay geçiren veya görüntülemenin mümkün olmadığı zamanda tromboembolik hastalığa sahip olduğundan şüphelenilen COVID-19 hastaları, COVID-19 bulunmayan hastaların bakım standardına göre terapötik dozlarda antikoagülan tedavi ile yönetilmelidir (**AIII**).
- Hastaneye yatırılan hastalarda COVID-19 için terapötik dozlarda antitrombotik veya trombolitik ajanların kullanılması lehinde veya aleyhinde şu anda yeterli veri bulunmamaktadır. Koagülopati geliştiren sepsisli hastalarda çoklu organ yetmezliğinin daha olası olduğuna dair kanıtlar olsa da, herhangi bir spesifik antitrombotik tedavinin COVID-19 olan veya olmayanlarda sonuçları etkileyeceğini gösteren ikna edici kanıtlar henüz yoktur.
- Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu veya sürekli renal replasman tedavisi gerektiren ya da kateter veya ekstrakorporeal filtre trombozu olan COVID-19 hastaları, COVID-19'u olmayan hastalar için uygulanan standart kurumsal protokollere göre tedavi edilmelidir (**AIII**).

2.14.2.3.1.2.5. Hastaneden taburcu edilen COVID-19 hastaları

- Hastaneden taburcu olduktan sonra, COVID-19 hastalarına venöz tromboemboli profilaksisi önerilmemektedir (**AIII**).
- COVID-19'lu hastalar için taburculuk sonrası venöz tromboemboli profilaksisi kullanma kararında, hastanın bireysel venöz tromboemboli risk faktörlerinin (mobilite azalması, kanama riskleri ve fizibilite dahil) dikkate alınması önerilir.

2.14.2.3.2. Vitamin C: C vitamini (askorbik asit), ağır ve kritik hastalıkları olan hastalarda faydalı etkileri olduğu düşünülen suda çözünen bir vitamindir. Anti-inflamatuar özelliklere sahip, hücresel bağışıklığı ve vasküler bütünlüğü etkileyen ve

endojen katekolaminlerin oluşumunda kofaktör görevi gören bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicidir. İnsanlar oksidatif stres durumlarında daha fazla C vitaminine ihtiyaç duyabileceğinden, C vitamini takviyesi ciddi enfeksiyonlar ve sepsis dahil olmak üzere birçok hastalık durumunda değerlendirilmiştir. Ciddi COVID-19, sepsise ve ARDS'ye neden olabileceğinden COVID-19 hastalarında inflamasyonu ve vasküler hasarı iyileştirmede yüksek C vitamininin potansiyel rolü halen incelenmektedir. NIH kritik COVID-19 olmayan hastalarda COVID-19 tedavisi için C vitamininin kullanımının lehine veya aleyhine önerilecek yeterli veri olmadığını belirtmektedir. COVID-19'lu kritik hastalarda ise COVID-19 tedavisi için C vitamini kullanımının lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli veri olmadığını belirtmektedir (100).

2.14.2.3.3. Vitamin D: D vitamini kemik ve mineral metabolizması için çok önemli bir rol oynamaktadır. D vitamini reseptörü; B hücreleri, T hücreleri ve antijen sunan hücreler gibi bağışıklık hücrelerinde eksprese edildiğinden ve bu hücreler aktif D vitamini metabolitini sentezleyebildiğinden, D vitamini ayrıca doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını modüle etme potansiyeline de sahiptir. D vitamini eksikliği (25-hidroksivitamin D ≤ 20 ng/mL'lik bir serum konsantrasyonu olarak tanımlanır) ABD'de özellikle İspanyol etnik köken ve Siyah ırktan kişiler arasında yaygındır ve bu gruplar, ABD'deki COVID-19 vakaları arasında oldukça büyük bir yer kaplamaktadır. D vitamini eksikliği ayrıca yaşlı ve obezite ile hipertansiyonu olan hastalarda daha yaygındır ve bu faktörler COVID-19 hastaları için de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda düşük D vitamini seviyeleri, yaşlı yetişkinlerde ve çocuklarda toplumdan edinilmiş pnömoni riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Yapılan randomize klinik çalışmaların bir meta-analizinde, D vitamini desteğinin akut solunum yolu enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. COVID-19'un önlenmesi ve tedavisinde ise D vitamini desteğinin rolü henüz bilinmemektedir. D vitamini kullanmanın gerekçesi, büyük ölçüde COVID-19 enfeksiyonuna karşı potansiyel olarak koruma sağlayabilecek veya hastalığın şiddetini azaltabilecek immünomodülatör etkilerine dayanmaktadır. Amerikan NIH tarafından COVID-19'un önlenmesi veya tedavisi için D vitamini

kullanımının lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli veri olmadığı belirtilmektedir (101).

2.14.2.3.4. Çinko desteği : Amerikan NIH COVID-19 tedavisi için çinko kullanımının lehine veya aleyhine görüş bildirmek için yeterli veri olmadığını belirtmektedir. Artan hücre içi çinko konsantrasyonları, bir dizi RNA virüsünde replikasyonu etkili bir şekilde bozmaktadır. Çinkonun in vitro olarak bir çinko iyonoforla (örneğin; klorokin) kullanılmasının sitotoksisiteyi arttırdığı ve apoptozu indüklediği, CQ'nin ise in vitro olarak hücre içi çinko alımını arttırdığı gösterilmiştir. COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için tek başına veya HQ ile kombinasyon halinde çinko takviyesi şu anda klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Amerikan NIH klinik bir çalışma dışında COVID-19'un önlenmesi için önerilen günlük besin alım miktarı üzerinde çinko desteğinin kullanılmasını önermemektedir (BIII) (102).

2.14.2.3.5. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARBs): ACE-2, SARS-CoV-2 için hücre yüzeyi reseptörüdür. ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile ilişkili olarak ACE-2 değişiminin, SARS-CoV-2 replikasyonunu baskılayabileceği veya artırabileceği varsayılmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisi ve önlenmesinde ARB'lerin ve rekombinant insan ACE-2'nin rolüne ilişkin araştırmalar halen devam etmektedir. Bu ilaçların SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezinde yararlı, zararlı veya nötr olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Şu anda, ACE inhibitörlerinin veya ARB'lerin, bireylerin SARS-CoV-2'ye olan duyarlılığı veya enfeksiyonun ciddiyeti veya sonuçları üzerinde herhangi bir etkisi olduğunu gösteren yeterli klinik kanıt bulunmamaktadır. Amerikan NIH, COVID-19 tedavisinde bu ilaçların kullanılmamasına dair öneride bulunmuş olup bunun; Amerikan Kalp Derneği, Amerika Kalp Yetmezliği Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Akademisi'nin ortak bildirisine uygun olduğu belirtilmiştir (82).

Amerikan NIH tarafından ACE inhibitörler ve ARB'ler için öneriler (82);

- Kardiyovasküler hastalık (veya diğer endikasyonlar) için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) kullanan COVID-19'lu hastalar, bu ilaçlara devam etmelidir (AIII),

- Klinik çalışma haricinde, COVID-19 tedavisi için ACE inhibitörlerinin veya ARB'lerin kullanılması önerilmemektedir (**AIII**) şeklinde tavsiyede bulunulmuştur.

2.14.2.3.6. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler): HMG-CoA redüktaz inhibitörleri veya statinler, endotelial disfonksiyonu azaltmadaki işlevlerinin bir parçası olarak ACE-2'yi etkilerler. Bu ajanların şiddetli COVID-19 hastalarının yönetiminde potansiyel bir role sahip olduğu öne sürülmüştür. Gözlemsel çalışmalar, statin tedavisinin influenza ve bakteriyel pnömoni gibi diğer solunum yolu enfeksiyonları ile başvuran hastalarda kardiyovasküler morbiditeyi azaltabileceğini bildirmiştir (82).

NIH tarafından statinler için (82);

- Kardiyovasküler hastalığın tedavisi veya önlenmesi için statin tedavisi kullanan COVID-19'lu hastalar bu ilaçlara devam etmelidir (**AIII**),
- “Klinik çalışma haricinde, COVID-19 tedavisi için statin kullanılması önerilmemektedir (**AIII**)” şeklinde tavsiyede bulunulmuştur.

2.14.2.3.7. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAIDs): Mart 2020'nin ortalarında haber ajansları, anti-enflatuar ilaçların COVID-19'u kötüleştirebileceğine dair haberleri duyurmuştur. İbuprofen gibi NSAID'lerin ACE2 ekspresyonunu artırabileceği ve antikor üretimini inhibe edebileceği öne sürülmüştür. Ancak bu raporlardan kısa bir süre sonra FDA, NSAID'lerin kullanımını COVID-19'un kötüleşmesi ile ilişkilendiren hiçbir kanıt olmadığını belirtmiş ve hastalara NSAID'leri belirtildiği gibi kullanmalarını tavsiye etmiştir (82).

NIH NSAID'ler için (82);

- Komorbid bir durum için nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAID) alan COVID-19'lu kişiler, daha önce hekimin belirttiği şekilde tedaviye devam etmelidir (**AIII**),

- Enstitü, COVID-19 olan veya olmayan hastalar arasında asetaminofen veya NSAID'ler gibi ateş düşürücü stratejilerin kullanımında bir fark olmadığına (AIII) dair tavsiyede bulunmuştur.

2.14.3. COVID-19 aşıları

Hastalığı geçiren kişilerin serumlarında yüksek düzeyde IgM, IgA ve IgG tespit edilmiş olması bu antikorların hastalıktan korunmada önemli olduğuna işaret etmektedir. Hastalığın ilk haftası içinde S glikoproteinine karşı oluşan IgA yükselmeye başlayıp 20-22. günlerde tepe yapmakta, IgM ise 10-12. günlerde tepe yaptıktan sonra genellikle 18. gün civarında azalarak kaybolmaktadır. IgG tip antikorlar ise 3. hafta civarında en yüksek düzeye ulaşp 8. haftada azalmaya başlamaktadır. Hastalığı hafif geçiren kişilerde oluşan antikorların düzeyi daha düşük olup daha kısa süre içerisinde kaybolmaktadır. SARS-CoV-2 ile re-enfeksiyonda antikorların azalmasının yanı sıra farklı genotipte virüslerle karşılaşılması belirleyici olsa da bu durum yine de aşılardan etkisinin uzun süreli olamayacağına bir işaret olarak kabul edilebilir. İlginç olarak daha önce SARS-CoV-2 ile karşılaşmamış kişilerde de belli oranda S-proteine yanıt veren CD4+ ve CD8+ T lenfositler tespit edilmiştir. Bunun mevsimsel koronavirüs enfeksiyonlarıyla çapraz dirençten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İdeal aşının hem nötralizan antikor oluşturmaları hem de Th1 yanıtı veren hücresel bağışıklık elemanlarını aktive etmesi beklenmektedir (103).

SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirilmesi için çalışmalar daha salgının ilk ayında başlamıştır (103). Hedef COVID-19 aşısı için öncelikle istenen temel özellikler istenmeyen immün yanıtların olmaması; yetişkin sağlık çalışanları ve 60 yaşından büyük veya altta yatan diyabet veya hipertansiyonu olan yetişkinler için kullanılabilir olması, stoklamaya uygun olması olarak belirlenmiştir (104).

2021 yılı Şubat ayı sonu itibarıyla FDA'den acil kullanım onayı alan 3 adet COVID-19 aşısı bulunmaktadır. Bunlardan ilki Pfizer ile sonradan ortaklık yapan BioNTech firmasının geliştirdiği nano partikül teknolojili mRNA aşısıdır. Üretici firma 20 Kasım'da FDA'ye ruhsat başvurusunda bulunmuş olup, 11 Aralık tarihinde

16 yaş ve üzerindeki kişilerde kullanılması için acil durumlarda kullanılma yetkisi almıştır (105, 106).

İkinci acil kullanım onayı alan diğerk mRNA aşısı ise Moderna firması ile Amerikan NIH'nin iş birliğı ile geliştirilen mRNA-1273 aşısıdır. Bu aşı da lipid nanopartiküller içine gizlenmiş S proteini kodlayan mRNA içermektedir. Firma 30 Kasım 2020 itibariyle FDA'ya acil kullanım onayı için başvuruda bulunmuştur. 18 yaş ve üzeri kişilerde kullanılmak üzere 18 Aralık tarihinde FDA'dan acil kullanım onayı almıştır (103, 105, 106).

Üçüncü COVID-19 aşısı 27 şubat 2021 tarihinde acil kullanım onayı alan Janssen firmasının üzerinde çalıştığı replike olmayan viral vektör aşısı olan “Janssen COVID-19” aşısı olmuştur. Aşı 18 yaş ve üzeri kişilerde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (106). Dinamik bir süreç olan COVID-19 hastalığı için aşı çalışmaları halen devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE OLGULAR

Bu çalışmaya 21.09.2020 tarih ve 96/03 sayılı etik kurul kararı ile Mart 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde COVID-19 tanısıyla ayaktan ve servis yatışı sırasında Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'ne sevk edilen hastalar da dahil olmak üzere yatırılarak takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektif kesitsel araştırma olarak planlanmıştır. Araştırmamız için 06.05.2020 tarihli başvuru ile 27.05.2020 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınmıştır. Çalışmaya pandemi döneminin başlangıcından itibaren hastanemize başvuran ilk 500 olası ve kesin vaka dahil edilmiştir. 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmamıştır. Olası ve kesin COVID-19 vaka tanımlaması ve hasta takibi çalışmanın yapıldığı dönemlerdeki güncel T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberleri kullanılarak yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 (2019-nCoV Hastalığı) Rehberi DSÖ tanı kriterlerine göre güncellenmektedir.

Güncel veriler ışığında hastalığa yönelik 31 Aralık 2019 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından ilk rehber oluşturulduktan sonra 11 Şubat 2020, 21 Şubat 2020 ve 25 Şubat 2020'de rehberin güncellemesi yapılmıştır. İlk etapta "Olası Vaka" tanımı herhangi bir şiddette "Akut Solunum Yolu Hastalığı (ateş, öksürük) veya Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu (ateş, öksürük ve hipoksemi, takipne, dispne, hipotansiyon, akciğer grafisinde yeni veya progressif radyolojik infiltrasyonlar konfüzyon, akut böbrek yetmezliği gibi bulgular nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği)" bulunan kişilerde son 14 gün içerisinde aşağıdaki durumlardan birinin varlığı olması şeklinde tanımlanmıştır (107):

- Doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu vakası ile yakın temas eden,
- Hastane ilişkili COVID-19 enfeksiyonu bildirilen bir ülkede ilgili sağlık tesisinde bulunan,

- Çin Halk Cumhuriyeti’nde bulunan kişiler,
 - İkamet yeri veya seyahat geçmişi dikkate alınmaksızın, COVID-19 enfeksiyonu hastalarının tedavi edildiği birimlerde görev yapan sağlık personeli.

21 Şubat 2020’de rehberde “Olası Vaka” tanımında yer alan “Çin Halk Cumhuriyeti’nde bulunan kişiler” ifadesi “Çin Halk Cumhuriyeti başta olmak üzere hastalığın artış eğilimi gösterdiği ülkelerde (Çin Halk Cumhuriyeti, Singapur, İran, Tayland, Japonya, Hong Kong, Güney Kore) bulunan kişiler” olarak güncellenmiştir. 25 Şubat 2020’de bu ülkelere “İtalya” eklenmiştir (107).

11 Mart 2020’de güncellenen rehberde ise “Olası Vaka” tanımı genişletilmiştir (108);

Olası Vaka:

A:

- Ateş ve akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE
- Klinik tablonun başka bir etiyoloji ile açıklanamaması VE
- Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde yurt dışında bulunma öyküsü

VEYA

B:

- Akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE
- Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden

VEYA

C:

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

(*SARI: Son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu infeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği)

25 Mart 2020 rehberinde ise olası vaka tanımındaki “Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde yurt dışında bulunma öyküsü” ibaresi “Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakınının yurt dışında bulunma öyküsü” olarak güncellenmiş ve olası vaka tanımına “VEYA” ibaresi ile birlikte “D: Ani başlangıçlı ateş ile birlikte öksürük veya nefes darlığı olması ve burun akıntısı olmaması” maddesi eklenmiştir (109).

Rehber sonrasında 2 Nisan 2020 ve 12 Nisan 2020’de tekrar güncellenmiş ancak vaka tanımında bir değişiklik yapılmamıştır (110). Ancak 1 Haziran 2020’de tekrar güncellenen rehberde yurtiçi vakaların da artık artmasıyla birlikte olası vaka tanımı maddelerinden “Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakınının yurt dışında bulunma öyküsü” yerine “Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü” maddesi getirilmiştir. Semptom yelpazesi de genişletilerek A ve B grubundaki “Ateş ve akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı)” yerine “Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri” denilmiştir. Ayrıca D maddesi de “Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması” olarak değiştirilmiştir (111).

2021 yılı şubat ayı itibarıyla erişkin hasta tanı rehberi en son 7 Aralık 2020 tarihinde güncellenmiş olup olası vaka tanımı değiştirilmemiştir. Kesin vaka tanımı ise her rehberde “Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular” olarak tanımlanmıştır (1).

Pandemi döneminde hastanemizde çalışmamıza dahil edilen hastalara yaklaşım algoritması, laboratuvar testleri, tedavi ve profilaksi endikasyonları dönemin güncel T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bilimsel

Danışma Kurulu Çalışması, COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberleri esas alınarak uygulandı. Ayrıca hastane içinde farklı kat ve binalarda kurulan pandemi yatakları için hastaların takibinin standardizasyonu açısından hasta izlem formları ve ailelere yönelik bilgi formları hazırlandı. Sağlık personeli, hastalar ve mecburi durumlarda hasta yanında kalan hasta yakınları için maske, dezenfektan, koruyucu önlük gibi kişisel koruyucu ekipman temini sağlandı. Yatırılması gereken hastalar için hasta sayısının giderek artması nedeniyle yeni açılan servisler de dahil olmak üzere fiziki şartlar düzenlendi.

Hastanemiz “Bulaşıcı Hastalıklar Polikliniği” ve “Acil Servise” olası vaka tanımına uyan hastalık bulguları ile başvuran hastalara yaklaşım algoritması 2021 şubat ayı itibarıyla halen güncel T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) 7 Aralık 2020 rehberi esas alınarak yapılmaktadır.

Hastanemiz poliklinik ve acil servisine üst ya da alt solunum yolu semptomu ile başvuran hastalardan, COVID-19 olası vaka tanımına uyan tüm vakalar Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)’ne U07.3 ICD tanı kodu ile kaydedildikten sonra Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS)’ne gerekli bilgiler girilerek COVID-19 tetkik istemi yapılır. Uygun şartlarda numune örneği alındıktan sonra HSYS üzerinden istemi yapılan numune belirlenen prosedüre göre uygun şartlarda ve ivedilikle ilgili laboratuvara ulaştırılır.

Pandemi nedeniyle sağlık merkezlerinde ayaktan ve yatarak çok sayıda hasta takibi yapılması sağlık çalışanları için artan iş yükünü de beraberinde getirmiştir. Bu nedenle pandemiye yönetebilmek amaçlı tüm merkezlerde olduğu gibi birçok farklı ana bilim dalından hekimler hastalara hizmet vermek için hastanemizde de ortaklaşa çalışmıştır. Ancak zamanla tüm hekimler için kaçınılmaz olan bu yoğun çalışma temposunda, hasta takibinde sürdürülebilir bir çalışma düzeni sağlayabilmek amaçlı ortak döküman kullanma ihtiyacı doğmuştur. Bu nedenle hastanemizde COVID-19 takip eden tüm poliklinik ve servislerde kliniğimizce hazırlanan anamnez ve hasta takip formları oluşturulmuştur. Formlar hastanemizde “**COVID-19 Şüpheli Hasta Anamnez Formu**” ve “**Dışkapi Eğitim Araştırma Hastanesi COVID-19 Hasta Takip Formu**” isimleri ile COVID-19 takip eden tüm poliklinik ve servislerde ortak

belge olarak kullanılmıştır (Ek-1, Form 1 ve Ek-2, Form 2). İzlem ve takip formu doldurulan ve verileri tam olan hastalar çalışma grubuna alınmıştır. Formlar hastane arşivindeki hasta dosyalarından ve HBYS'deki kayıtlardan elde edilmiştir. Hastaların, bu formlar üzerinden kaydedilen bilgileri tez için kullanılan hasta tarama formuna işlenmiştir (Ek-3; Form 3).

3.1.1. COVID-19 Enfeksiyonunda Olguların Sınıflandırılması

Hastaların ayaktan veya yatırılarak tedavi edilme kararı ya da yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastaları T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ndeki kriterler kullanılarak seçilmiştir (92). Buna göre asemptomatik hastalar ile hafif-orta pnömonisi olan ve başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $<800/\mu\text{l}$ veya CRP $>10 \times \text{Normal}$ değerinin üst sınırı veya ferritin $>500 \text{ ng/ml}$ veya D-Dimer $>1000 \text{ ng/ml}$, vb) bulunmayan, solunum sayısı $<24/\text{dakika}$ olan, oda havasında SpO_2 düzeyi $>93\%$ olan hastalar ve akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ($>50\%$) tutulumu olmayanlar ayaktan takip edilmiştir.

Ağır pnömonisi olan hastalar [ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi ($\geq 30/\text{dakika}$) mevcut, oda havasında SpO_2 düzeyi $\leq 90\%$ altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar] yatırılarak tedavi edilmiştir.

Ağır pnömonisi olan hastalardan, dispne ve solunum distressi olan, solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ olan, oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $\text{SpO}_2 < 90\%$ veya $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ olan, hipotansiyon (sistolik kan basıncı $< 90 \text{ mmHg}$ ve olağan sistolik kan basıncından 40 mmHg 'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı $< 65 \text{ mmHg}$, taşikardi $> 100/\text{dk}$, akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar, troponin yüksekliği ve aritmi, laktat $> 2 \text{ mmol}$, kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı bulgularından bir veya bir kaç olanlar YBÜ'de takip edilmiştir. Bu kriterlere sahip olan hastalar YBÜ hekimleri ile birlikte değerlendirilmiş ve yoğun bakım ünitesine yatış kararı yoğun bakım sorumlusu ile birlikte verilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastalar; T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi de göz önünde bulundurularak hastaneye ilk başvuru sırasındaki durumlarına göre semptomu olmayan “asemptomatik” hasta grubu, iki taraflı pnömonisi olan ve oksijen saturasyonu hastaneye başvurusunda ya da yatışında herhangi bir zaman %90 ve altında olan “ağır” hasta grubu ile bu iki grubun dışında kalan “hafif-orta” hasta grubu olarak belirlenmiştir.

3.1.2. Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi’nde olası ve kesin COVID-19 tanısı ile Mart 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, 18 yaş ve üzeri yetişkin hastaların; cinsiyetleri, yaşları, ayaktan ya da yatarak takip edilme durumları, sağlık çalışanı olma statüleri (doktor, hemşire, diğer), sigara öyküsü ve COVID-PCR ya da toraks BT’ye göre sınıflandırılma durumları değerlendirilmiştir. RT-PCR pozitifliği olan hastalar mikrobiyolojik olarak tanı alan hastalar grubunda yer alırken, toraks BT’de COVID-19 için tipik bulguları olan ve klinik olarak COVID-19 ile uyumlu olan hastalar klinik olarak tanı alan hasta grubu olarak değerlendirilmiştir.

3.1.3. Hastanın Tıbbi Geçmişi ve Ek Hastalıklarının Değerlendirilmesi

COVID-19 şüphesi ile başvuran hastaların tıbbi geçmişleri, ek hastalıkları ve komplikasyon gelişimi için öngörülen risk grupları T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi, CDC ve klinik tecrübelerimizden faydalanılarak incelenmiştir (76, 92).

- a. Diabetes Mellitus (DM)
- b. Hipertansiyon (HT)
- c. Kalp Yetmezliği (KY)
- d. Koroner Arter Hastalığı (KAH)
- e. Astım
- f. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA)

- g. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)
- h. Dializ İhtiyacı
- i. Kronik Karaciğer Hastalığı
- j. Malignite
- k. İmmünsüpresyon Durumu
- l. Serebrovasküler Olay (SVO)
- m. Demans
- n. Ailevi Akdeniz Ateşi
- o. Alzheimer
- p. Ankilozan Spondilit

3.1.4. Olası/Kesin COVID-19 Vaka ile Temas Öyküsü Olduğunu Belirten ve Yurtdışı Öyküsü Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Olası ya da kesin COVID-19 ile gelen hastaların geriye dönük seyahat öyküsü varlığı ya da aile içi, hastane kaynaklı ya da toplumda hastalık tanısı alan ya da COVID-19 belirtileri gösteren kişilerle temas edip etmedikleri değerlendirilmiştir.

3.1.5. Olası ve Kesin COVID-19 Tanısı Olan Hastaların Semptomlarının ve Semptom Sürelerinin Değerlendirilmesi

Hastanemiz poliklinik ya da acil servisine başvuran, COVID-19 açısından şüpheli hastalar için T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi, CDC ve klinik tecrübelerimizden faydalanılarak sorgulanan semptomlar (1, 112);

- a. Ateş,
- b. Öksürük,
- c. Balgam,
- d. Nefes Darlığı,
- e. Baş Ağrısı,
- f. Boğaz Ağrısı,
- g. Göğüs Ağrısı,
- h. Karın Ağrısı,
- i. Miyalji,
- j. Halsizlik/Yorgunluk,

- k. Bulantı,
- l. Kusma,
- m. İshal,
- n. Tat Kaybı,
- o. Anosmi,
- p. Burun Akıntısı,
- r. Burun Tıkanıklığı,
- s. Gözde Kızarıklık,
- t. Post Nazal Akıntı,
- u. Denge Bozukluğu ve
- v. “Diğer Semptomlar” sekmesi altında hastaların verdiği anamnezden öğrendiğimiz farklı bir semptom olması halinde kaydettiğimiz semptomlardır.

Hastaların poliklinik ya da acil servise başvuruncaya kadar olan semptom süresi de çalışmada değerlendirilmiştir.

3.1.6. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların laboratuvar değerleri incelenmiş ve hasta grupları arasındaki farklar değerlendirilmiştir. Hastaların değerlendirilen laboratuvar değerleri aşağıdaki gibidir;

- a. Hemogram,
- b. Rutin biyokimya,
- c. Kardiyak belirteç testleri (Troponin, CK, CK-MB),
- d. Akut faz reaktanları (CRP, Ferritin, Prokalsitonin),
- e. Koagülasyon testleri (Fibrinojen, D-Dimer, PT, aPTT),
- f. Kan gazı.

3.1.7. Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların akciğer görüntüleme tetkikinin olup olmadığı değerlendirilmiştir. Akciğer grafisi ve toraks BT bulguları kaydedilmiştir. Toraks BT yorumunda bahsedilen konsolidasyon ve/veya buzlu cam bulgusunun bilateral/unilateral oluşu

kaydedilip karşılaştırılmıştır. COVID-19 için RT-PCR pozitifliği olmayan ancak toraks BT’de COVID-19 için tipik bulguları olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.8. Yatan Hastalarda Gelişen Yoğun Bakım Ünitesi İhtiyacının Değerlendirilmesi ve Serviste Yatmakta İken Yoğun Bakım İhtiyacı Gelişen Hastalarla Hastane Yatışı Süresince Serviste Takip Edilen Ağır Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda YBÜ ihtiyacı olan hastaların YBÜ’de takip edilmesine sebep olabilecek faktörleri aydınlatmak amacıyla serviste takip edilirken YBÜ ihtiyacı olan hastalarla hastane takibini serviste tamamlayan hastaların cinsiyet, yaş, kronik hastalık sayısı, sigara kullanımı, hastaneye başvuru sırasındaki semptom süreleri, PCR sonuçları ve laboratuvar bulguları karşılaştırılarak incelenmiştir. Çalışmamızda YBÜ ihtiyacı gelişen tüm hastalar ağır hasta grubunda yer aldığı için karşılaştırma grubu olarak da YBÜ’ye nakledilmeyen diğer ağır hastalar seçilmiştir.

3.1.9. Tedavi Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi planı, dinamik bir süreç olan pandemi döneminde o dönemin güncel “T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi” kullanılarak yapılmıştır (92). Tedavide kullanılan antiviral, antimikrobiyal, diğer medikal ajanlar, solunumsal destek tedavileri ve tedaviye yanıt durumu değerlendirilmiştir.

3.1.10 COVID-19 Hastalarında Mortalite Gelişmesinde Olası Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda mortalite gelişen 10 hasta ile mortalite gelişmeyen hastalar COVID-19 için olası risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi Veriler SPSS 22.0 paket programı, Open Epi ve Excel programları kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; sayısal ve yüzde

dağılımları, olası risk faktörlerini değerlendirmek için %95 GA, %5 hata payı ve tahmini rölatif risk (OR) hesaplamaları kullanılmıştır.

Sürekli sayısal değişkenlerin normale yakın dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (minimum–maksimum) ile ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde raporlandı.

Gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında, kategorik değişkenlerden bağımsız grup oranlarının karşılaştırılması için Ki-Kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerden bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar Student t-testi ile, normal dağılıma uymayanlar ise Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. İki'den çok bağımsız örnek ortalamasının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için tek yönlü varyans analizi (OneWay: ANOVA), normal dağılıma uymayanlar için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı.

P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup, $p=0.000$ olan değerler $p<0.001$ olarak raporlanmıştır.

4. BULGULAR

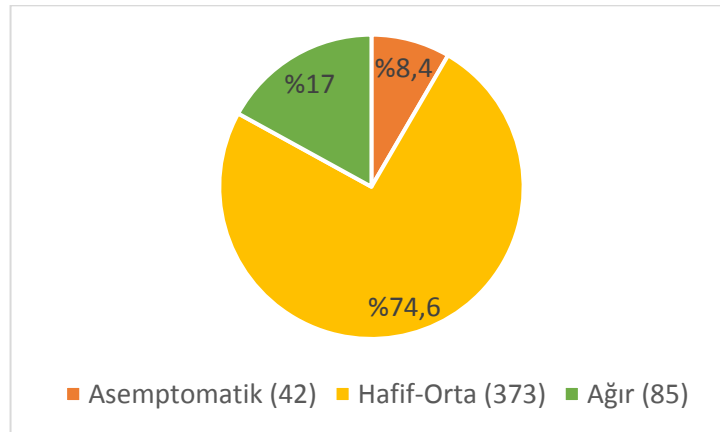
4.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma Mart 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde COVID-19 tanısıyla ayaktan ve servis yatışı sırasında YBÜ'ye nakledilen hastalar da dahil olmak üzere yatırılarak takip edilen, 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda hastalar 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. Hasta grupları, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi de göz önünde bulundurularak semptomu olmayan “asemptomatik” hasta grubu, iki taraflı pnömonisi olup oksijen saturasyonu %90 ve altında olan “ağır” hasta grubu ve bu iki grubun dışında kalan “hafif-orta” hasta grubu olarak belirlenmiştir.

4.2. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

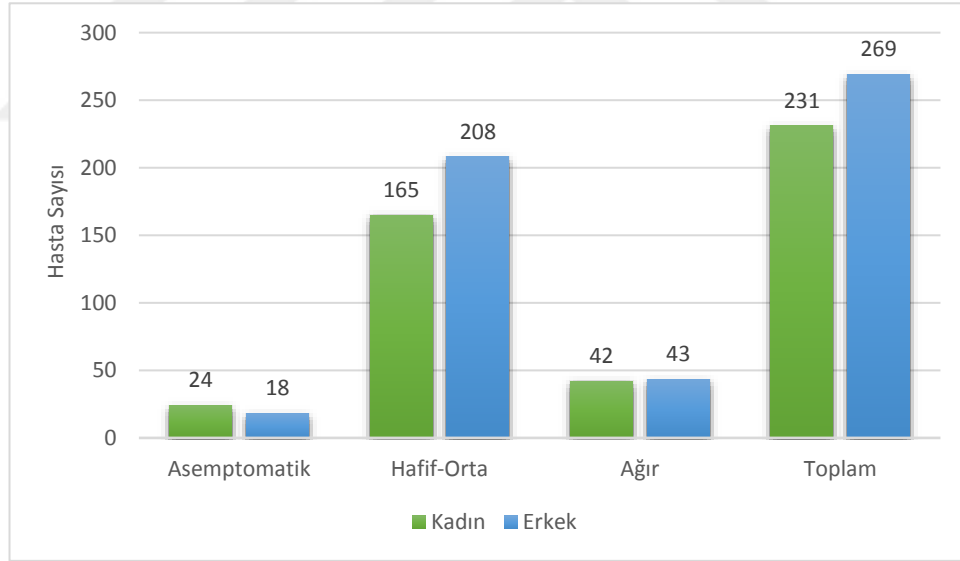
Çalışmamıza toplam 500 hasta dahil edilmiş olup bunların 42 (%8,4) tanesi asemptomatik, 373 (%74,6) tanesi hafif-orta ve 85 (%17) tanesi ağır hasta grubunda yer almaktadır (Şekil 9).



Şekil 9. Hasta Sayılarının Hastalık Şiddetine Göre Dağılımı

Hastalar takip durumuna göre değerlendirildiğinde ayaktan takip edilen hasta oranı %59,5 ile en yüksek oranda asemptomatik hasta grubunda yer alırken yatarak takip edilen hasta oranı ağır hasta grubunda %100 olarak bulundu. Hastalığın şiddeti arttıkça hastaların yatarak takip edilme durumunda artış görülmüş olup bu durum istatistiksel olarak da anlamlı kabul edildi ($p<0,001$).

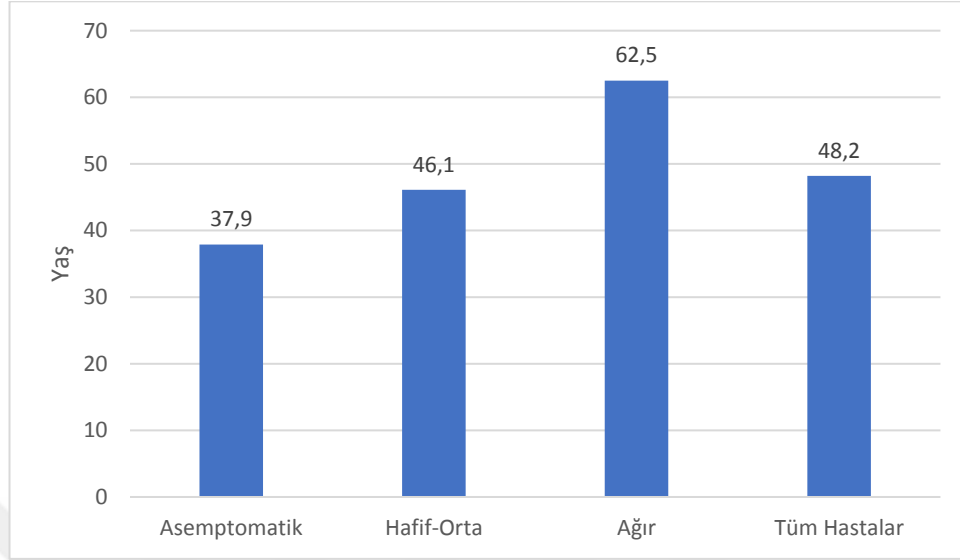
Çalışmaya dahil edilen toplam 500 hastanın 231 (%46,2)'i kadın, 269 (%53,8)'u erkek cinsiyette idi. 42 hastanın olduğu asemptomatik grupta ise kadın cinsiyet 24 (%57,1) kişi olup genel ortalama dan farklı şekilde daha yüksek oranda bulundu. Hafif-orta ve ağır hasta grubunda ise genel popülasyonla uyumlu şekilde erkek cinsiyet sırasıyla 208 (%55,8) ve 43 (%50,6) kişi olup kadın cinsiyetten daha fazladır (Şekil 10). Ancak hasta grupları karşılaştırıldığında hastalık derecesi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,228$).



Şekil 10. Hasta Gruplarında Cinsiyet Dağılımı

Hastaların yaşları incelendiğinde genel yaş ortalaması $48,2\pm18,3$ olarak bulundu. Asemptomatik grubun yaş ortalaması $37,9\pm12,9$, hafif-orta grubun yaş ortalaması $46,1\pm17,5$, ağır hasta grubunun yaş ortalaması $62,5\pm16,2$ idi ve aradaki

fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 11). Yaşın artmasıyla hastalık şiddeti arasında doğru orantı olduğu görüldü.

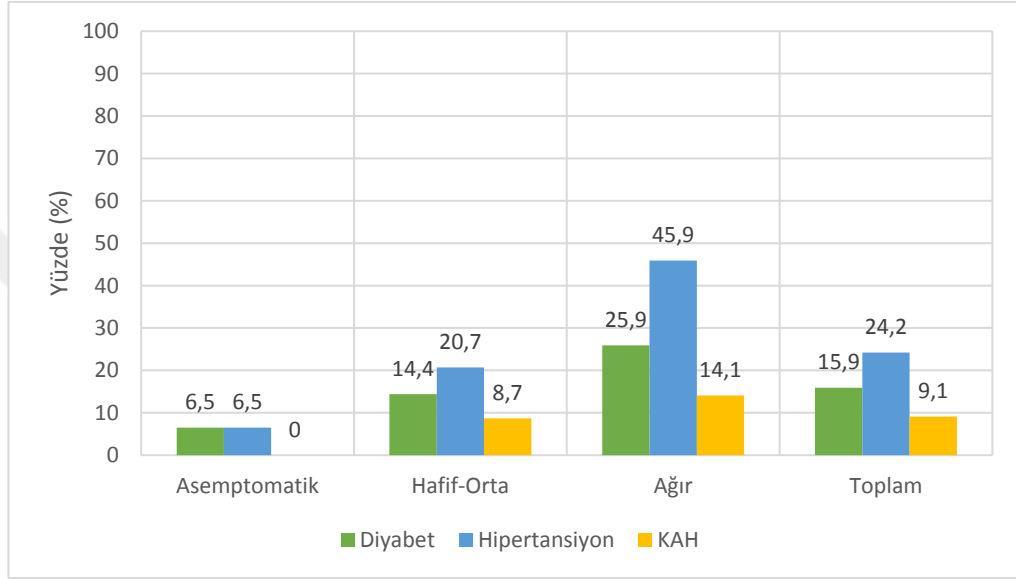


Şekil 11. Hasta Gruplarında Yaş Ortalaması

Çalışmamızda toplam 45 (%9) sağlık çalışanı vardı. Sağlık çalışanı olmakla azalan hastalık şiddeti yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,001$). Asemptomatik grupta 12 (%28,6) kişi, hafif-orta hasta grubunda 31 (%8,3) kişi, ağır hasta grubunda ise 2 (%2,4) kişi bulunmaktadır. Sıklık ve yüzde dağılımlarına göre asemptomatik hasta grubundaki sağlık çalışanlarının oranı, ağır hasta grubundaki sağlık çalışanlarının oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Hastaların eşlik eden ek hastalıkları incelendiğinde asemptomatik grupta ek hastalığı olan 9 (%29) kişi, hafif-orta grupta 168 (%45,7) kişi, ağır hasta grubunda ise 65 (%76,5) kişi bulunmaktaydı. Hastalarda eşlik eden ek hastalık olmasının hastalığın ağır geçirilme oranını anlamlı şekilde artırdığı görüldü ($p<0,001$). Ağır hastalığı olanlarda, altta yatan kronik hastalıklardan Hipertansiyon (HT) ve Diyabetes Mellitus (DM) varlığı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Şöyle ki, HT asemptomatik grupta 2 (%6,5) kişide, hafif-orta hasta grubunda 76 (%20,7) kişide, ağır hasta grubunda ise 39 (%45,9) kişide saptanmış olup, hastalığın ağır geçirilme oranını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı görüldü ($p<0,001$). Benzer şekilde, DM asemptomatik grupta 2 (%6,5) kişide, hafif-orta hasta grubunda 53 (%14,4) kişide, ağır hasta grubunda ise 22 (%25,9) kişide saptanmış olup,

hastalığın ağır geçirilme oranını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı görüldü ($p=0,011$). Asemptomatik grupta en sık görülen hastalıkların %6,5 oran ile DM ve HT, hafif-orta ve ağır hasta grubunda ise birinci sırada HT, ikinci sırada DM ve üçüncü sırada ise koroner arter hastalıkları (KAH) olduğu görüldü. Genel hasta popülasyonuna bakıldığında ise sıklık sırasına göre en sık ilk üç ek hastalık sıralaması hafif-orta ve ağır hasta grubuyla aynıydı (Şekil 12).



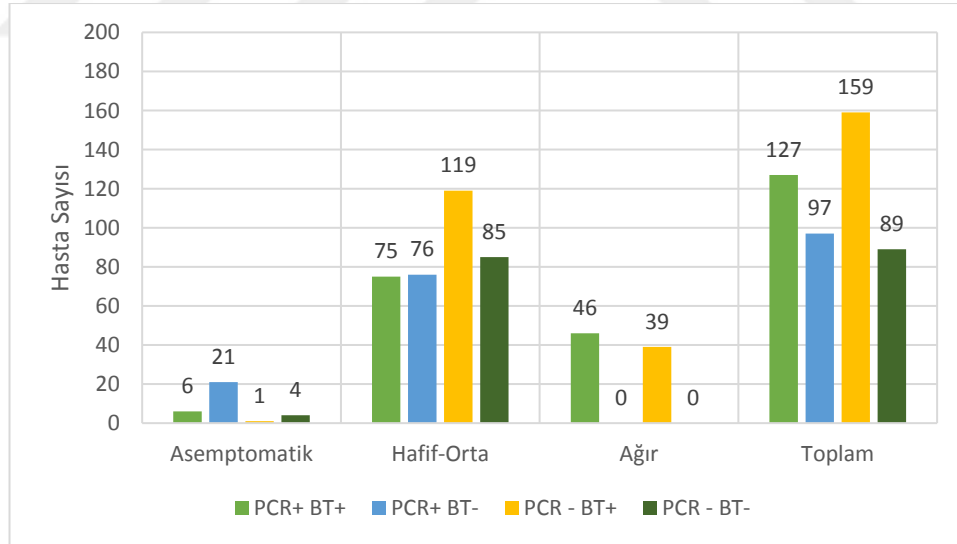
Şekil 12. Hasta Grupları Arasında En Sık Görülen Ek Hastalıklar

Çalışmamızda sigara kullanma oranı asemptomatik grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,009$).

Hastalar COVID-19 PCR pozitif olan grup ve COVID-19 PCR negatif olan ancak klinik ve görüntüleme bulguları ile COVID-19 olarak kabul edilen hasta grubu olarak iki şekilde değerlendirildi. Sıklık ve yüzde dağılımlarına göre asemptomatik hasta grubundaki COVID-19 PCR pozitif olanların oranı, ağır ve hafif-orta hasta grubundaki COVID-19 PCR pozitif olanların oranından anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Hastalar toraks BT ve COVID-19 PCR sonuçlarına göre de alt gruplara ayrıldı. Birinci grup hem COVID-19 PCR pozitif hem de toraks BT’de COVID-19 ile uyumlu bulgusu olan hasta grubu, ikinci grup COVID-19 PCR pozitif ancak toraks BT bulgusu olmayan hasta grubu, üçüncü grup COVID-19 PCR negatif ancak

toraks BT bulgusu olan hasta grubu, dördüncü grup ise COVID-19 PCR negatif aynı zamanda toraks BT bulgusu da olmayan hasta grubudur. Dördüncü grup klinik bulgular ya da laboratuvar sonuçları ile COVID-19 düşündüren hasta grubuydu. Bu gruplar arasındaki COVID-19 PCR ve toraks BT ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hem COVID-19 PCR'ı pozitif hem de toraks BT'de COVID-19 ile uyumlu bulguya sahip olma durumu en yüksek oranda 46 (%54,1) kişi ile ağır hasta grubunda saptanırken, COVID-19 PCR pozitif ancak toraks BT'de COVID-19 ile uyumlu bulgusu olmama durumu en yüksek oranda 21 (%65,6) kişi ile asemptomatik grupta saptandı. COVID-19 PCR'ı negatif saptanan ancak toraks BT'de COVID-19 ile uyumlu bulgusu olma durumu ise en yüksek oranda 39 (%45,9) kişi ile yine ağır hasta grubunda saptandı (Şekil 13). Çalışmamızda hastaların sınıflandırılmasında da bir kriter olarak kullanılan toraks BT'de COVID-19 ile uyumlu bulgu olması durumu, COVID-19 PCR'ın pozitif ya da negatif olmasından bağımsız olarak daha yüksek oranda ağır hasta grubunda görüldü. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında akciğer tutulumu olmasının hastalığın daha ağır geçirilmesi ile ilişkili olduğu saptandı.



Şekil 13. Hasta Grupları Arasında COVID-19 PCR Sonucu ve Toraks BT'ye Göre Dağılım

Çalışmamızda yer alan 500 hastanın demografik, epidemiyolojik özellikleri, ek hastalıkları ve COVID-19 PCR sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

	Aseptomatik (n= 42)		Hafif-Orta (n= 373)		Ağır (n= 85)		Toplam (n= 500)		P
Özellikler	n	%	n	%	n	%	n	%	
Takip şekli									
Ayaktan	25	59,5	79	21,2	-	-	104	20,8	<0,001
Yatarak	17	40,5	294	78,8	85	100	396	79,2	
Cinsiyet									
Kadın	24	57,1	165	44,2	42	49,4	231	46,2	0,228
Erkek	18	42,9	208	55,8	43	50,6	269	53,8	
Yaş (Yıl) Ort±SS Ortanca (Min-max)	37,9±12,9 37,5 (18-65)		46,1±17,5 46 (18-92)		62,5±16,2 62 (20-92)		48,2±18,3 48 (18-92)		<0,001¶
Yaş (Yıl)									
18-45	29	69	182	48,8	13	15,3	224	44,8	<0,001
46-65	13	31	137	36,7	33	38,8	183	36,6	
65 ve üzeri	-	-	54	14,5	39	45,9	93	18,6	
Sağlık Çalışanı (Doktor, Hemşire, Diğer)	12	28,6	31	8,3	2	2,4	45	9	<0,001
Eşlik Eden Herhangi Bir Kronik Hastalık*	9	29,0	168	45,7	65	76,5	242	50,0	<0,001
Diyabetes Mellitus	2	6,5	53	14,4	22	25,9	77	15,9	0,011
Hipertansiyon	2	6,5	76	20,7	39	45,9	117	24,2	<0,001
Kalp Yetmezliği	-	-	10	2,7	6	7,1	16	3,3	-
Koroner Arter Hastalığı	-	-	32	8,7	12	14,1	44	9,1	0,056
Astım	-	-	26	7,1	6	7,1	32	6,6	0,310
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	-	-	19	5,2	8	9,4	27	5,6	-
Kronik Böbrek Yetmezliği	-	-	7	1,9	2	2,4	9	1,9	-
Diyaliz	-	-	4	1,1	1	1,2	5	1,0	-
Kronik Karaciğer Hastalığı	-	-	2	0,5	-	-	2	0,4	-
Malignite	-	-	10	2,7	4	4,7	14	2,9	-
İmmünsüpresyon	-	-	2	0,5	2	2,4	2	0,8	-
Serebrovasküler Olay	1	3,2	8	2,2	4	4,7	13	2,7	-
Demans	-	-	-	-	1	1,2	1	0,2	-
Ailevi Akdeniz Ateşi	-	-	4	1,1	-	-	4	0,8	-
Alzheimer	-	-	3	0,8	3	3,5	6	1,2	-
Ankilozan Spondilit	1	3,2	1	0,3	-	-	2	0,4	-
Sigara**	7	33,3	83	30,9	7	11,7	97	27,7	0,009
Mikrobiyolojik Tanı (PCR Pozitif)	34	81,0	166	44,5	46	54,1	246	49,2	<0,001
Klinik Tanı (PCR Negatif)	8	19,0	207	55,5	39	45,9	254	50,8	
Görüntüleme ve BT'ye Göre Sınıflandırma***									
PCR+ BT+	6	18,8	75	21,1	46	54,1	127	26,9	<0,001
PCR+ BT-	21	65,6	76	21,4	-	-	97	20,6	
PCR - BT+	1	3,1	119	33,5	39	45,9	159	33,7	
PCR - BT-	4	12,5	85	23,9	-	-	89	18,9	

* Aseptomatik n= 31, Hafif-Orta n= 368, Ağır n= 85

** Aseptomatik n= 21, Hafif-Orta n= 269, Ağır n= 60

*** Aseptomatik n= 32, Hafif-Orta n= 355, Ağır n= 85

¶ Anova Testi

4.3. OLASI/KESİN COVID-19 VAKA İLE TEMAS ÖYKÜSÜ OLDUĞUNU BELİRTEN VE YURTDIŞI ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Olası/Kesin COVID-19 vaka ile temas öyküsü olduğunu belirten toplam hasta sayısı 187 kişidir (%38,5). Bu hasta grubu içerisindeki en yüksek sayı 100 (%53,5) kişi ile aile içinde teması olduğunu belirten hasta grubudur. Hastalardan 32 (%6,6) kişinin ise yurtdışında bulunma ya da yurtdışından gelen birisiyle temas etme öyküsü vardı.

Olası/Kesin COVID-19 vaka ile temas öyküsü olduğunu belirten veya yurtdışı öyküsü olan hastaların sayıları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Olası/Kesin COVID-19 Vaka ile Temas Öyküsü Olduğunu Belirten ve Yurtdışı Öyküsü Olan Hastalar

	n	%
Olası/Kesin COVID-19 Vaka İle Temas Öyküsü Olduğunu Belirten Hasta Sayısı (n=485)	187	38,5
Aile İçi Teması Olan*	100	53,5
Hastane İçi Temas Olan*	36	19,3
Toplumla Teması Olan*	51	27,3
Yurtdışı Öyküsü Olan Hasta Sayısı (n=484)	32	6,6
Yurt Dışında Bulunma**	11	34,4
Yurt Dışından Gelenle Temas**	21	65,6

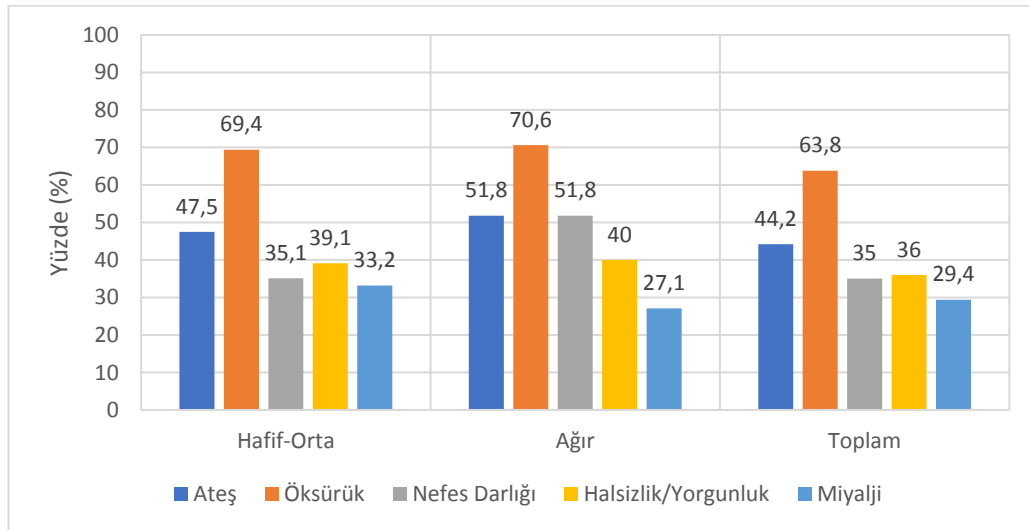
*n=187

**n=32

4.4. SEMPTOMATİK HASTALARIN HASTANEYE İLK BAŞVURU SIRASINDAKİ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda semptomu olan hastalardan hafif-orta hasta grubunun hastaneye başvuru sırasındaki semptom süresi ortalama $4,3 \pm 3,2$ gün olup ortanca değeri ise 3 (1-15) gün idi. Ağır hastalarda ise bu süre ortalama $5,0 \pm 3,5$ olup ortanca değeri 4 (1-15) gün olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında ise ağır hasta grubunun, semptom başladıktan sonra hastaneye başvurma süresinin hafif-orta hasta grubuna göre yaklaşık 1 gün daha geç olduğu saptandı. Çalışmamızda COVID-19 semptomu gösteren tüm hastalar incelendiğinde ise semptom başladıktan sonra ortalama hastaneye başvurma süresinin $4,4 \pm 3,3$ gün ve ortanca değerin ise 3 (1-15) gün olduğu görüldü.

Hastalar arasında en sık görülen semptom öksürük (%63,8), sonrasında ise sırasıyla ateş (%44,2), halsizlik/yorgunluk (%36), nefes darlığı (%35) ve miyalji (%29,4) olmuştur. Çalışmamızda, semptomlar arasında balgam ve nefes darlığı varlığı, ağır hasta grubu için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$, $p=0,004$). Ağır hasta grubunda, 17 (%20) kişide balgam ve 44 (%51,8) kişide nefes darlığı görüldü. Hafif-orta hasta grubunda en sık görülen ilk 5 semptom genel hasta popülasyonu ile benzerken, ağır hasta grubunda ateş ve nefes darlığı öksürükten sonra aynı oranla en sık görülen ikinci semptom olmuştur (Şekil 14).



Şekil 14. Hasta grupları arasında en sık görülen semptomlar

Gastrointestinal semptomlardan bulantı ve kusma, ağır hasta grubu için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,048, p=0,018**). Bulantı; ağır hasta grubunda 16 kişide, kusma ise 12 kişide görülmüş olup, oranları sırasıyla %18,8 ve %14,1 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda yer alan semptomatik hastaların klinik özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Semptomatik Hastaların Hastaneye İlk Başvuru Sırasındaki Klinik Özellikleri

	Hafif-Orta (n= 373)		Ağır (n= 85)		Toplam (n= 500)		P
	n	%	n	%	n	%	
Başvuru Anında Semptom Süresi*							
Ort±SS	4,3±3,2		5,0±3,5		4,4±3,3		0,075‡
Ortanca (Min-max)	3 (1-15)		4 (1-15)		3 (1-15)		
Semptomlar							
Ateş	177	47,5	44	51,8	221	44,2	0,473
Öksürük	259	69,4	60	70,6	319	63,8	0,835
Balgam	40	10,7	17	20,0	57	11,4	0,019
Nefes Darlığı	131	35,1	44	51,8	175	35,0	0,004
Baş Ağrısı	71	19,0	19	22,4	90	18,0	0,487
Boğaz Ağrısı	98	26,3	18	21,2	116	23,2	0,329
Göğüs Ağrısı	17	4,6	4	4,7	21	4,2	0,953
Karın Ağrısı	24	6,4	4	4,7	28	5,6	0,548
Miyalji	124	33,2	23	27,1	147	29,4	0,270
Halsizlik/Yorgunluk	146	39,1	34	40,0	180	36,0	0,884
Bulantı	41	11,0	16	18,8	57	11,4	0,048
Kusma	24	6,4	12	14,1	36	7,2	0,018
İshal	46	12,3	8	9,4	54	10,8	0,451
Tat Kaybı	36	9,7	5	5,9	41	8,2	0,272
Anosmi	34	9,1	5	5,9	39	7,8	0,335
Burun Akıntısı	20	5,4	7	8,2	27	5,4	0,310
Burun Tıkanıklığı	3	0,8	3	3,5	6	1,2	0,081†
Gözde Kızarıklık	4	1,1	2	2,4	6	1,2	0,309†
Postnazal Akıntı	1	0,3	-	-	1	0,2	1,000†
Denge Bozukluğu	6	1,6	-	-	6	1,2	0,599†
Diğer Semptomlar	27	7,2	7	8,2	34	6,8	0,752

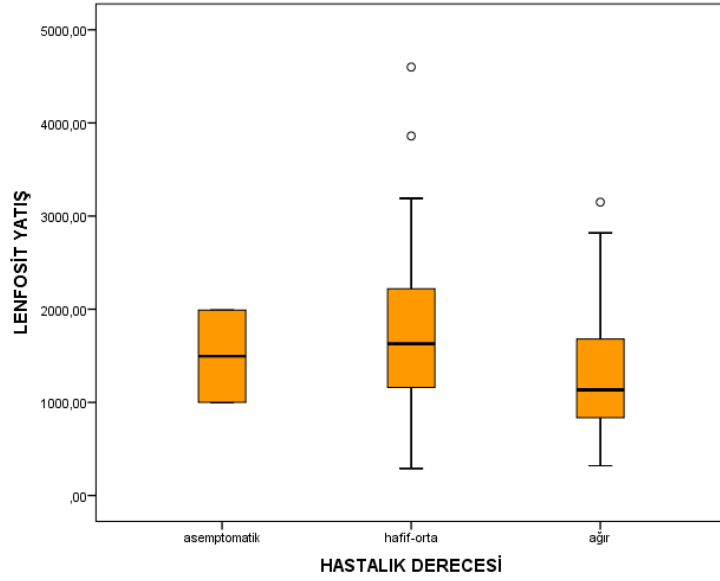
* Hafif-Orta n= 339, Ağır=73

‡ Kruskall Wallis Testi, † Fisher Testi

4.5. HASTANEYE İLK BAŞVURU SIRASINDA YAPILAN LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda genel hasta popülasyonuna bakıldığında hastaların WBC değeri ortalaması $7,6 \pm 3,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve ortanca değeri $6,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($0,3-29,2 \times 10^3/\mu\text{l}$) ile normal referans değer ($3,57 \times 10^3/\mu\text{l}-11,01 \times 10^3/\mu\text{l}$) aralıklarında bulundu ve hasta grupları arasında WBC değeri göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,206$). Ancak, gruplar arasında nötrofil sayısındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**$p=0,006$**). Hastalık derecesi ağırlaştıkça nötrofil sayısında artış olduğu görüldü.

Lenfosit sayısının asemptomatik grupta ortalama değeri $1,9 \pm 0,7 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortanca değeri ise $1,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($1-4 \times 10^3/\mu\text{l}$), hafif-orta hasta grubunda ortalama değeri $1,6 \pm 0,8 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortanca değeri $1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($0,1-4,9 \times 10^3/\mu\text{l}$), ağır hasta grubunda ise ortalama değeri $1,2 \pm 0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortanca değeri ise $1,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($0,3-3,1 \times 10^3/\mu\text{l}$) bulundu (Şekil 15). Hastalık şiddeti ilerledikçe lenfosit sayısındaki azalmanın, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği bulundu (**$p<0,001$**). Lenfosit yüzdesi de hastalık şiddeti arttıkça düşen lenfosit sayısına benzer şekilde, hastalık şiddeti arttıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş göstermekteydi (**$p<0,001$**). Ağır hastaların lenfosit yüzdesi ortalama $17,8 \pm 9,5$, ortanca değeri 17 ($4,1-47$) olarak bulunurken, asemptomatik hasta grubunda bu değer ortalama $30,6 \pm 9,8$, ortanca değeri 31,5 ($9,9-49$), hafif-orta hasta grubunda ise ortalama $24,4 \pm 11,7$, ortanca değeri ise 23,7 ($1,6-80$) idi.

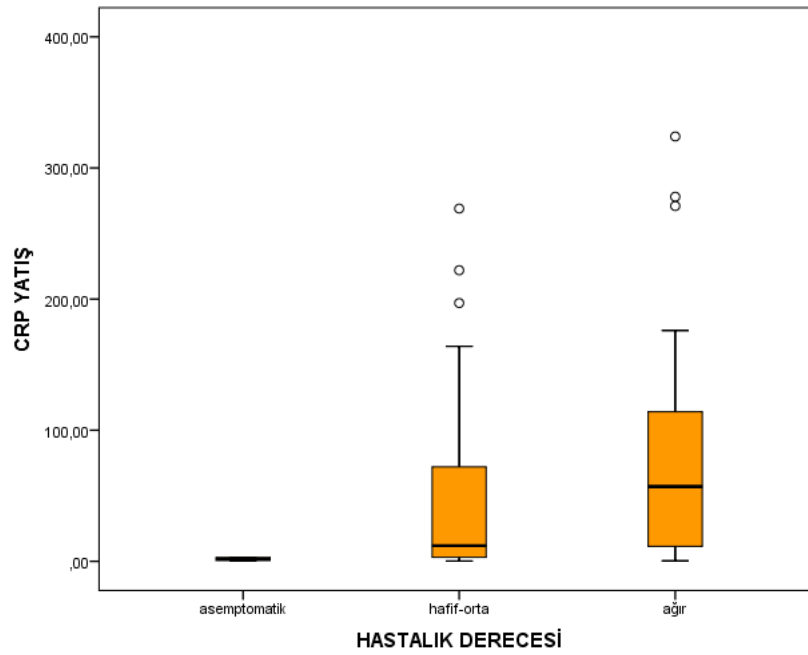


Şekil 15. Hasta Grupları Arasında Hastaneye Yatış Sırasındaki Lenfosit Değerleri

Hasta grupları arasında platelet değeri, kreatin değeri ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. AST değeri ise hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,001**). Asemptomatik hasta grubunda ortalama değer $22 \pm 25,2$ U/L, ortanca değer ise 18 U/L (8-153 U/L), hafif-orta hasta grubunda ortalama değer $25,1 \pm 27$ U/L, ortanca değer ise 19 U/L (7-366 U/L) iken, ağır hasta grubunda her iki gruba göre daha yüksek değerde olup ortalaması $27,4 \pm 14,5$ U/L, ortanca değeri ise 22,5 U/L (10-91 U/L) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olan diğer parametre ise LDH idi (**p<0,001**). Asemptomatik hasta grubunda ortalama değer $171,6 \pm 37,2$ U/L, ortanca değer ise 162,5 U/L (100-246 U/L), hafif-orta hasta grubunda ortalama değer $207,1 \pm 67,3$ U/L, ortanca değer ise 191 U/L (110-620 U/L) iken, ağır hasta grubunda her iki gruba göre daha yüksek değerde olup ortalaması $253,5 \pm 90,8$ U/L, ortanca değeri ise 240 U/L (128-548 U/L) olarak bulundu. AST ve LDH'ın ilk başvurudaki değerlerinin, hastalık şiddeti ağır seyredecek hastalarda hafif seyredecek hastalara göre daha yüksek değerde olduğu görüldü.

Hastalarda bakılan CK, CK-MB ve Troponin-I değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak ağır hasta grubunda sırasıyla ortalama değerleri $165,9 \pm 237,9$ U/L, $19,4 \pm 20,8$ U/L ve $0,12 \pm 0,10$ ng/mL idi ve bu değerlerin asemptomatik ve hafif-orta hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Hasta grupları arasında akut faz reaktanlarından CRP değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hastalık şiddeti arttıkça CRP değerinin yükseldiği görüldü. Ağır hasta grubunda CRP değeri ortalaması $100,2\pm112,2$ mg/dL, ortanca değeri ise 60 mg/dL (0,4-571 mg/dL) bulundu. Bu değer, asemptomatik ve hafif-orta hasta grubundan anlamlı şekilde daha yüksekti (Şekil 16). İlk başvuruda bakılan yüksek CRP değerinin hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olduğu saptandı.

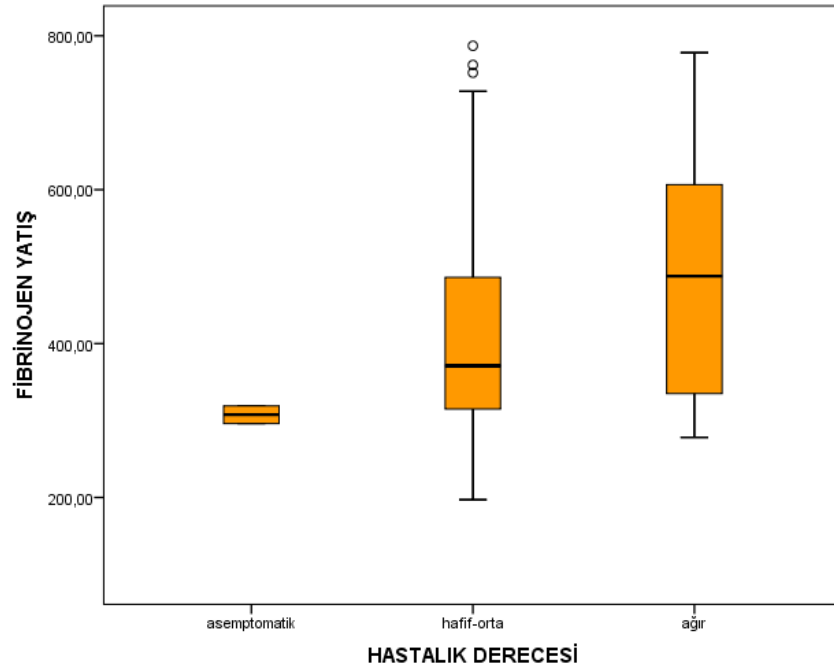


Şekil 16. Hasta Grupları Arasında Hastaneye Yatış Sırasındaki CRP Değerleri

Diğer bir akut faz reaktanı olan prokalsitonin değerinin ise asemptomatik grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Asemptomatik grupta prokalsitonin değerinin ortalaması $0,03\pm0,02$ µg/L, ortanca değeri ise 0,04 µg/L (0,02-0,10 µg/L) saptanmış olup hafif-orta ve ağır hasta grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu. Çalışmamızda yer alan hasta gruplarında bakılan ferritin değerinin ise yine her üç hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,004$). Ağır hasta grubunda asemptomatik ve hafif-orta hasta grubuna göre daha yüksekti. Ağır hasta grubunda ortalama ferritin değeri $357,6\pm438,4$ ug/L, ortanca değeri ise 229 ug/L (18-2172 ug/L) iken asemptomatik hasta grubunda sırasıyla $155,5\pm148,9$ ug/L ve 125 ug/L (40-478 ug/L), hafif-orta

grubunda ise sırasıyla $206,2 \pm 273,8$ ug/L ve 108 ug/L ($8-1702$ ug/L) idi. Hastalık şiddeti arttıkça ferritin değerinin de doğru orantılı olarak artış gösterdiği görüldü.

Çalışmamızda koagülasyon parametrelerinden PT ve INR değerleri hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Fibrinojen ise ağır hasta grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde belirgin yüksek bulundu ($p < 0,001$). Hastalık şiddeti arttıkça fibrinojenin de artış gösterdiği görüldü. Ağır hasta grubunda diğer iki gruptan daha yüksek olarak ortalama değeri $466,7 \pm 144,7$ mg/dL, ortanca değeri ise 430 mg/dL ($278-848$ mg/dL) olarak bulundu (Şekil 17).



Şekil 17. Hasta Grupları Arasında Hastaneye Yatış Sırasındaki Fibrinojen Değerleri

PRO-BNP de ağır hasta grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde belirgin yüksek bulundu ($p < 0,001$). Hastalık şiddeti arttıkça PRO-BNP değeri artış göstermiş olup ağır hasta grubunda ortalama değeri $861,5 \pm 3343$ ng/L, ortanca değeri ise $123,5$ ng/L ($0,06-27453$ ng/L) olarak bulundu. Fibrinojen ve PRO-BNP gibi D-Dimer de ağır hasta grubunda diğer iki hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak artmaktadır ($p = 0,001$).

Hastalarda hastaneye ilk başvuruda arteriyel ya da venöz kan gazından bakılan PH ve laktat değerlerinin ise hastalığın şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,067$, $p=0,729$).

Çalışmamızda yer alan 500 hastanın hastaneye ilk başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaneye İlk Başvuru Sırasındaki Laboratuvar Bulguları

	Aseptomatik (n= 42)	Hafif-Orta (n= 373)	Ağır (n= 85)	Toplam (n= 500)	P
Hemogram					
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)					
Ort $\pm$ SS	6,4 $\pm$ 1,9	7,6 $\pm$ 3,5	7,7 $\pm$ 4,3	7,6 $\pm$ 3,5	0,206‡
Ortanca (Min-max)	6 (3,5-10,8)	7 (0,3-24,8)	7,2 (2,9-29,2)	6,8 (0,3-29,2)	
NEU Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)					
Ort $\pm$ SS	3,8 $\pm$ 1,7	5,1 $\pm$ 3,1	5,8$\pm$3,9	5,2 $\pm$ 3,2	0,006‡
Ortanca (Min-max)	3,5 (1,6-8,6)	4,2 (0,2-23)	5,1 (1,5-26,5)	4,2 (0,2-26,5)	
LYM Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)					
Ort $\pm$ SS	1,9 $\pm$ 0,7	1,6 $\pm$ 0,8	1,2$\pm$0,6	1,6 $\pm$ 0,7	<0,001¶
Ortanca (Min-max)	1,7 (1-4)	1,5 (0,1-4,9)	1,1 (0,3-3,1)	1,5 (0,1-4,9)	
LYM %					
Ort $\pm$ SS	30,6 $\pm$ 9,8	24,4 $\pm$ 11,7	17,8$\pm$9,5	23,7 $\pm$ 11,6	<0,001¶
Ortanca (Min-max)	31,5 (9,9-49)	23,7 (1,6-80)	17 (4,1-47)	22 (1,6-80)	
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)					
Ort $\pm$ SS	234,7 $\pm$ 59,7	236,4 $\pm$ 72,8	228,9 $\pm$ 86,7	235 $\pm$ 74,5	0,192‡
Ortanca (Min-max)	225,5 (127-371)	227,5 (39-573)	209 (95-520)	223 (39-573)	
Biyokimya					
KR (mg/dL)					
Ort $\pm$ SS	0,7 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,7	1 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,7	0,119¶
Ortanca (Min-max)	0,7 (0,4-1,8)	0,8 (0,3-9,3)	0,8 (0,4-8)	0,8 (0,3-9,3)	
AST (U/L)					
Ort $\pm$ SS	22 $\pm$ 25,2	25,1 $\pm$ 27	27,4$\pm$14,5	25,3 $\pm$ 25,1	0,001‡
Ortanca (Min-max)	18 (8-153)	19 (7-366)	22,5 (10-91)	20 (7-366)	
ALT (U/L)					
Ort $\pm$ SS	28,4 $\pm$ 52,7	27,4 $\pm$ 36,9	22,4 $\pm$ 13,3	26,5 $\pm$ 35	0,731‡
Ortanca (Min-max)	19 (9-300)	19 (4-521)	19 (5-63)	19 (4-521)	
LDH (U/L)					
Ort $\pm$ SS	171,6 $\pm$ 37,2	207,1 $\pm$ 67,3	253,5$\pm$90,8	214,2 $\pm$ 74,1	<0,001‡
Ortanca (Min-max)	162,5 (100-246)	191 (110-620)	240 (128-548)	196 (100-620)	
Kardiyak Belirteçler					
CK (U/L)					
Ort $\pm$ SS	99,3 $\pm$ 52,8	149 $\pm$ 282	165,9 $\pm$ 237,9	149,2 $\pm$ 265,9	0,756‡
Ortanca (Min-max)	88 (36-228)	86 (8-2966)	99,5 (16-1450)	90,5 (8-2966)	
CK-MB (U/L)					
Ort $\pm$ SS	16,9 $\pm$ 3,3	19,2 $\pm$ 19,1	19,4 $\pm$ 20,8	19,1 $\pm$ 18,9	0,629‡

Ortanca (Min-max)	17 (12-24)	16 (5-262)	16 (2-182)	16 (2-262)	
TROPONIN-I (ng/mL)					
Ort±SS	-	0,10±0,01	0,12±0,10	0,11±0,06	0,259‡
Ortanca (Min-max)		0,10 (0,1-0,24)	0,10 (0,10-0,73)	0,10 (0,10-0,73)	
Akut Faz Reaktanları					
CRP (mg/dL)					
Ort±SS	2,8±2,2	47,8±71,7	100,2±112,2	57,7±84,6	<0,001‡
Ortanca (Min-max)	2,2 (0,6-7,9)	17 (0,1-405)	60 (0,4-571)	21 (0,1-571)	
Prokalsitonin (µg/L)					
Ort±SS	0,03±0,02	0,50±3,64	0,41±0,97	0,46±3,14	<0,001‡
Ortanca (Min-max)	0,04 (0,02-0,10)	0,06 (0,02-47)	0,13 (0,02-5,97)	0,06 (0,02-47)	
Ferritin (ug/L)					
Ort±SS	155,5±148,9	206,2±273,8	357,6±438,4	240,8±323,6	0,004‡
Ortanca (Min-max)	125 (40-478)	108 (8-1702)	229 (18-2172)	125,5 (8-2172)	
Koagülasyon					
Fibrinojen (mg/dL)					
Ort±SS	302,7±45,7	401,2±134,6	466,7±144,7	408,4±138	<0,001‡
Ortanca (Min-max)	310 (208-378)	371 (131-816)	430 (278-848)	371,5 (131-848)	
PRO-BNP (ng/L)					
Ort±SS	37,5±66,7	785,1±3918	861,5±3343	751,4±3676	<0,001‡
Ortanca (Min-max)	21 (5-334)	36,5 (5-35000)	123,5 (0,06-27453)	43 (0,06-35000)	
D-Dimer (µg/L)					
Ort±SS	0,33±0,27	0,64±1,19	0,76±1,13	0,65±1,14	0,001‡
Ortanca (Min-max)	0,20 (0,20-1,27)	0,26 (0,20-8,33)	0,47 (0,20-8,57)	0,28 (0,20-8,57)	
PT (sn)					
Ort±SS	9,3±0,6	10,3±6,8	9,6±1,1	10,1±5,9	0,531‡
Ortanca (Min-max)	9,2 (8,3-11)	9,4 (7,9-88)	9,3 (8-13,7)	9,4 (7,9-88)	
INR					
Ort±SS	1,04±0,06	1,11±0,44	1,07±0,12	1,10±0,38	0,510‡
Ortanca (Min-max)	1,03 (0,94-1,20)	1,05 (0,90-6,09)	1,04 (0,90-1,47)	1,05 (0,90-6,09)	
Kan Gazi					
PH					
Ort±SS	7,38±0,03	7,38±0,05	7,39±0,07	7,38±0,05	0,067‡
Ortanca (Min-max)	7,38 (7,31-7,43)	7,39 (7,16-7,51)	7,41 (7,11-7,53)	7,39 (7,11-7,53)	
Laktat (mmol/L)					
Ort±SS	1,91±0,65	2±1,09	1,86±0,85	1,96±1,02	0,729‡
Ortanca (Min-max)	1,95 (1-2,80)	1,70 (0,70-7,70)	1,70 (0,70-4,40)	1,70 (0,70-7,70)	

‡ Kruskall Wallis Testi, ¶ Anova Testi

WBC: White Blood Cells, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **PLT:** Platelet, **KR:** Kreatin, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **CK:** Kreatin Kinaz, **CK-MB:** Kreatin Kinaz-Miyokardial Band, **CRP:** C-Reaktif Protein, **PRO-BNP:** Pro-B Tipi Natriüretik Peptit, **PT:** Protrombin Zamanı, **INR:** International Normalized Ratio

4.6. HASTANEYE İLK BAŞVURU SIRASINDA YAPILAN GÖRÜNTÜLEME TETKİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaneye COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalardan 474 (%94,8) kişiye akciğere ait görüntüleme tetkiki yapıldı. 474 kişiden 433 (%86,6) tanesine toraks BT, 41 (%8,2) kişiye ise akciğer grafisi çekildi. Ağır hasta grubundaki tüm hastalardan, hafif-orta hasta grubunda 357 (%95,7) hastadan, asemptomatik grupta ise 32 (%76,2) hastadan görüntüleme tetkiki istendiği görüldü. Akciğere ait herhangi bir görüntüleme tetkiki istenme durumunun hastalık tablosu ağırlaştıkça artış gösterdiği görüldü. Toraks BT istenme durumunun da hastalık tablosu ağırlaştıkça arttığı görüldü ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,001$). Çalışmamızda ağır hasta sınıflandırılmasında kriter olarak BT bulgusu olması da göz önünde bulundurulduğunda ağır hasta grubunda BT istenen hasta sayısı 85 (%100), hafif-orta hasta grubunda 322 (%86,3), asemptomatik hasta grubunda ise 26 (%61,9) olarak bulundu. İlk başvuruda akciğer grafisi ise asemptomatik hasta grubunda 6 (%14,3) kişide, hafif-orta hasta grubunda 35 kişide (%9,4) istendi. Ağır hasta grubunda ilk başvuruda hiçbir hastada akciğer grafisi istenmedi. Akciğer grafisi istenen hastalarda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Çalışmamızda görüntüleme tetkiki ile pnömoni saptanan hastaların tümünde bulgular toraks BT ile saptandı.

Asemptomatik grupta 7 (%21,9), hafif-orta hasta grubunda 194 (%54,3), ağır hasta grubunda ise 85 (%100) kişide pnömoni saptandı. Genel hasta popülasyonuna bakıldığında ise 286 (%60,3) kişide pnömoni mevcuttu. Pnömoni olan hastalarda hastalığın daha ağır geçirildiği görüldü ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Asemptomatik grupta tek taraflı toraks BT bulgusu 4 (%15,4) kişide, hafif-orta hasta grubunda ise 90 (%28) kişide saptandı. Çalışmamızda ağır hasta grubu kriterlerinde “iki taraflı buzlu cam varlığı olması” nedeniyle bu grupta tek taraflı pnömoni bulgusu yoktu. Asemptomatik grupta tek taraflı BT bulgusu oranının hafif-orta gruba göre daha az olması hastalık şiddeti ile ters orantılı olması nedeniyle istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmamızda ağır hasta grubu kriterlerinde “iki taraflı buzlu cam varlığı” olması nedeniyle ağır hasta grubundaki tüm hastalarda “iki taraflı buzlu cam bulgusu” mevcuttu. Genel hasta popülasyonunda ise 191 (%44) kişide iki taraflı toraks BT bulgusu saptandı. Hafif-orta hasta grubunda ise 104 (%32,3) kişide toraks BT bulgusu iki taraflı idi. İki taraflı toraks BT bulgusu olan hastalarda hastalık şiddetinin daha ağır olduğu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Buzlu cam ve konsolidasyon görülme oranı, hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak artmış olup ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,001$). Genel hasta grubunda 268 (%61,9) hastanın toraks BT’inde buzlu cam bulgusuna rastlandı. Her grupta bazı hastalarda konsolidasyon ve buzlu cam bulgusu birlikte görülmüştür.

Asemptomatik hasta grubunda toraks BT bulgusu olarak iki taraflı bulguya (%11,5) göre daha fazla oranda tek taraflı bulgu (%15,4) saptanmış olup konsolidasyona (%3,8) göre buzlu cam (%26,9) görülme durumu daha yüksek bulunmuştur.

Hafif-orta hasta grubunda toraks BT bulgusu olarak tek taraflı bulguya (%28) göre daha fazla oranda iki taraflı bulgu (%32,3) saptanmış olup konsolidasyona (%19,3) göre buzlu cam (%54,7) görülme durumu daha yüksek bulunmuştur.

Ağır hasta grubunda ise tüm hastalarda toraks BT bulgusu, hasta gruplama kriteri nedeniyle iki taraflı ve buzlu cam olup 38 (%44,7) hastada buzlu cama ek olarak konsolidasyon bulgusu da saptanmıştır.

Hastaların hastaneye ilk başvuru sırasında yapılan görüntüleme tetkiki özellikleri ve toraks BT çekilen hastaların toraks BT bulguları tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaneye İlk Başvuru Sırasında Toraks BT Çekilen Hastalarda BT Bulguları

	Aseptomatik (n= 42)		Hafif-Orta (n= 373)		Ağır (n= 85)		Toplam (n= 500)		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Görüntüleme Yapılma Durumu	32	76,2	357	95,7	85	100	474	94,8	-
Pnömoni Varlığı*	7	21,9	194	54,3	85	100,0	286	60,3	<0,001
Toraks BT Çekilme Durumu	26	61,9	322	86,3	85	100,0	433	86,6	<0,001
Saptanan Toraks BT Bulgusu**									
Tek Taraflı	4	15,4	90	28,0	-	-	94	21,7	<0,001
İki Taraflı	3	11,5	104	32,3	85	100,0	191	44,0	<0,001
Buzlu Cam	7	26,9	176	54,7	85	100,0	268	61,9	<0,001
Konsolidasyon	1	3,8	62	19,3	38	44,7	101	23,3	<0,001

*Aseptomatik n=32, Hafif-Orta n=357, Ağır n=85

** Aseptomatik n=26, Hafif-Orta n=322, Ağır n=85

4.7. YATAN HASTALARDA GELİŞEN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ İHTİYACININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda ayakta ve yatarak takip edilen toplam 500 hastanın 27 (%5,4)'sinde servis takibi sırasında YBÜ ihtiyacı gelişti ve bu hastaların tümü ağır hasta grubunda yer almaktaydı. Ağır hasta grubu içinde değerlendirildiğinde, toplamda 85 kişi olan hasta grubunun %31,8'inde YBÜ ihtiyacı geliştiği görüldü. YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunda, YBÜ ihtiyacı gelişmesine kadar geçen ortalama süre $3,7 \pm 2,7$ gün olup ortanca değeri 3 (1-12) gün olarak bulundu.

Yatan hastalarda gelişen YBÜ ihtiyacı oranları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Yatan Hastalarda Gelişen Yoğun Bakım Ünitesi İhtiyacı

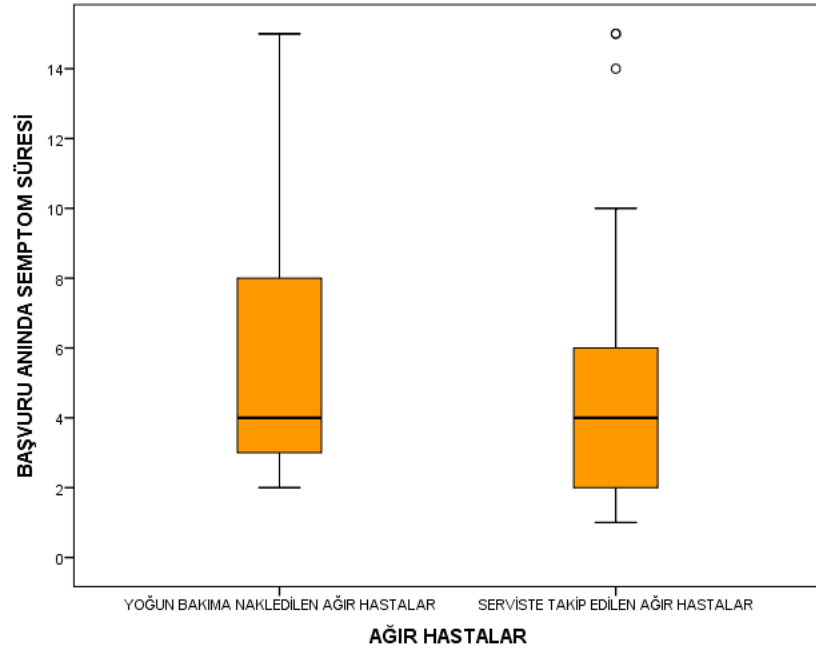
	Aseptomatik (n= 42)		Hafif-Orta (n= 373)		Ağır (n= 85)		Toplam (n= 500)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yoğun Bakım Ünitesi İhtiyacı Olan Hasta	-	-	-	-	27	31,8	27	5,4
Yoğun Bakım Ünitesi'ne Gidiş (Gün)								
Ort±SS					3,7±2,7		3,7±2,7	
Ortanca (Min-max)					3 (1-12)		3 (1-12)	

4.8. SERVİSTE YATMAKTA İKEN YBÜ İHTİYACI GELİŞEN HASTALARLA HASTANE YATIŞI SÜRESİNCE SERVİSTE TAKİP EDİLEN AĞIR HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda YBÜ ihtiyacı olan 27 hastanın tamamı ağır hasta grubunda yer almaktaydı. Ağır hasta grubundaki 85 kişiden tüm hastane yatışı boyunca YBÜ ihtiyacı olmayan ise 58 hasta idi.

YBÜ ihtiyacı olan 27 hastada cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,759$). Bakılan iki hasta grubu arasındaki yaş ortalaması da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber YBÜ'ye nakledilen hastaların yaş ortalaması $64,1\pm17,2$, ortanca değeri ise 68 (22-90); YBÜ ihtiyacı olmayan hasta grubunun yaş ortalaması $61,8\pm15,8$, ortanca değeri ise 62 (20-92) olarak saptandı ($p=0,524$). Bu değerlere bakıldığında YBÜ ihtiyacı olan hastalarda yaşın daha ileri olduğu görüldü. Her iki grupta da 65 yaş üzeri hasta sayısının oranı diğer yaş gruplarına göre daha fazladır. Özellikle YBÜ ihtiyacı olan grupta 65 yaş üzeri olan hastaların sayısı 14, oranı ise YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunun %51,9'udur. Buradan YBÜ ihtiyacı olan hastalarda ileri yaşın önemli bir faktör olduğu anlaşılmaktadır.

Hastalar kronik hastalık sayısına göre sınıflandırıldığında ise YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunda 14 (%51,9) kişinin 2 ve üzeri kronik hastalığa sahip olduğu görüldü. Ancak tüm hastalık grupları incelendiğinde bu hastalık sayısı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,385$). Hastaların semptomlar başladıktan sonra hastaneye başvurma süresi karşılaştırıldığında ise yine YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunda hastaneye başvuru süresi ortalama $5,6\pm3,4$ gün, YBÜ ihtiyacı olmayan hasta grubunda ise bu ortalama $4,7\pm3,6$ gün olup daha kısa olduğu görüldü. Ancak ortanca değerleri sırasıyla 4 (2-15) gün ve 4 (1-15) gün olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,157$) (Şekil 18).



Şekil 18. YBÜ’ye Nakledilen Ağır Hastalar ile Serviste Takip Edilen Ağır Hastaların Hastaneye Başvurma Süresi

YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunda 22 (%81,5) kişide COVID-19 PCR pozitifliği saptanmış olup YBÜ ihtiyacı olmayan grup ile karşılaştırıldığında bu oran istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$).

Her iki gruptaki hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında YBÜ’de takip edilen hastaların CRP, LDH, ferritin, lenfosit sayısı ve AST değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu. YBÜ’ye alınan hastaların ortalama

CRP değeri $133,33 \pm 104,19$ mg/dL, ortanca değeri ise 102 mg/dL (24-443 mg/dL) olup YBÜ ihtiyacı olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (**p=0,004**). YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunun LDH değerlerinin ortalaması $302,56 \pm 107,84$ U/L, ortanca değeri 257 U/L (197-548 U/L); ferritin değerinin ortalaması $693,28 \pm 642,33$ ug/L, ortanca değeri ise 474,5 ug/L (139-2172 ug/L) olup yine serviste takip edilen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (**p=0,003, p=0,001**). Lenfosit sayısı ise YBÜ'de takip edilen hastalarda ortalama $1047,77 \pm 613,96 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortanca olarak da $960 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($330-2820 \times 10^3/\mu\text{l}$) olup serviste takip edilen hasta grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı şekilde daha düşük saptandı (**p=0,022**). AST değeri de YBÜ ihtiyacı olan hastalarda ortalama $34,15 \pm 19,26$ U/L, ortanca değer olarak 26 U/L (16-91 U/L) bulunmuş ve yine YBÜ ihtiyacı olan hastalarda serviste takip edilen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (**p=0,009**). D-dimer, CK ve prokalsitonin ortalama değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunda serviste takip edilen hasta grubuna göre daha yüksek seviyede oldukları saptandı ($p=0,942, p=0,640, p=0,559$).

Serviste yatmakta iken YBÜ ihtiyacı gelişen hastalarla, hastane yatışı süresince serviste takip edilen ağır hastaların özelliklerinin karşılaştırıldığı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Serviste Yatmakta İken Yoğun Bakım İhtiyacı Gelişen Hastalarla Hastane Yatışı Süresince Serviste Takip Edilen Ağır Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

	YBÜ'ye Nakli Yapılan Ağır Hastalar (n= 27)		Serviste Takip Edilen Ağır Hastalar (n= 58)		P
	N	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	14	51,9	28	48,3	0,759
Erkek	13	48,1	30	51,7	
Yaş (Yıl) Ort±SS Ortanca (Min-max)	64,1±17,2 68 (22-90)		61,8±15,8 62 (20-92)		0,524 ϕ
Yaş (Yıl)					
18-45	4	14,8	9	15,5	0,733
46-65	9	33,3	24	41,4	
>65	14	51,9	25	43,1	
Kronik Hastalık Sayısı					
Yok	4	14,8	16	27,6	0,385
1	9	33,3	19	32,8	
2 ve üzeri	14	51,9	23	39,7	
Sigara*	1	5,3	6	14,6	0,414†
Başvuru Anında Semptom Süresi (Gün) Ort±SS Ortanca (Min-max)	5,6±3,4 4 (2-15)		4,7±3,6 4 (1-15)		0,157 ϕ
PCR +	22	81,5	24	41,4	0,001
Laboratuvar Özellikleri					
D-dimer ($\mu\text{g/L}$) Ort±SS Ortanca (Min-max)	1,10±1,87 0,43 (0,20-8,57)		0,61±0,48 0,47 (0,20-2,11)		0,942 ϕ
CRP (mg/dL) Ort±SS Ortanca (Min-max)	133,33±104,19 102 (24-443)		82,53±113,41 39 (0,40-571)		0,004 ϕ
LDH (U/L) Ort±SS Ortanca (Min-max)	302,56±107,84 257 (197-548)		229,57±70,90 209 (128-471)		0,003 ϕ
Troponin (ng/mL) Ort±SS Ortanca (Min-max)	0,15±0,15 0,10 (0,10-0,73)		0,10±0,01 0,10 (0,10-0,17)		0,111 ϕ
Ferritin (ug/L) Ort±SS Ortanca (Min-max)	693,28±642,33 474,5 (139-2172)		219,38±209,26 165 (18-901)		0,001 ϕ
LYM sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$) Ort±SS Ortanca (Min-max)	1047,77±613,96 960 (330-2820)		1371,72±665,83 1205 (320-3150)		0,022 ϕ
LYM yüzdesi Ort±SS Ortanca (Min-max)	16,40±8,81 15,45 (6,50-47)		18,45±9,81 17 (4,10-47)		0,368 ϕ

NEU sayısı (x10 ³ /μl)			0,054 ϕ
Ort±SS	4753,33±2467,22	6342,24±4379,94	
Ortanca (Min-max)	4560 (1900-11900)	5650 (1510-26500)	
CK (U/L)			0,640 ϕ
Ort±SS	240,60±372,16	126,23±102,37	
Ortanca (Min-max)	137 (26-1450)	96 (16-525)	
AST (U/L)			0,009 ϕ
Ort±SS	34,15±19,26	26,23±13,55	
Ortanca (Min-max)	26 (16-91)	20 (11-64)	
ALT (U/L)			0,331 ϕ
Ort±SS	22,94±14,28	23,20±14,75	
Ortanca (Min-max)	19 (10-62)	17,5 (5-63)	
Prokalsitonin (μg/L)			0,559 ϕ
Ort±SS	0,60±1,43	0,31±0,58	
Ortanca (Min-max)	0,14 (0,02-5,97)	0,12 (0,02-3,15)	

* YBÜ’de takip edilen hastalar n= 19, serviste takip edilen ağır hastalar n=41

†Fisher Testi, ϕ Mann Whitney U Testi

NEU: Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **CK:** Kreatin Kinaz, **CRP:** C-Reaktif Protein

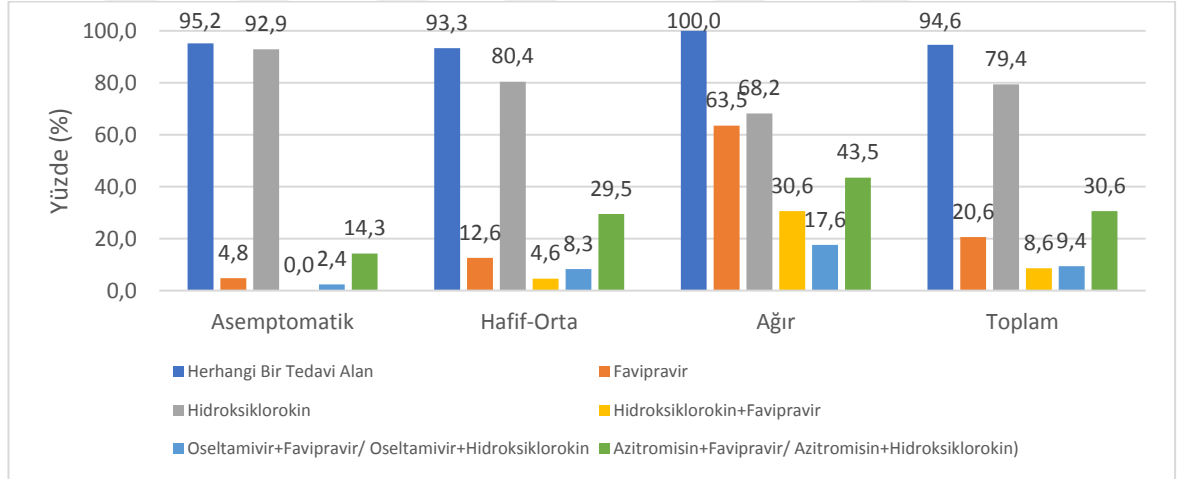
4.9. HASTALARDA TEDAVİ BİLGİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Asemptomatik gruptan 40 (%95,2) hastaya, hafif-orta gruptan 348 (%93,3) hastaya, ağır gruptan 85 (%100) hastaya ve çalışmamızda yer alan toplam 500 hastadan 473 (%94,6) hastaya antiviral tedavi ya da antimikrobiyal tedaviden herhangi birinin ya da her iki tedavinin birlikte verildiği görüldü.

Favipravir tedavisi verilme oranının hastalık tablosu ağırlaştıkça artış gösterdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (**p<0,001**). Favipravir tedavisi ağır hasta grubunda 54 kişiye verildi. Ağır hasta grubunda favipravir verilme oranı %63,5 olup tüm gruplar içerisinde en yüksek orana sahipti. HQ verilme oranının ise hastalık tablosu ağırlaştıkça azaldığı görüldü ve bu durum gruplar arasında istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (**p=0,003**). HQ asemptomatik hasta grubunda 39 kişiye verildi. Asemptomatik hasta grubunda HQ verilme oranı %92,9 olup tüm gruplar içerisinde en yüksek orana sahipti. Ancak tüm gruplar incelendiğinde hastalara HQ tedavisi verilme oranı favipravir tedavisine oranla her grupta daha yüksek bulundu. HQ ile favipravir tedavisinin birlikte verilme durumu ise yine ağır hasta grubunda 26 hasta ve %30,6 oranla diğer gruplara göre istatistiksel

olarak da anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). Hastalık tablosu ağırlaştıkça iki tedavinin birlikte verilme oranının artış gösterdiği görüldü. Yine favipravir ve/veya HQ tedavileriyle birlikte verilen oseltamivir ve/veya azitromisin tedavilerinin de sırasıyla 15 (%17,6) hasta ve 37 (%43,5) hasta sayısı ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde ağır hasta grubunda daha yüksek oranda kullanıldığı görüldü ($p=0,008$, $p=0,002$).

Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde, asemptomatik hasta grubundaki hiçbir hastaya antibakteriyel tedavi verilmediği görüldü. Antibakteriyel tedavi seçenekleri arasındaki ajanlar içerisinde ise en sık kullanılan ajanın levofloksasin olduğu görüldü. Levofloksasin, seftriakson, piperasilin-tazobaktam ve diğer antibakteriyel ve antifungal ajanlar incelendiğinde ise sırasıyla 24 (%28,2) kişi, 21 (%24,7) kişi, 18 (%21,2) kişi ve 16 (%18,8) kişiyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde en yüksek verilme oranının ağır hasta grubu olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Şekil 19).



Şekil 19. Hasta Grupları Arasında Tedavi Rejimlerinin Değerlendirilmesi

Hasta grupları içerisinde oksijen tedavisi alma durumunun hastalık şiddeti ilerledikçe artış gösterdiği görüldü ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,001$). Çalışmamızda ağır hastaları tanımlamak için kullanılan kriterler

de göz önünde bulundurulduğunda ağır hasta grubunun tamamına oksijen tedavisi verildiği görüldü. Tedavide kullanılan oksijen miktarının hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak artış gösterdiği istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (**p<0,001**). Asemptomatik hasta grubunda oksijen tedavisi alan toplam 2 (%4,8) hastanın tamamı nazal kanül ile 0-2 lt arasında oksijen tedavisi aldı. Ancak ağır hasta grubunda 57 (%67,1) hastanın 2 lt'den daha yüksek miktarda oksijen tedavisine ihtiyaç duyduğu görüldü.

Hastalara servis şartlarında uygulanan nazal kanül ya da maske yolu ile verilen oksijen tedavisi sırasıyla %37,6 ve %62,4 oranla diğer gruplara göre daha yüksek oranda yine ağır hasta grubunda uygulandı. Hastalık şiddetinin artması ile daha yüksek oranda oksijen tedavisi verilmesine paralel olarak nazal kanülle ya da maske ile oksijen tedavisi uygulanma yolları da ağır hasta grubunda daha yüksek oranda olacak şekilde istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (**p<0,001, p<0,001**).

Merkezimizde YBÜ şartlarında verilen yüksek akım ve/veya non-invaziv mekanik ventilasyon ile verilen oksijen tedavisi, YBÜ'ye nakledilen hastaların tamamının ağır hasta grubunda olması nedeniyle sadece ağır hasta grubu içinde değerlendirildi. Ağır hasta grubu içerisinde YBÜ'ye nakledilen hastalardan 14 (%16,5) hastaya yüksek akım ile oksijen tedavisi uygulanırken, 13 (%15,3) hastaya non-invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı görüldü.

Çalışmamızdaki toplam 500 hastadan 12 (%2,4) hastaya entübasyon uygulandı. Bunlardan 1 (%0,3) hasta hafif-orta hasta grubunda yer alırken, 11 (%12,9) hasta ise ağır hasta grubunda idi. Ağır hasta grubunda entübe edilen hastaların entübasyona gidiş günü ortalama $5,6 \pm 4,6$ gün olup ortanca değeri ise 4 (1-17) gün idi. Hafif-orta hasta grubunda entübe edilen hastanın ise yatışının 1.gününde entübe edildiği görüldü.

Hastaların tedavi bilgileri, oksijen tedavisi alma ve uygulanma yolu ile entübe edilen hasta sayısı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tedavi Bilgileri

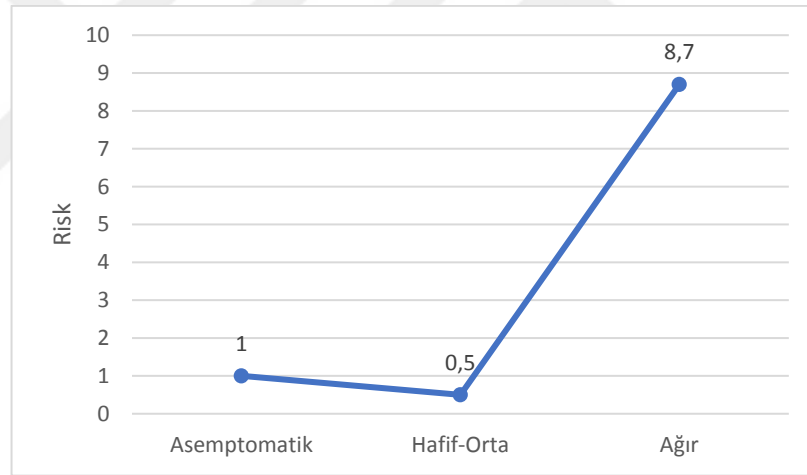
	Aseptomatik (n= 42)		Hafif-Orta (n= 373)		Ağır (n= 85)		Toplam (n= 500)		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Herhangi Bir Tedavi Alan	40	95,2	348	93,3	85	100,0	473	94,6	-
Antiviral Tedavi									
Favipravir	2	4,8	47	12,6	54	63,5	103	20,6	<0,001
Hidroksiklorokin	39	92,9	300	80,4	58	68,2	397	79,4	0,003
Hidroksiklorokin+Favipravir	-	-	17	4,6	26	30,6	43	8,6	<0,001
Oseltamivir+Favipravir/ Oseltamivir+Hidroksiklorokin	1	2,4	31	8,3	15	17,6	47	9,4	0,008
Azitromisin+Favipravir/ Azitromisin+Hidroksiklorokin)	6	14,3	110	29,5	37	43,5	153	30,6	0,002
Antibakteriyel Tedavi									
Levofloksasin	-	-	54	14,5	24	28,2	78	15,6	<0,001
Seftriakson	-	-	38	10,2	21	24,7	59	11,8	<0,001
Klaritromisin	-	-	28	7,5	9	10,6	37	7,4	0,099
Piperasilin-Tazobaktam	-	-	21	5,6	18	21,2	39	7,8	<0,001
Diğer Antibakteriyel ve Antifungal Tedaviler	-	-	21	5,6	16	18,8	37	7,4	<0,001
Oksijen Tedavisi Alan Hasta*	2	4,8	69	20,7	85	100	156	33,8	<0,001
Verilen Oksijen Miktarı*									
0-2 Litre Arası	2	4,8	50	15	28	32,9	80	17,4	<0,001
>2 Litre	-	-	19	5,7	57	67,1	76	16,5	<0,001
Oksijen Tedavisi Uygulanma Şekli*									
Nazal Kanül	2	4,8	51	15,3	32	37,6	85	18,4	<0,001
Maske	-	-	18	5,4	53	62,4	71	15,4	<0,001
YBÜ’de Oksijen Tedavisi Uygulanma Şekli									
Yüksek Akım	-	-	-	-	14	16,5	14	2,8	-
Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon	-	-	-	-	13	15,3	13	2,6	-
Entübasyon Yapılan Hasta	-	-	1	0,3	11	12,9	12	2,4	-
Entübasyon Süresi (Gün)									
Ort±SS	-		1		5,6±4,6		5,25±4,5		-
Ortanca (Min-max)	-				4 (1-17)		4 (1-17)		-

*Aseptomatik n=42, Hafif-Orta n=334, Ağır n=85

4.10. COVID-19 HASTALARINDA MORTALİTE GELİŞMESİNDE OLASI RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızdaki mortalite gelişen hastalar, mortalite gelişimindeki olası risk faktörlerini saptayabilmek için mortalite gelişmeyen hastalar ile karşılaştırılmıştır. Mortalite gelişen toplam 10 hastadan 2 (%20) hasta hafif-orta grupta, 8 (%80) hasta ise ağır hasta grubunda yer almaktadır. Çalışmamızda ölüm oranı %2 olarak bulunmuştur. Hastalık derecesi ağırlaştıkça ölüm riskinin de bununla doğru orantılı olarak arttığı ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

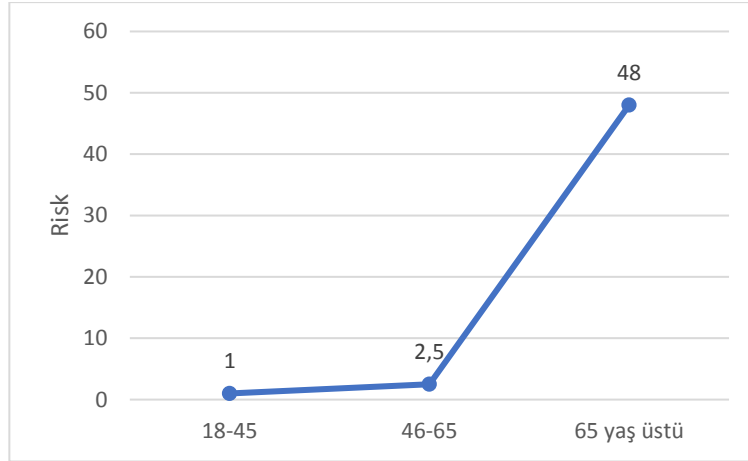
Hastalar arasındaki ölüm riski asemptomatik gruba göre hafif-orta hasta grubunda 0,5 kat, ağır hasta grubunda ise 8,73 kat daha yüksek bulundu (Şekil 20). Çalışmamızda ölüm riski açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,000$).



Şekil 20. Hasta Grupları Arasında Mortalite Açısından Risk Hesaplaması

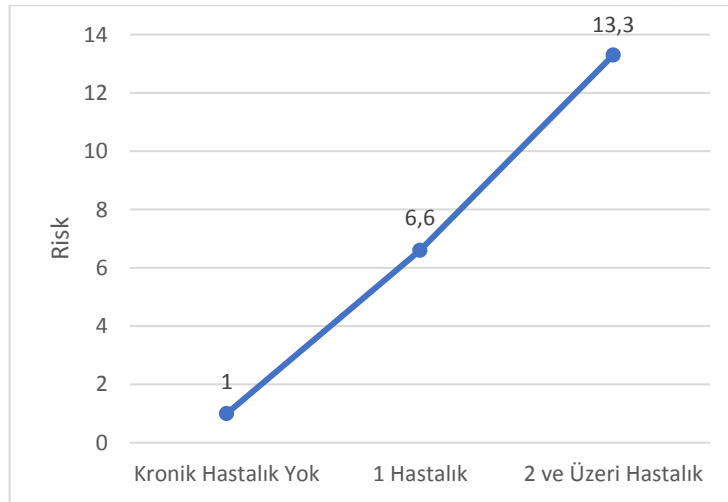
Mortalite gelişen hasta grubunda ortalama yaş $77,6\pm9,2$, ortanca değer ise 77 (61-90) idi ve mortalite gelişmeyen gruptaki ortalama $47,6\pm18$ yaş ve ortanca olarak 47 (18-92) yaştan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında 18-45 yaşa göre ölüm riskinin, 46-65 yaş aralığında 2,5 kat ve 65 yaş üzerinde ise 48 kat arttığı görüldü. Çalışmamızda mortalite gelişen toplam 10 hastadan 9 (%90) tanesi 65 yaş üzeri grupta idi (Şekil 21).



Şekil 21. Yaş Grupları Arasında Mortalite Açısından Risk Hesaplaması

Hastalar kronik hastalık sayılarına göre gruplandırıldığında kronik hastalığı olmayan hasta grubuna göre, 1 tane ek hastalığı olan grupta mortalite riskinin 6,6 kat, 2 ve üzeri ek hastalığı olan grupta ise 13,3 kat daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca mortalite gelişen hasta grubunda 6 (%60) hastanın 2 ve üzeri ek hastalığı vardı (Şekil 22).



Şekil 22. Kronik Hastalık Sayısına Göre Mortalite Açısından Risk Hesaplaması

Mortalite gelişen hasta grubunda semptomlar başladıktan sonra hastaneye başvurma süresinin ortalaması $5,6 \pm 3,6$ gün, ortanca değeri ise 3,5 (2-10) gündü. Bu değerler mortalite gelişmeyen hasta grubunda ise sırasıyla $4,4 \pm 3,4$ gün ve 3 (1-15) gündü. Bu sonuçlara göre mortalite gelişen hasta grubunda hastaların semptomlar

başladıktan sonra hastaneye başvurma süresinin, mortalite gelişmeyen hasta grubuna göre daha uzun olduğu görüldü.

Mortalite gelişen hasta grubunda 7 (%70) hastada HT, 4 (%40) hastada DM ve 2 (%20) hastada ise serebrovasküler olay (SVO) öyküsü vardı. Bizim çalışmamızda mortalite gelişen hastalarda en sık görülen ek hastalıklar sıklık sırasına göre HT, DM ve SVO olarak saptandı. Mortalite gelişmeyen hasta grubunda ise sıklık sırasına göre birinci sırada 110 (%23,2) hasta ile HT, ikinci sırada 73 (%15,4) hasta ile DM ve üçüncü sırada ise 43 (%9,1) hasta ile KAH vardı. Mortalite gelişen grupta HT, kronik karaciğer hastalığı, SVO ve demans görülme oranı mortalite gelişmeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı şekilde yüksek bulundu (**p=0,003, p=0,041, p=0,027, p=0,021**). Mortalite gelişen grupta 4 (%40) hastada, mortalite gelişmeyen grupta 73 (%15,4) hastada DM tanısı vardı. Buna göre DM'nin de mortalite gelişen grupta görülme oranı mortalite gelişmeyen gruba göre daha yüksekti.

Çalışmamızda mortalite gelişen grupta 10 (%100) hastada pnömoni varken, mortalite gelişmeyen grupta ise 276 (%59,5) hastada pnömoni vardı. Mortalite gelişen gruptaki tüm hastalarda pnömoni olması iki grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (**p=0,007**). Bu hastaların 9 (%90) tanesinde pnömoni iki taraflı görülürken, 1 (%10) tanesinde tek taraflı idi. Mortalite gelişmeyen grupta 183 (%43,3) hastada iki taraflı pnömoni görülmesine rağmen mortalite grubunda bu oranın %90 olması iki taraflı pnömoni olması ile mortalite gelişmesi arasında istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (**p=0,006**). Mortalite gelişen grupta 6 (%60) hastada toraks BT'de konsolidasyon görülmüş olup mortalite gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**p=0,013**).

Bizim çalışmamızda hastalarda mortalite için yapılan risk hesaplamasına göre COVID-19'da pnömoni varlığının 13,6 kat, akciğer tutulumunun iki taraflı olmasının 11,8 kat, buzlu cam varlığının 5,7 kat, konsolidasyon olmasının ise mortalite riskini 5,2 kat artırdığı görülmüştür.

COVID-19 hastalarında mortalite gelişmesindeki olası risk faktörleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. COVID-19 Hastalarında Mortalite Gelişmesinde Olası Risk Faktörleri

	Mortalite Gelişen (n= 10)		Mortalite Gelişmeyen (n= 490)		OR (%95 GA)	P
	n	%	n	%		
Hasta Grubu						
Aseptomatik	-	-	42	8,6	1	<0,001**
Hafif-Orta	2	20	371	75,7	0,5 (0,1-65,4)	
Ağır	8	80	77	15,7	8,73 (0,2-51,8)	
Cinsiyet						
Erkek	5	50	264	53,9	0,9 (0,3-3,0)	1,000¶
Kadın	5	50	226	46,1		
Yaş (yıl) Ort±SS Ortanca (Min-Max)	77,6±9,2 77 (61-90)		47,6±18 47 (18-92)		-	<0,001†
Yaş (yıl)						
18-45	-	-	224	45,7	1	<0,001**
46-65	1	10	182	37,1	2,5 (0,1-73,8)	
>65	9	90	84	17,1	48 (2,8-837)	
Kronik Hastalık Sayısı						
Yok	1	10	256	52,2	1	0,006**
1	3	30	117	23,9	6,6 (0,7-63,8)	
2 ve üzeri	6	60	117	23,9	13,13 (1,6-110,3)	
Sigara*	-	-	97	28,1	-	0,328¶
Başvuru Anında Semptom Süresi (Gün) Ort±SS Ortanca (Min-Max)	5,6±3,6 3,5 (2-10)		4,4±3,4 3 (1-15)		-	0,318†
Ek Hastalıklar**						
Diyabetes Mellitus	4	40	73	15,4	3,7 (1,0-13,2)	0,058¶
Hipertansiyon	7	70	110	23,2	7,7 (2,0-30,4)	0,003¶
Kalp Yetmezliği	1	10	15	3,2	3,4 (0,4-28,5)	0,288¶
Koroner Arter Hastalığı	1	10	43	9,1	1,1 (0,1-9,0)	1,000¶
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1	10	26	5,5	1,9 (0,2-15,7)	0,440¶
Kronik Böbrek Yetmezliği	1	10	8	1,7	6,5 (0,7-57,3)	0,173¶
Kronik Karaciğer Hastalığı	1	10	1	0,2	52,6 (3,0-907,8)	0,041¶
Serebrovasküler Olay	2	20	11	2,3	10,5 (2,0-55,4)	0,027¶
Demans	1	10	-	-	-	0,021¶
Alzheimer	1	10	5	1,1	10,4 (1,1-98,5)	0,118¶
Görüntüleme Bulguları						
Pnömoni***	10	100	276	59,5	13,6 (0,8-23,6)	0,007¶
Buzlu Cam****	9	90	259	61,2	5,7 (0,7-45,4)	0,097¶
Konsolidasyon****	6	60	95	22,5	5,2 (1,4-18,7)	0,013¶
Tek Taraflı****	1	10	93	22	0,4 (0,1-3,2)	0,697¶
İki Taraflı****	9	90	183	43,3	11,8 (1,5-94,0)	0,006¶

*mortalite gelişen n=5, mortalite gelişmeyen n=345

** mortalite gelişen n=10, mortalite gelişmeyen n=474

*** mortalite gelişen n=10, mortalite gelişmeyen n=464

**** mortalite gelişen n=10, mortalite gelişmeyen n=423

¶ Fisher Testi, † Student-T Testi, * Ki-Kare Lineer Trend Testi

5. TARTIŞMA

Yeni bir hastalık olan COVID-19'un ilk kez görülmesinin ardından yaklaşık bir sene geçmiş olmasına rağmen hastalıkla ilgili bilgiler halen yetersiz olup hastalığın aydınlatılabilmesi için yeni araştırmalara ve bunun sonucunda edinilecek yeni bilgilere ihtiyaç vardır.

Hastalığın ortaya çıktığı andan itibaren başvuran hastaların semptomlarındaki ve görüntüleme bulgularındaki çeşitlilik, hastalığın tanımlanmasında da zorluklara yol açmıştır. Çalışmamızda oldukça büyük bir hasta grubu değerlendirildiği için ortaya çıkan verilerin pandemi halen devam ederken bilime faydalı olacağı düşünülmektedir. Elde ettiğimiz sonuçların pandeminin başlangıcından bu yana bir çok merkezden yapılan çalışma sonuçları ile benzer olduğu görülmüştür. Hastalığın başlangıç döneminde, COVID-19'un da koronavirüs ailesi içerisinde yer alan ve yakın dönemde pandemi yaparak birçok ölüme sebep olan SARS-CoV ve MERS-CoV koronavirüslerine ait vaka ölüm oranlarına benzer şekilde ölüme sebep olacağından endişe edildiyse de hastalığın bu diğer iki koronavirüse göre vaka ölüm oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak COVID-19 dünyanın her yerinde milyonlarca kişiyi etkilediği için hastalığın sebep olduğu toplam vaka ölüm sayısı düşünüldüğünde her iki pandemi dönemine göre de sayısal olarak daha çok ölüme sebebiyet vermiştir.

Pandemi döneminde yapılan bir çok çalışmada, hastalığın epidemiyolojik, demografik ve klinik özelliklerini ayırt edebilmek ya da prognozunu anlayabilmek için hastalar çeşitli gruplara kategorize edilerek incelenmiştir. Ülkemizde COVID-19 hastaları takip edilirken temel alınan T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Pandemi Rehberleri, pandemi süresince artan hasta sayısı ya da yeni edinilen bilgiler eşliğinde belirli aralıklarla güncellendiği ve ayaktan ya da yatarak hasta takibi bu güncellemelere bağlı olarak sık aralıklarla değiştiği için, biz çalışmamızda hastaları klinik bulgularına göre sınıflandırdık. Hastaları asemptomatik, hafif-orta ve ağır hasta grubu olarak 3 grupta inceledik.

Merkezimizde ayaktan ve yatarak takip edilen olası ve kesin COVID-19 tanılı 500 hastanın öncelikle demografik ve epidemiyolojik verileri incelenmiştir. Yapılan

birçok çalışmada yaş arttıkça hastalığın prognozunun kötüleştiği ya da yaş artışıyla beraber COVID-19 tanısı alan hastaların hastanede yatırılarak takip edilme ve mortalite oranının arttığı belirtilmiştir.

Çin CDC'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan hastayı kapsayan bir raporunda, hastaların %87'sinin 30 ile 79 yaşları arasında olduğu belirtilmiştir. Hastaların %81'inin hastalığı hafif geçirdiği görülürken %14'ü şiddetli, %5'i ise kritik grupta yer almıştır. Raporda tüm hastaların %2,3 olan vaka ölüm oranının aksine, 70-79 yaş arasındaki vaka ölüm oranı %8 ve 80 yaş ve üzeridekilerde ise %15 olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, Çin'den alınan verilere dayanan bir modelleme çalışmasında ise COVID-19 ile hastaneye yatış oranının yaşla birlikte arttığı bulunmuştur ve bu oran 20-29 yaş aralığı için %1, 50-59 yaş aralığındakiler için %4 ve 80 yaşından büyükler için ise %18 artış göstermiştir. İleri yaşın ayrıca ölüm oranındaki artış ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. İngiltere'de yapılan bir analizde 80 yaş ve üstü bireyler arasında ölüm riski, 50-59 yaşları arasındaki bireylere oranla 20 kat yüksek bulunmuştur. ABD'de, 12 Şubat-16 Mart 2020 arasında COVID-19 teşhisi konan 2449 hasta incelendiğinde vakaların %67'sinin 45 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Ayrıca Çin'deki bulgulara benzer şekilde, ölüm oranı yaşlı bireyler arasında en yüksek olup ölümlerin %80'i 65 yaş ve üzeri olan hastalarda meydana gelmiştir (75, 113). Bizim çalışmamızda da hastalığı klinik olarak daha hafif seyirli geçiren asemptomatik ve hafif-orta hasta grubunda bu çalışmalara benzer olarak yaş ortalaması sırasıyla 37,9 ve 46,1 olarak bulunmuş ve yaş ortalaması 62,5 olan ağır hasta grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bütün hastaların genel yaş ortalaması ise 48,2 olarak bulunmuştur. Ayrıca erkek cinsiyet diğer çalışmalara benzer şekilde genel hasta popülasyonunda ılımlı da olsa %53,8 oranla kadın cinsiyete göre daha yüksektir. Ancak hasta grupları arasında cinsiyet faktörü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,228$). Çalışmamızda en büyük hasta grubunu hafif-orta grup oluşturmuştur. “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Haftalık Durum Raporu” en son 19/10/2020–25/10/2021 tarihlerini kapsayacak şekilde yayınlanmıştır. Türkiye'deki COVID-19 hastaları ile ilgili bilgilerin paylaşıldığı raporda bildirilen tüm hastaların %49'unun kadın, %51'inin erkek olduğu, hastaların %6,3'ünün 15 yaş ve altı çocuk, %14,2'sinin 15-24 yaş aralığında, %49,5'inin 25-49 yaş aralığında, %18,8'inin 50-64 yaş aralığında,

%8,7'sinin 65-79 yaş aralığında ve %2,4'ünün 80 yaş ve üzerinde olduğu belirtilmiştir (114). Bulgularımızla uyumlu olarak raporda da erkek cinsiyetin ılımlı daha yüksek olduğu görülmüştür. Raporda bildirilen hastaların %49,5'inin 25-49 yaş aralığında olması, çalışmamızdaki bütün hastaların genel yaş ortalamasının 48,2 olması ile uyumludur. Yaş grubu olarak en büyük grup bizim çalışmamızda da 18-45 yaş grubu olarak bulunmuştur. Sonuç olarak epidemiyolojik verilerimizin Türkiye verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Türkiye'de 2 Eylül 2020 tarihine kadar toplam COVID-19 vakalarının %10,9'u olan 29.865 sağlık çalışanının COVID-19'a yakalandığı ve 52'sinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (115). Çalışmamızda genel hasta popülasyonunun %9'unu Türkiye verileri ile benzer şekilde sağlık personeli oluşturmaktaydı. Ancak çalışmamızda sağlık çalışanları içerisinde mortalite gelişen olmamıştır. Sağlık çalışanlarının istatistiksel olarak da anlamlı şekilde asemptomatik grupta daha fazla yer aldığı görülmektedir (**p<0,001**). Bu duruma sağlık merkezlerinde belirli aralıklarla yapılan sağlık taramalarının etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda genel hasta popülasyonunda herhangi bir ek hastalığa sahip olma oranı %50 olarak bulunmuş ve diğer çalışmalara da benzer şekilde tüm hasta gruplarında en sık görülen ek hastalık HT olmuştur. Asemptomatik hasta grubunda HT'nin görülme oranı DM ile aynı bulunmuştur. Hafif-orta, ağır ve genel hasta grubunda ise ikinci sırada DM ve üçüncü sırada ise KAH yer almıştır. Türkiye İstatistik Kurumu 2019 verilerine göre Türkiye'de, sorguladığımız hastalıklardan en sık görülenler %16,4 ile HT olup ikinci sırada %10,2 ile DM'dir. Astım, alerjik astım da dahil olmak üzere %8,9 ile üçüncü sırada ve KAH ise %7,4 ile dördüncü sıradadır. Bizim hasta gruplarımızda da en sık görülen hastalıklar Türkiye'deki görülme sıklığı ile aynı şekilde ilk sırada HT ve ikinci sırada DM olarak saptanmıştır (116).

Çalışmamızda hastaların sigara öyküleri de sorgulanmıştır. Dünya genelinde COVID-19 ve sigara ilişkisi halen sorgulanmakta olup hastalığın prognozuna olan nötr ya da olumsuz etkisinin aydınlatılabilmesi için yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. DSÖ halen sigara ve COVID-19 ilişkisini değerlendiren hakem destekli bir çalışma olmadığını ve hasta yaşı ile birlikte ek

hastalıkları da değerlendiren daha genel popülasyonu kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir. Rossato ve arkadaşlarının İtalya'dan yaptığı bir yayında; takip ettikleri 132 hastada hiç sigara içen hastanın olmaması, hastaların %84,4'ünün daha önce hiç sigara kullanma öyküsünün olmaması ve yalnızca %15,2'lik hasta grubunun geçmişte sigara öyküsü olmasının, İtalya'da ve çalışmanın yapıldığı bölgede sigara içme oranının sırasıyla %25,7 ve %22,7 olması da göz önünde bulundurulduğunda, bu durumun sigara ile COVID-19 pnömonisi arasında ilişki olduğunu öngören yayınlarla çeliştiğini belirtmişlerdir (117). Ancak SARS-CoV-2'nin ACE reseptörlerini kullanarak hücre içine girmesi nedeniyle sigara içenlerde bu reseptör proteinlerinin arttığını ve virüsün hücre içine girişinin kolaylaştığını, bu nedenle hastalığın sıklığının ve şiddetinin arttığını destekleyen yayınlar da mevcuttur (118). Bizim çalışmamızda da sigara kullanımı hastalığı daha hafif klinik seyirle geçiren asemptomatik hasta grubunda %33 oranında görülürken, hastalığı daha şiddetli klinikle geçiren hafif-orta ve ağır hasta grubunda daha düşük oranda görülmüştür. Bu nedenle sigara kullanımının istatistiksel olarak da artan hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı saptanmıştır ($p=0,009$). Genel hasta popülasyonu PCR sonuçlarına göre incelendiğinde ise hastaların %49,2'sinin COVID PCR pozitif olduğu saptanmıştır. Diğer hastaların klinik, laboratuvar ve toraks BT bulgularına göre tanı aldığı görülmüştür. Çalışmanın yapıldığı dönemde COVID PCR testinin standardize olmamasının ve bu yeni hastalığa karşı olan tecrübesizliğin bu sonuçlarda rolü olduğu düşünülmektedir.

Hane halkı bağlantıları arasındaki bulaş oranını göstermek için 22 çalışma üzerinde yapılan sistematik incelemede, COVID-19'lu indeks hastaların semptomatik ev temaslıları arasındaki enfeksiyon oranları değerlendirilmiştir. Asya, Avrupa, ABD ve Avustralya'daki 20.291 kişi arasında ortalama hane halkı ikincil enfeksiyon oranı tahmini %17'dir (%4 ile %36 aralığında). Haneler içinde, eşler gibi temas oranı yüksek kişilerin en yüksek ikincil enfeksiyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir (119). İspanya'dan yapılan büyük bir seroprevalans araştırması, hane dışı maruziyete kıyasla hane içi maruziyet sonrası oluşan daha yüksek enfeksiyon riskinin altını çizmiştir. SARS-CoV-2'ye karşı saptanabilir antikorların oranı, onaylanmış COVID-19'lu bir aile üyesi olduğunu bildiren kişiler arasında %31-37 (kullanılan serolojik teste bağlı olarak) iken, COVID-19'u olan bir iş arkadaşı, hane halkı olmayan aile

üyesi veya arkadaşı olanlarda ise %10-14 oranında bulunmuştur (120). Çalışmamızda da bu oranlara benzer olarak olası ya da kesin COVID-19 vaka ile temas öyküsü veya yurtdışı öyküsü olan hasta grubunda aile içi teması olan hastalar %53,5 oran ile en yüksek grubu oluşturmaktaydı. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda aile içi temasın, maruziyetin daha çok ve kapalı ortamda olmasından dolayı hastalığın bulaşında oldukça önemli role sahip olduğu açıktır.

COVID-19'lu bir kişiyle seyahat etmek de genellikle uzun süreli yakın temasla sonuçlandığından yüksek riskli bir maruziyettir. Yapılan bir çalışmada, 10 saatlik bir uçuş sırasında indeks vaka ile bir “business class” kabini paylaşan yolcular arasında %62 atak hızı bulunmuştur ve bu enfekte olmuş kişilerin neredeyse tamamı (12'den 11'i) indeks vakanın 2 metre yakınında oturmuştur (121). Çin'den yapılan bir çalışma, trenle seyahat eden ve daha sonra COVID-19 olduğu doğrulanan kişilerin üç sıra çevresindeki bireyler arasındaki riski değerlendirmiştir. Çalışmada, %0,32 genel atak hızı ile 2334 primer ve 234 sekonder vaka belirlenmiştir. Sekonder enfeksiyon riski, indeks hastaya bitişik koltuklarda oturan kişilerde en yüksekken (%3,5), aynı sırada oturanlarda ise önde veya arkada oturanlara göre daha yüksekti. Ayrıca riskin seyahat süresi uzadıkça da artış gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu çalışmada, yan yana oturan bireylerin aynı evden olmaması veya başka maruziyetleri paylaşma olasılığı hesaplanmamıştır (122). Biz de çalışmamızda hastalarda yurtdışı temasının olup olmadığını bulaşın kaynağını aydınlatabilmek için sorguladık. Ancak gerek hastalığın artık tüm dünyada biliniyor olması ve bu nedenle bazı ülkelerin giriş çıkışları yasaklaması gerekse insanların hastalıktan çekinmesinden dolayı seyahat etmemeleri nedeniyle çalışmamızda tüm hasta popülasyonunun yalnızca %6,6'sı gibi az bir kısmının yurtdışı teması mevcuttu.

Pandeminin ana itici güçlerinin, büyük enfeksiyon kümelerinin tek bir indeks vakaya kadar izlenebildiği hızla yayılan bulaş olayları olduğu düşünülmektedir. Böyle olaylar esas olarak kapalı ve genellikle kalabalık bir alanda uzun süreli grup maruziyetinden sonra tanımlanmışlardır. Örneğin; koro grubu arasında yayılan bir bulaş zincirinde, semptomatik indeks vakasıyla bir provaya katılan 61 üye arasında 33'ü doğrulanmış ve 20 tane de olası vaka tespit edilmiştir. Bu salgın aynı zamanda yakın mesafede şarkı söyleyerek yüksek bulaşma riski olasılığını da vurgulamıştır

(15, 35). Dış mekan şartları genellikle iç mekan şartlarına göre bulaş için daha düşük risk olarak kabul edilse de, COVID-19'lu bir kişiyle yakın temas, açık havada da risk olmaya devam etmektedir (15). Dolayısıyla kapalı ortam olarak düşünüldüğünde aile içi temastaki ev maruziyeti ya da seyahat öykülerindeki araç içi maruziyetler hastalığın bulaşmasında önemli rol oynamaktadır.

Daha dolaylı temasla bulaşma riski (örneğin; enfeksiyonlu bir kişinin sokaktan geçmesi ya da daha önce enfeksiyonu olan bir kişi tarafından dokunulmuş eşyalara temas) henüz net olarak açıklanamamıştır ancak risk muhtemelen düşüktür. Ancak yine de COVID-19 saptanan birçok kişi, teşhisten önceki haftalarda COVID-19 olan birileri ile belirli bir yakın temas öyküsü bildirmemektedir (123). Bu da bizim çalışmamızda da görülen bazı hastaların hastalık etkeni ile nerden temas ettiğini bilmemesi durumunu açıklamaktadır.

Çin'de Guan ve arkadaşları tarafından yapılan 1099 hastanın incelendiği bir çalışmada hastalığın inkübasyon süresinin 2 ile 7 gün arasında olup ortalama sürenin 4 gün olduğu bulunmuştur. Hastaların başvuru anında %43,8'inde ateş varken hospitalizasyon boyunca bu oran %88,7'ye kadar yükselmiştir. Ateşten sonra görülen ikinci en sık semptom %67,8 ile öksürük olmuştur. Hastaların %5'inde bulantı ve kusma, %3,8'inde ise ishal görülerek nadir semptomlar arasında yer almıştır (124). Bizim çalışmamızda ise tüm hasta gruplarında başvuruda en sık görülen semptom öksürük olmuştur. Ateş ise yine tüm hasta gruplarında öksürükten sonra ikinci en sık semptomdur. Ağır hasta grubunda hastalar ateşle aynı oranda nefes darlığı da tariflemiştir. Böylece hasta sınıflandırılmasında kullanılan başvuruda ya da yatışının herhangi bir döneminde saturasyon değeri %90'ın altında ölçülmüş olan ağır hasta grubunda nefes darlığının başvuru esnasında sık görülen önemli bir semptom olduğu saptanmıştır. Ateş ve öksürüğü her grupta üçüncü sırada halsizlik/yorgunluk izlemiştir. Hastalarda başvuru anında balgam, nefes darlığı, bulantı ve kusma şikayeti olmasının hastalığın daha ağır klinikle seyri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca bizim çalışmamızda da genel hasta popülasyonunda hastaneye ortalama başvurma süresi birçok çalışmayla uyumlu şekilde 4,4 gün olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da hafif hasta grubunun ortalama 4,3 günde hastaneye başvurduğu, ağır hasta grubunda ise bu sürenin ortalama 5 gün olup hafif-orta hasta

grubuna göre daha gecikmiş olduğu görüldü. Bu sonuçtan yola çıkarak hastaneye geç başvurunun, hastalığın şiddetini artırabileceği düşünülmüştür. Çin'in Wuhan kentinde şiddetli COVID-19 olan hastalarda erken dönemlerde yapılan birçok araştırmada, hastalık başlangıcından nefes darlığı gelişene kadar geçen ortalama süre 5-8 gün; hastalık başlangıcından ARDS oluşumuna kadar geçen ortalama süre 8-12 gün ve hastalık başlangıcından yoğun bakım ünitesine yatışa kadar geçen ortalama süre ise 9,5-12 gün olarak bulunmuştur. Bu nedenle hasta takibi yapan klinisyenlerin COVID-19'u olan bazı hastaların hastalık başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra hızla kötüleşme potansiyelinin olduğu konusunda dikkatli olmaları gerektiği belirtilmektedir (48).

Henüz netlik kazanmasa da prognostik faktör olarak düşünülen parametreler arasında; D-dimer'in >1000 ng/mL, CRP'nin >100 mg/L, LDH'nin >245 birim/L, troponin değerinin $>2 \times$ normalin üst sınırı, ferritin >500 mcg/L ve CK'nın $>2 \times$ normalin üst sınırı olması ve lenfosit sayısının <800 /microL olması sayılmaktadır (75). Richardson ve arkadaşlarının hastanede yatarak takip edilen 5700 hastada yaptığı bir çalışmada başvuru esnasındaki laboratuvar bulgularında hastaların ortalama WBC değerinin 7000/microL, nötrofil sayısının 5300/microL ve hastaların %60'ının lenfosit sayısının <1000 /microL olduğu bulunmuştur. Ortalama lenfosit sayısı ise 880/microL'dir. AST 46 U/L, ALT 33 U/L, CK 171 U/L, venöz laktat 1,5 mmol/L, BNP 385.5 pg/Ml, prokalsitonin 0.2 ng/mL, D-dimer 438 ng/mL, ferritin 798 ng/mL, CRP 13 mg/dL, LDH 404.0 U/L olarak saptanmıştır. Ölüm oranının diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bulunduğu 65 yaş ve üzeri hasta grubunda, taburcu edilen hastalarda mutlak lenfosit sayısının diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür (125). Bizim çalışmamızda da hasta grupları arasında başvuru esnasındaki laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta grupları arasında mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, AST, LDH, CRP, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, PRO-BNP ve D-Dimer değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür. Hastalığı ağır geçiren hasta grubunda hastalığı hafif geçirenlere göre hemogram değerlerinde mutlak nötrofil sayısının daha yüksek değerde, mutlak lenfosit sayısının ve buna bağlı olarak lenfosit yüzdesinin ise daha düşük değerde olduğu görülmüştür. Biyokimyasal parametrelerden ise ağır hasta grubunda AST ve LDH, asemptomatik ve hafif-orta

hasta grubuna göre daha yüksek değerde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalarda prognostik faktör olarak düşünülen CK ve troponin değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,756$, $p=0,259$). Çalışmamızda akut faz reaktanlarından CRP ve ferritin sonuçları ise yine diğer birçok çalışma sonucu ile benzer şekilde hastalığı hafif geçiren hasta grubuna göre ağır hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p=0,004$). Prokalsitoninin ise asemptomatik grupta semptomu olan diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük değerde olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Ağır hasta grubunda diğer gruplara göre fibrinojen, PRO-BNP ve D-Dimer istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$). Bakılan kan gazı parametrelerinden PH ve laktat değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ağır hastaların hastaneye ilk başvuruda hastalığı hafif geçiren gruba göre daha yüksek mutlak nötrofil sayısı, AST, LDH, CRP, ferritin, fibrinojen, PRO-BNP ve D-Dimer değerlerine sahip oldukları görülürken aksine mutlak lenfosit sayısı ve yüzdelerinin ise daha düşük değerde olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu parametrelerin hastalığın prognozunu belirlemede kullanılabileceği düşünülmektedir. Ağır hastalardaki daha yüksek mutlak nötrofil sayısının ise görece olarak düşük mutlak lenfosit sayısı ile ilişkili olabileceği öngörülmüştür. Ayrıca asemptomatik hasta grubunda saptanan düşük prokalsitonin değerlerinin hastalığın semptomatik olup olmayacağı konusunda fikir verebileceği düşünülmektedir.

Çin’de Wang ve arkadaşlarının hastanede yatan 125 konfirme hasta ile yaptıkları bütün hastaların toraks BT ile tarandığı çalışmada hastaların %80’inde bilateral pnömoni saptanmış olup, %4 oranındaki hastada toraks BT görüntülemesi normal olarak raporlanmıştır. %15,2 hastada ise pnömoninin tek taraflı olduğu görülmüştür (126). Bizim çalışmamızda “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi” hastaların gruplandırılmasında temel alınmış olup rehberde “ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında SpO_2 düzeyi ≤ 90 altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar” ağır pnömoni grubunda değerlendirilmiştir. Biz de ağır hasta grubunu tanımlamak için bu kriterleri kullandık. Çalışmamızdaki tüm ağır

hastaların iki taraflı buzlu cam bulgusu olup bazı hastalarda buna konsolidasyonun da eşlik ettiği görülmüştür. Ancak çalışma sonunda edinilen verilere göre hastalık şiddeti azaldıkça hem pnömoni görülme oranının hem de akciğer tutulumunun azaldığı anlaşılmıştır. Yani hastalık akciğerde ne kadar tek taraflı ve az tutulum gösterdiyse hastalık şiddetinin de o kadar hafif seyirli olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda bulunan 500 hastadan 104 (%20,8) hasta ayaktan, 396 (%79,2) hasta ise yatırılarak takip edilmiştir. Ancak çalışmanın yapıldığı dönemde, hasta sayısı ve güncel bilgiler göz önünde bulundurularak pandemi rehberlerinde yer alan ayaktan ve yatan hasta kriterleri sık aralıklarla güncellenmiştir. Bu nedenle bu oranların şu anki güncel ayaktan ve yatan hasta oranından farklı olduğu düşünülmektedir. Yatan hastaların 85 tanesi ağır hasta grubunda yer almış ve bu hastalardan 27 (%31,8)'sinde YBÜ ihtiyacı gelişirken 58 hasta serviste takip edilmeye devam edilmiştir. Çalışmada YBÜ ihtiyacı gelişen tüm hastalar ağır hasta grubunda yer almıştır. Serviste yatmakta iken YBÜ ihtiyacı gelişme süresi ise ortalama 3,7 gündür. YBÜ ihtiyacı gelişen hastalarla takibini serviste tamamlayan hastalar arasında bizim çalışmamızda istatistiksel olarak cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak hastalar arasında şimdiye kadar yapılan pek çok çalışmada da belirtildiği üzere YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunun yaş ortalamasının, takibini serviste tamamlayan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. YBÜ ihtiyacı olmayan hastaların yaş ortalaması 61,8 iken YBÜ ihtiyacı olanların yaş ortalaması 64,1 bulunmuştur. Bunlara bağlı olarak yaştan hastalığın ağır seyretmesinde önemli faktörlerden olduğu düşünülmektedir. YBÜ ihtiyacı olan hastalar arasında 2 ve üzeri ek hastalığı olma durumu hastaların %51,9'unda mevcuttu. Herhangi bir ek hastalık varlığının, hastalığın hangisi olduğundan bağımsız olarak değerlendirildiğinde bile COVID-19'un ağır seyretme oranını artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). YBÜ ihtiyacı olan hasta grubunun hastaneye başvurma süresi 5,6 gün iken YBÜ ihtiyacı olmayan grupta bu daha düşük olup 4,7 gün olarak bulunmuştur. Ek hastalık sayısı ve hastaneye başvurma günü iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da YBÜ ihtiyacı olan grupta her ikisinin de daha yüksek olduğu dikkat çekicidir. YBÜ ihtiyacı olan grupta PCR pozitifliği oranı istatistiksel olarak da anlamlı şekilde diğer iki hasta grubuna yüksek bulunmuştur. Burada hastaneye başvurma süresinin PCR alınma

günü ve dolayısıyla PCR sonucunu da etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Daha önce hastalığın prognozunu belirlemede anlamlı olabileceğini belirttiğimiz değerlerden CRP, LDH, ferritin ve AST değerlerinin yine hastalığın daha ağır seyir gösterdiği YBÜ ihtiyacı olan grupta YBÜ ihtiyacı olmayan gruba göre daha yüksek, mutlak lenfosit sayısının ise daha düşük değerde olduğu görülmüştür. Daha önce semptomu olmayan hastalarda anlamlı şekilde düşük olduğu görülen prokalsitonin değerinin YBÜ ihtiyacı olan hasta grubundaki yüksekliği ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte dikkat çekicidir. Ayrıca bu değerlerin “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavisi” rehberinde YBÜ ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hasta özelliklerinde belirtilen bir çok kriterlerle de uyumlu olduğu gözlenmiştir (92). Bundan yola çıkarak merkezimizde YBÜ endikasyonu alan hastaların doğru seçildiği görülmüştür. Ayrıca bu kriterlerin COVID-19 hastalarında literatürle de uyumlu şekilde prognostik değerler olarak klinisyenlere yol gösterebileceği düşünülmektedir.

Hastanemizde incelediğimiz toplam hasta popülasyonunun %94,6’sına herhangi bir tedavi ajanı verildiği görülmüştür. Ağır hasta grubunda %100, hafif-orta hasta grubunda %93,3, asemptomatik hasta grubunda dahi bu oran %95,2’dir. Çalışmamızın yapıldığı dönem itibarıyla hastalığın tüm dünya için henüz yeni dönemde olması ve buna bağlı olarak tedavi seçeneklerinin hem kısıtlı, temini zor hem de aksine kafa karışıklığı yaratacak kadar çok olması tedavi rejimlerinin de çeşitliliğine yol açmıştır. Ancak ülkemizde ve merkezimizde hastalara “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavisi” rehberi temel alınarak tedavi rejimleri düzenlendiğinden dolayı seçenekler sınırlı kalmıştır. İlaç temini de bütün insanlığı etkileyen hastalığın başlangıç döneminde ihtiyacın çok fazla olması nedeniyle bazı ilaçlar için zor olmuştur. Çalışmamızın yapıldığı dönemin uzun bir kısmında favipravir kullanımı için de şartlar sınırlıydı. Başlangıç döneminde sadece YBÜ şartlarında takip edilen hastalar için kullanımına izin verilen favipravirin sonrasında temini daha kolay hale gelmiş ve belirli aralıklarla güncellenen rehber ile serviste yatan hastalara ve daha sonra da ayaktan takip edilen hastalar için de kullanımına izin verilmiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki favipravirin tüm gruplarda kullanılma oranının şu an ki güncel tedavi rejimi oranlarına kıyasla daha düşük olduğu düşünülmektedir. HQ ise daha kolay temin edilmesi ve hastalığın

başlangıcında tedavi rejimlerinde daha sık adının geçmesi nedeniyle “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Erişkin Hasta Tedavisi” rehberinde de tüm hasta gruplarında tek başına ya da favipravirle birlikte kullanılması tavsiye edildiğinden çalışmamızda antiviral grupta en yüksek oranda kullanılan ajan olmuştur. HQ tüm hasta populasyonunda 397 (%79,4) hastada kullanılmıştır. Ancak favipravir ve HQ incelendiğinde, iki ajandan favipravir kullanımının istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde hastalık şiddeti arttıkça artış gösterdiği ve HQ kullanımının ise hastalık şiddeti ile ters orantılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,003$). Rehberde daha önce önerilen Azitromisin ve oseltamivirin kullanımı ise yine daha yüksek oranda ağır hasta grubunda olmuştur ve bu oran istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Haziran 2020'de ABD FDA, bilinen ve potansiyel faydaların artık bilinen ve potansiyel risklerden daha ağır basmadığını belirterek şiddetli COVID-19 hastalarında bu ajanlar için acil kullanım onayını iptal etmiştir. Hem CQ hem de HQ, in-vitro olarak SARS-CoV-2'yi inhibe edebilir. Ancak, kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, COVID-19'lu hastalar için klinik bir fayda sağlamadıklarını göstermektedir. COVID-19 ile hastanede yatan 479 hastanın randomize, kör, plasebo kontrollü bir çalışmasında; HQ, plaseboya kıyasla 14 günlük klinik durumu veya 28 günlük mortaliteyi iyileştirmemiştir ve bu durumda yararının olmadığı düşünülerek çalışma erken sonlandırılmıştır. Çeşitli potansiyel tedavileri standart bakımla karşılaştıran başka bir çalışma ise mortalite veya hastanede yatış zamanında azalma tespit edilmediğinden HQ kollarını sonlandırmıştır. Oksijen desteği gerekmeyen veya sadece düşük akışlı oksijen desteği (4 L/dk) alıp hastanede yatan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise HQ'nin (azitromisin ile veya azitromisin olmadan) 15 günlük takipte klinik durumu iyileştirmede gösterilmiştir. Gözlemsel veriler çeşitli kısıtlamalara sahip olsa da genel olarak HQ veya CQ ile klinik fayda sağlanamadığı düşünülmektedir (83).

Favipiravir ise bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için daha önceden mevcut olan bir RNA polimeraz inhibitörüdür, Hindistan'da ise hafif COVID-19 tedavisi için mevcuttur; ABD ve bazı başka ülkelerde ise COVID-19 tedavisi için

linik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Favipiravirin, veriler sınırlı olmasına rağmen SARS-CoV-2 RNA klirensini hızlandırabileceği dūřınılmektedir (83).

“T.C. Saęlık Bakanlıęı COVID-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu Eriřkin Hasta Tedavisi” rehberinde ise ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olgularında, ayaktan izlenecek komplike olmayan veya hafif-orta pnōmonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında, komplike olmayan olası/kesin tanılı COVID-19 olgularında tedavi önerilerinde HQ ve/veya favipravir 5 gūn önerilmektedir. Hafif-orta seyirli pnōmonili (aęır pnōmoni bulgusu olmayanlar) olası/kesin COVID-19 olgularında ve aęır pnōmonili olası/kesin COVID-19 olgularında ise HQ ve/veya favipravir 5-10 gūn önerilmektedir. HQ alırken klinięi aęırlařan ya da pnōmoni bulguları ilerleyen olgularda ise sadece favipravir önerilmekte olup tedavi sūresi 5-10 gūn olarak belirtilmiřtir (92).

Çalıřmamızda COVID-19 ile takip edilen gruplarda antibakteriyel ajan olarak sekonder bakteriyel enfeksiyon dūřınılerek en yūkses oranda levofloksasin kullanıldıęı gōrūlmūřtur. Antibakteriyel ve antifungal ajanların klaritromisin dıřında istatistiksel olarak da anlamlı řekilde daha yūkses oranda aęır hasta grubunda kullanıldıęı gōrūldū. Klaritromisin de daha yūkses oranda aęır hasta grubunda kullanılmıř ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıřtır. Antibakteriyel ve antifungal ajanların sıklıkla aęır hasta grubunda kullanılması gōrūntūleme bulgularında daha çok bakteriyel enfeksiyon lehine olduęu dūřınılen konsolidasyon bulgusunun da daha yūkses oranda aęır hasta grubunda bulunması ile uyumludur.

Hastanemizde nazal kanūl ya da maske ile uygulanan oksijen tedavisi hastalıęın řiddeti ile doęru orantılı olarak artacaęından en yūkses oranda aęır hasta grubunda kullanılmıřtır. Maske ile verilen oksijen tedavisinde nazal kanūl yoluyla verilen oksijen tedavisine gōre hasta uyumu da gōz önūnde bulundurulduęunda oksijen miktarındaki kaçak daha az olacaęından, aęır hasta grubuna %62,4 oranla maske ile oksijen, %37,6 oranla nazal kanūl yoluyla oksijen tedavisi uygulandıęı gōrūlmektedir. Toplam hasta popūlasyonunda entūbasyon 12 hastaya uygulanmıř ve entūbasyon oranı %2,4 olarak bulunmuřtur. Entūbasyon yapılan 12 hastadan 11 tanesi aęır hasta grubunda, 1 tanesi ise hafif-orta hasta grubunda yer almıřtır. 85 kiřinin olduęu aęır hasta grubu içerisinde ise entūbasyon oranı %12,9’dur. Aęır hasta

grubunda entübasyona gidişin ortalaması 5,6 gündür. 19/10/2020–25/10/2021 tarihli “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Haftalık Durum Raporu” COVID-19 hastalarının %9,1’inin entübe edildiğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da ağır hasta grubu içerisinde daha yüksek olan entübasyon oranının genel hasta grubu içerisinde değerlendirildiğinde %2,4 olması Türkiye ortalamasının altında olduğunu göstermiştir (114).

Çin Wuhan’da Zhou ve arkadaşlarının yaptığı laboratuvar olarak doğrulanmış 18 yaş üstü yatan hastalarla yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada 191 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 137 tanesi taburcu edilirken 54 tanesinde mortalite gelişmiştir. 191 hastanın yaş ortalaması 56 olup mortalite gelişen hasta grubunda ise 69 olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmada tüm hastalar içerisinde erkek cinsiyet %62, ölen hasta grubunda ise %70 oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (127). İran’da tek merkezli veri tabanından yapılan retrospektif bir çalışmada ise PCR ile doğrulanmış ya da klinik olarak COVID-19 tanısı almış hastanede yatan 2964 hastanın epidemiyolojik özellikleri incelenmiştir. 20 yaş altında 10 hasta bulunan çalışmada hastaların yaş ortalaması 55,5 olarak bulunmuş olup vakaların %27,3 oranla büyük çoğunluğu 50-60 yaş arasında olup hastaların %66’sının erkek cinsiyette olduğu belirtilmiştir. Çalışmada 239 ölüm olup vaka ölüm oranı %8,06 olarak bulunmuştur. Mortalite gelişen hastaların yaş ortalaması 65 olarak bulunmuş olup yaş grupları arasında 80 yaş üzeri hastalarda vaka ölüm oranının %19,27 ile tüm yaş grupları arasında en yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğu 60 yaşın üzerinde olup ek hastalığa sahip olma oranının %15,89 olduğu belirtilmiştir (128). Bizim çalışmamızda hastalar mortalite gelişen grup ve mortalite gelişmeyen grup olarak karşılaştırılarak da incelenmiştir ve mortalite gelişen 10 hasta vardır. Bunların 2 (%20) tanesi hafif-orta hasta grubunda, 8 (%80) tanesi ise ağır hasta grubundadır. Yaş ortalaması diğer çalışmalarla benzer şekilde mortalite gelişen grupta ortalama 77,6 iken, mortalite gelişmeyen grupta 47,6 bulunmuştur. Bu yaş farkı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0,001$). Hastaların yaşları gruplar halinde sınıflandırıldığında mortalite gelişen gruptaki hastalardan 9 (%90) kişinin 65 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Ayrıca bu grupta en genç yaş aralığı olan 18-45 yaş arasında hiç hasta bulunmamaktaydı. Mortalite gelişmeyen grupta ise en çok hasta en genç yaş aralığı olan 18-45 yaş

aralığında bulunmaktaydı. İki grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı bulunan yaş faktörü arttıkça mortalite riskinde de artış olduğu görülmüştür (**p<0,001**). 18-45 yaş grubuna göre 65 yaş ve üzeri grupta mortalite riski 48 kat artarken, 46-65 yaş grubunda ise bu risk 2,46 kattır.

19/10/2020 -25/10/2021 tarihli “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Haftalık Durum Raporu” Türkiye’deki laboratuvar onaylı COVID-19 hastaları içindeki ölüm hızının %2,70 olduğunu, en düşük ölüm hızının %0,04 ile 15-24 yaş grubunda gerçekleşirken en yüksek ölüm hızının %30,81 ile 80 yaş ve üzeri gruba ait olduğu belirtilmiştir. COVID-19 nedeniyle vefat edenlerin %62’si erkek, %38’i ise kadındır. Ölümünün %73’ünün 65 yaş ve üzeri kişilerde gerçekleşmesine rağmen hasta sayılarının sadece %11’inin bu yaş grubunda olduğu belirtilmiştir (114). Çalışmamızda ölüm oranı %2 olarak bulunmuştur. Ayrıca hasta grupları incelendiğinde ağır grupta asemptomatik gruba göre ölüm riskinin 8,73 kat arttığı görülmüştür. 19/10/2020 -25/10/2021 tarihlerini kapsayan durum raporunda mortalite gelişenlerin %62’sinin erkek olduğu belirtilmiş olmasına rağmen çalışmamızda mortalite gelişenlerde erkek ve kadın oranı eşit bulunmuştur. Ayrıca cinsiyet faktörünün ölüm riskinde herhangi bir artışa sebep olmadığı görülmüştür.

Hastaların kronik hastalık sayısı incelendiğinde 2 ve üzeri kronik hastalık olmasının mortaliteyi kronik hastalık olmayan gruba göre 13,13 kat artırdığı bulunmuştur. 1 kronik hastalığı olan grupta ise bu risk artışı 6,56 kattır. Kronik hastalık sayısının artışının, mortalite gelişen grupta mortalite gelişmeyen gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (**p=0,006**). Mortalite gelişen grubun hastaneye başvuru süresi ortalama 5,6 gün olarak bulunurken, mortalite gelişmeyen grupta bu sayı ortalama 4,4 gündü. Mortalite gelişmeyen grupta daha erken başvuru olması dikkat çekici idi.

Görüntüleme bulgularından pnömoni varlığı ve iki taraflı bulgu olması mortalite gelişen ve gelişmeyen grup arasında mortalite gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,007, p=0,006**). Pnömoni olmasının ölüm riskini 13,6 kat artırdığı görülmüş olup mortalite gelişen hastaların tamamında pnömoni saptanmıştır. İki taraflı bulgu ise mortalite gelişen 9 (%90) hastada görülmüş olup bunun mortalite riskini 11,8 kat artırdığı bulunmuştur. Çalışmamızdan

elde ettiğimiz mevcut bulgularla COVID-19’da akciğer tutulumunun hastalığın seyrinde ve prognozunda kilit rol oynayan faktörlerden olduğu düşünölmektedir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda olası ya da kesin COVID-19 tanılı 500 hasta incelenmiştir. Yeni bir hastalık olan COVID-19 ile bilgiler halen yetersiz olup hastalığın aydınlatılabilmesi için yeni araştırmalara ve bunun sonucunda edinilecek yeni bilgilere ihtiyaç vardır. Biz de çalışmamızla hastalığın seyrini belirleyen durumları daha iyi anlayabilmek adına hem ayaktan hem de serviste takip ettiğimiz hastaların verilerini değerlendirip hasta grupları arasında anlamlı olabilecek değerleri ortaya çıkarmayı amaçladık.

Hastalar, hastalığın klinik seyrine göre 3 gruba ayrıldı. Gruplar kendi arasında ve toplam hasta popülasyonu ile karşılaştırıldı. Epidemiyolojik ve komorbidite verilerinden hastanın takip durumu, yaş, sağlık çalışanı olma durumu, herhangi bir eşlik eden kronik hastalık olması ve bu hastalıklardan HT ve DM varlığı, sigara kullanımı, gruplar arasındaki PCR pozitiflik ve toraks BT bulgusunun olması ya da olmaması faktörlerinin hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Hasta grupları arasında cinsiyet faktörü ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hastaların olası ya da kesin COVID-19 vaka ile teması ya da yurtdışı öyküsünün varlığı ve oranları toplam hasta popülasyonu içerisinde değerlendirildi.

Hasta grupları arasında başvuru anındaki semptom süresinin, istatistiksel olarak anlamlı olmamasının yanında hasta grupları arasında yapılan karşılaştırma tablolarında hastalık şiddeti ilerledikçe hep daha uzun olduğu görüldü. Hasta grupları arasında semptomlar değerlendirildiğinde ise balgam, nefes darlığı, bulantı ve kusma olması ağır hasta grubu için istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer semptomlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grupları arasında sıklık sırası değerlendirildi.

Hasta grupları arasında laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve yüzdesi, AST, LDH, CRP, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, PRO-BNP, D-Dimer sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Akciğer görüntüleme tetkikleri değerlendirildiğinde; pnömoni olması, gruplar arasında toraks BT çekilme durumu ve toraks BT bulgularından olan buzlu cam ve konsolidasyon ile bunların tek taraflı ya da çift taraflı olması hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Yatan hastalarda gelişen YBÜ ihtiyacı ve buna sebep olduğu öngörülen faktörler serviste takip edilen ağır hastalar ve YBÜ ihtiyacı olan ağır hastalar arasında karşılaştırıldı. Burada PCR pozitifliğinin olması ve laboratuvar değerlerinden CRP, LDH, ferritin, lenfosit sayısı ve AST değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Cinsiyetin, kronik hastalık sayısının, sigara kullanımının, D-Dimer, troponin, lenfosit yüzdesi, nötrofil sayısı, CK, ALT ve prokalsitonin değerlerinin YBÜ yatışı açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Yaş ve başvuru anındaki semptom süresi de iki grup arasında anlamlı olmamakla beraber YBÜ gelişen hasta grubunda her ikisinin de daha uzun süreli olduğu görüldü.

Hasta grupları arasında verilen tedavi rejimleri değerlendirildiğinde, klaritomisin dışında verilen tüm rejimlerin hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Hastalara verilen oksijen miktarının ağır hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü.

Mortalite gelişen hastalar, mortalite gelişmeyen hasta grubu ile mortaliteye sebep olan risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Hastalar arasında hastalık şiddeti, hasta yaşı, kronik hastalık sayısı, ek hastalıkların ve bazı görüntüleme bulgularının mortalite riskini artırdığı görüldü.

Çalışmamızda oldukça büyük bir hasta grubu değerlendirildiği için ortaya çıkan verilerin pandemi halen devam ederken bilime faydalı olacağı düşünülmektedir. Çalışmamız, olgu sayısı açısından Türkiye'deki en geniş vaka serisini içermesinin yanında, vakaların demografik, epidemiyolojik, risk faktörleri, temas öyküleri, semptom, muayene, klinik seyir, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile tedavi süreçlerinin yer aldığı birçok parametrenin birlikte değerlendirildiği çalışma olması ile de önem taşımaktadır. Bunun yanında, hastaların klinik şiddetine, YBÜ ihtiyacına ve mortalite gelişme durumlarına göre karşılaştırılması ve risk faktörlerinin tespit edilmesiyle de pandemi yönetimine katkı sağlayacak önemli verilere ve sonuçlara ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiolojivetanipdf.pdf> 7 Aralık 2020, Ankara.
2. Kolifarhood G, Aghaali M, Saadati HM, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and clinical aspects of COVID-19; a narrative review. Archives of academic emergency medicine. 2020;8(1).
3. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji. İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi. 2020;30:27-35.
4. Memikoğlu O, Genç V. COVID-19. E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi (Ed). 2020.
5. Berry M, Gamielien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. Viruses. 2015;7(3):996-1019.
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020;395(10224):565-74.
7. İD AGE. Dünyada ve Türkiye’de 2019 Koronavirüs Pandemisi. FLORA. 2020;25(1):1-8.
8. Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. Journal of medical microbiology. 2003;52(8):715-20.
9. <https://www.who.int/csr/don/24-february-2020-mers-saudi-arabia/en/> 24 February 2020.
10. Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi. 2020;41(2):145.
11. BUDAK F, KORKMAZ Ş. COVID-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi. 2020(1):62-79.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020;395(10223):497-506.
13. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
14. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae.
15. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=cov%C4%B1d19&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4 last updated: Dec 03, 2020.
16. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses> Last update 08/09/2020.
17. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends in microbiology. 2016;24(6):490-502.

18. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]: StatPearls Publishing; 2020.
19. Kahn JS, McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2005;24(11):S223-S7.
20. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. Viruses. 2019;11(1):60.
21. Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2020.
22. Tok TT, Tatar G. Structures and functions of coronavirus proteins: Molecular modeling of viral nucleoprotein. Int J Virol Infect Dis. 2017;2(1):001-7.
23. TANRİVERDİ ES. COVID-19 Etkeninin Özellikleri.
24. Kazi L, Lissenberg A, Watson R, De Groot RJ, Weiss SR. Expression of hemagglutinin esterase protein from recombinant mouse hepatitis virus enhances neurovirulence. Journal of virology. 2005;79(24):15064-73.
25. Parks JM, Smith JC. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. New England Journal of Medicine. 2020;382(23):2261-4.
26. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020.
27. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of medical virology. 2020;92(4):418-23.
28. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. Journal of Molecular Biology. 2020.
29. Yuan F, Wang L, Fang Y, Wang L. Global SNP analysis of 11,183 SARS-CoV-2 strains reveals high genetic diversity. Transboundary and Emerging Diseases. 2020.
30. Singh DD, Han I, Choi E-H, Yadav DK. Immunopathology, host-virus genome interactions, and effective vaccine development in SARS-CoV-2. Computational and Structural Biotechnology Journal. 2020.
31. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. Journal of medical virology. 2020;92(6):584-8.
32. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> 21 January 2020.
33. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. Annals of internal medicine. 2020.
34. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. Emerging infectious diseases. 2020;26(7):1628.
35. Hamner L. High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice—Skagit County, Washington, March 2020. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69.

36. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. *JAMA internal medicine*. 2020.
37. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *Jama*. 2020;323(16):1610-2.
38. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):10.3201.
39. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020;582(7813):557-60.
40. Zhou J, Otter J, Price JR, Cimpeanu C, Garcia DM, Kinross J, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *medRxiv*. 2020.
41. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-8.
42. He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(5):672-5.
43. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA internal medicine*. 2020.
44. Fontana L, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding Viral Shedding of SARS-CoV-2: Review of Current Literature. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020:1-35.
45. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
46. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(14):411.
47. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2020;17(9):e1003346.
48. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, Kurbatova EV, Tobolowsky FA, Schneider ZD, et al. COVID-19 in Americans aboard the Diamond Princess cruise ship. *Clin infect dis*. 2020.
49. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
Updated Dec. 8, 2020.
50. Cevik M, Marcus J, Buckee C, Smith T. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy. Available at SSRN 3692807. 2020.
51. Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, et al. Community and close contact exposures associated with COVID-19 among symptomatic adults ≥ 18 years in

- 11 outpatient health care facilities—United States, July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(36):1258.
52. Rabenau H, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr H. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Medical microbiology and immunology*. 2005;194(1-2):1-6.
 53. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. 2020;104(3):246-51.
 54. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, Krause M, Holland B, Wood S, et al. Simulated sunlight rapidly inactivates SARS-CoV-2 on surfaces. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020.
 55. Otter J, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg S, Weber D. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *Journal of Hospital Infection*. 2016;92(3):235-50.
 56. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
 57. Robbiani D, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi J, Wang Z, Cho A. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* [Internet]. 2020.
 58. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*. 2020.
 59. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020.
 60. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clinical infectious diseases*. 2020.
 61. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
 62. Gupta V, Bhoyar R, Jain A, Srivastava S, Upadhyay R, Imran M. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2.[Internet]. 2020 [updated 15 September 2020; cited 17 September 2020].
 63. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
 64. To KK-W, Hung IF-N, Chan K-H, Yuan S, To W-K, Tsang DN-C, et al. Serum antibody profile of a patient with COVID-19 reinfection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

65. Mulder M, Oude BM, GeurtsvanKessel C, Sikkema R, Jacobs E, Koopmans M, et al. Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
66. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020;8(1):e41.
67. Cevik M, Bamford C, Ho A. COVID-19 pandemic—A focused review for clinicians. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020.
68. Sia SF, Yan L-M, Chin AW, Fung K, Choy K-T, Wong AY, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020;583(7818):834-8.
69. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
70. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020.
71. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):568-76.
72. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html> Updated Jan. 6, 2021.
73. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine*. 2020;172(9):577-82.
74. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> 27 May 2020 | COVID-19: Clinical care.
75. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=cov%C4%B1d%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2249070035 last updated: Dec 14, 2020.
76. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> Updated Dec. 1, 2020.
77. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6.
78. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37699/0/covid-19rehberienfeksiyonkontroluveizolasyonpdf.pdf> 1 Haziran 2020, Ankara.
79. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html> Updated Nov. 27, 2020.
80. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *The European respiratory journal*. 2019;53(4).

81. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Last Updated: December 3, 2020.
82. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/concomitant-medications/> Last Updated: July 30, 2020.
83. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=cov%C4%B1d%2019%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3855514466 last updated: Dec 07, 2020.
84. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-preliminary report. The New England journal of medicine. 2020.
85. Group TWREaFC-TW. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020;324(13):1330-41.
86. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-3b/> Last Updated: November 03, 2020.
87. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2/> Last Updated: November 03, 2020.
88. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). bmj. 2020;371.
89. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/> Last Updated: November 3, 2020.
90. Batirel A. COVID-19'un Özgün Tedavisi.
91. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/> Last Updated: October 9, 2020.
92. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> 9 Ekim 2020, Ankara.
93. Dabbous HM, El-Sayed MH, El Assal G, Elghazaly H, Ebeid FF, Sherief AF, et al. A Randomized Controlled Study Of Favipiravir Vs Hydroxychloroquine In COVID-19 Management: What Have We Learned So Far? 2020.
94. Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M, Youhanna S, Richardson P, Ottaviani S, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. Science Advances. 2020:eabe4724.
95. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interferons/> Last Updated: August 27, 2020.
96. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress

- syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. The Lancet Rheumatology. 2020.
97. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hiv-protease-inhibitors/> Last Updated: July 17, 2020.
98. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/> Last Updated: July 17, 2020.
99. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/> Last Updated: December 17, 2020.
100. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/vitamin-c/> Last Updated: November 3, 2020.
101. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/vitamin-d/> Last Updated: July 17, 2020.
102. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/zinc/> Last Updated: July 17, 2020.
103. Alpay A. COVID-19 Aşıları: Tünelin Ucundaki Işık. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.29(Özel Sayı):94-100.
104. Dindar Demiray E, Alkan Çeviker S. Aşı ve Toplumsal Korunma. 2020.
105. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ; İç Hastalıkları Anabilim Dalı İHvKMAD, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı; Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/inline-files/covid19_pandemi_raporu.pdf.
106. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs> Content current as of: 03/02/2021.
107. <https://hasuder.org.tr/yeni-corona-virus-covid-19-son-durum-ve-bilgi-notu/> 26 Şubat 2020.
108. https://www.tahud.org.tr/file/58f0a672-b2e0-482e-bf7c-61749426bac7/COVID-19_11Mart2020.pdf
109. https://www.tahud.org.tr/file/4f42cbfd-bbd9-4bf4-91b0-29698f53f198/COVID-19_Rehberi.pdf 25 mart 2020.
110. <https://www.tahud.org.tr/news/covid-19>.
111. https://www.tahud.org.tr/file/cdd0219d-4c17-4460-ade3-0b0aad742c0b/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJII_VE_TANI.pdf 1 Haziran 2020.
112. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> Updated Dec. 22, 2020.
113. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42.
114. COVID-19 Haftalık Durum Raporu 19/10/2020 – 25/10/2020 Türkiye https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39229/0/covid-19-haftalik-durum-raporu---43pdf.pdf?_tag1=70F7CD89B8F7191D8FAD3ACF29EF550190C31B61

115. PALA SÇ, METİNTAS S. COVID-19 PANDEMİSİNDE SAĞLIK ÇALIŞANLARI. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2020;5:175-87.
116. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661#:~:text=Son%2012%20ay%20i%C3%A7erisinde%2015,11%2C2%20ile%20artroz%20izledi.>
117. Rossato M, Russo L, Mazzocut S, Di Vincenzo A, Fioretto P, Vettor R. Current smoking is not associated with COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020;55(6):2001290.
118. Sönmez Ö, Taşdemir ZA, Kara HV, Akçay Ş. COVID-19 ve Tütün. *ğer: Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler* başlıklı ek sayısında derlemeyi. 2020:22.
119. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, Salomon JA, Studdert DM, Andrews JR, et al. The household secondary attack rate of SARS-CoV-2: A rapid review. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
120. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet*. 2020;396(10250):535-44.
121. Khanh NC, Thai PQ, Quach H-L, Thi N-AH, Dinh PC, Duong TN, et al. Transmission of SARS-CoV 2 during long-haul flight. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(11):2617.
122. Hu M, Lin H, Wang J, Xu C, Tatem AJ, Meng B, et al. The risk of COVID-19 transmission in train passengers: an epidemiological and modelling study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
123. Tenforde MW, Rose EB, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, et al. Characteristics of adult outpatients and inpatients with COVID-19—11 academic medical centers, United States, March–May 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(26):841.
124. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
125. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*. 2020.
126. Wang R, Pan M, Zhang X, Han M, Fan X, Zhao F, et al. Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *International journal of infectious diseases*. 2020;95:421-8.
127. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020.
128. Nikpouraghdam M, Farahani AJ, Alishiri G, Heydari S, Ebrahimnia M, Samadinia H, et al. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104378.

EKLER

EK-1, FORM-1

COVID ŞÜPHELİ HASTA ANAMNEZ FORMU

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

SEMPTOMLAR:

Ateş:

Öksürük:

Nefes darlığı:

Tat-koku kaybı:

Baş ağrısı:

Bulantı-kusma:

İshal:

Burun akıntısı:

Miyalji:

Karın ağrısı:

Boğaz ağrısı:

Semptomların Başlangıç Tarihi:

HİKAYE:

SON 14 GÜN İÇİNDE KENDİSİ VEYA EV HALKINDAN YURTDIŞINDA BULUNMA ÖYKÜSÜ :

SON 14 GÜN İÇİNDE COVID 19 + OLAN HASTA İLE TEMAS ÖYKÜSÜ :

SON 14 GÜN İÇİNDE ÇEVRESİNDE SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU NEDENİYLE HASTANEYE YATAN YAKINI :

KOMORBİDİTELERİ: DM / HT / KAH / KOAH / ASTİM / MALİGNİTE / DİĞER(.....)

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

Sigara kullanımı:

Gebelik durumu:

TARİH:
SAAT:
KLİNİK:

VİTAL BULGULAR/MUAYENE:

Vücut sıcaklığı:

TA:

SATURASYON:

SOLUNUM SAYISI:

Nabız:

Akciğer Bulguları:

Orofarenks Muayenesi:

GÖRÜNTÜLEME:

PA/AKC:

TORAKS BT:

NUMUNE:

PCR:

ANTİKOR TESTİ:

EK-2, FORM-2

Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi

COVID-19 Hasta Takip Formu

İsim-soyisim:

Yatış Tarihi:...../...../

Yaş:

Taburcu Tarihi:...../...../

Cinsiyet:

18-49 yaş kadınlar için beta HCG sonuç:

EKG:QTC/ARİTMİ:

COVID-19 Test Bilgileri

SONUC	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
PCR	Pozitif/negatif				
ANTİKOR IGM/IGG					

Fizik Muayene Bulguları

	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Ateş										
Nabız										
TA										
SO2										
Ral	Var/Yok									
Ronkus	Var/Yok									
Sarılık	Var/Yok									
Uyku hali	Var/Yok									
Ödem	Var/Yok									

TORAKS BT TARİH:	BAKTERİYEL PNÖMONİ	VİRAL PNÖMONİ	BAKTERİYEL+VİRAL PNÖMONİ	DİĞER....	
PA-AC TARİH:					

Laboratuvar Bulguları

	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Lökosit										
Lenfosit										
Nötrofil/lenfosit										
Trombosit										
Hemoglobin										
Üre/Kre/GFR										
AST/ALT										
troponin										
CK/CKMB										
D-dimer										
LDH										
Procalcitonin										
CRP										
laktat										
ferritin										
fibrinojen										
PT/PTT/INR										

Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Yan Etki İzlem Formu

Tarih	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
HİDROKSİKLOROKİN										
Yan etki	Var/yok									
AZİTROMİSİN										
Yan etki	Var/yok									
OSELTAMİVİR										
Yan etki	Var/yok									
FAVİPİRAVİR										
Yan etki	Var/yok									
STEROİD										
Yan etki	Var/yok									
Antibiyotikler										
Yan etki	Var/yok									
Tam Kan (ünite) replasman iht										
Yan etki	Var/yok									
Devamlı ilaçlar										
Yan etki	Var/yok									

NOTLAR:

1. Formlar her sabah devir öncesi devreden ekip tarafından eksiksiz biçimde doldurulur.
2. **Fizik muayene bulguları doldurulurken ilgili güne ait en yüksek ateş, en yüksek nabız, en düşük arteriyel tansiyon ve en düşük SO2 değerleri yazılır.**
3. Gün içerisinde birden fazla hemogram, biyokimya, CRP ve D-dimer tetkiki istenmişse aynı tarih not edilerek ayrı ayrı yazılır.

EK-3, FORM-3

Ad-soyad :		TC:				
Uyruk:	TC	TC dışı	Yaş:			
Meslek:						
Yatış tarihi:						
Yattığı klinik:						
Yurt dışı öyküsü:	Var / yok		YURT DIŞINDAN GELENLE TEMAS :			
Komorbiditye	Yok	Dm	Ht	Kah	Koah	Obezite
	Astım	KBY /Dializ /	Malignite	Kc Hast	İmmsup	Ky
	Obezite	Bmr:	Gebelik			
Semptomlar:	Yok	Ateş	Öksürük	Balgam	Nefes Darlığı	Tat Kaybı
Baş Ağrısı	Boğaz Ağrısı	Miyalji	Karın Ağr.	İshal	Göğüs Ağr.	
Burun Akıntısı	Gözde Kızarıklık	Yorgunluk/ Halsizlik	Anosmi	Bulantı	Kusma	Denge Bzk
Sigara kullanımı: var /yok						
Hastaneye başvuru kadar geçen süre:						

Temas Öyküsü: (Covid+ Vaka İle)	Temas Yok	Hastane İçi	Aile İçi	Toplum
Sağlık Çalışanı:	Evet	Hayır		
Pnömoni:	Var	Yok		
Toraks Bt	Buzlu Cam	Konsolidasyon	1. Tek Tarflı 2. İki Tarflı	ARDS
Pa-Akc	Buzlu Cam	Konsolidasyon	1. Tek Tarflı 2. İki Tarflı	ARDS
Oksijen İhtiyacı:	Yok	2 Lt / >2lt	Maske	Yüksek Akım
Entübasyon	Var	Yok	Süre:	
Sonuç				

Profilaksi Kullanımı: Yok / HQ
1. PCR: POZ/NEG
2. PCR: POZ/NEG
3.PCR: POZ/NEG
4. PCR: POZ/NEG
HIZLI ANTİKOR: POZ/NEG
TEDAVİ SONU ANTİKOR: POZ/NEG

	Başlangıç tarihi	Bitiş tarihi	Toplam gün
HQ:			
Azitromisin:			
Levofloksasin:			
Seftriakson:			
Klaritromisin			
Favipravir:			
Pip-tazo :			
Oseltamivir:			
Tocilizumab			
Diğer :1. 2.			
Yatış süresi			

	YATIŞ	2.gün	5.gün	TABURCU
Saturasyon:				
Ateş:				
Nbz				
Tansiyon:				
Solumun Sayısı:				
Ekg / Qt				
Kan Kültürü				
İdrar Kültürü				
Balgam Kültürü				
Kan Gazı	Ph:	Pco2:	Po2:	Sat:
	Laktat:	Hco3:		

	GELİŞ	2.gün	5.gün	TABURCU
Wbc				
Hgb				
Plt				
Nötrofil				
Lenfosit				
Lym %				
Kreatin				
Ast				
Alt				
Ggt/Alp				
Tk/Tg				
Ck				
Ck-Mb				
Troponin				
Ldh				
Ferritin				
Fibrinojen				
Crp				
Sedim				
Procalsitonin				
Pro-Bnp				
D-Dimer				
Pt/Inr				

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Feray AYCAN YILMAZ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006-2012)

Ankara Atatürk Lisesi (2002-2006)

Mehmet Akif İlköğretim Okulu (1995-2002)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

Gerede Devlet Hastanesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A. B. D.

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

6. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu (2017)

7. Türkiye EKMUD Uluslararası Kongresi (2018)