



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğı

**COVID-19 TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ İLE TEDAVİ YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yekta ÖZKILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2022



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

**COVID-19 TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ İLE TEDAVİ YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yekta ÖZKILIÇ

Tez DanıŐmanı
Prof. Dr. İlhami ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk zamanlardan itibaren bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan, örnek tavırları ile yoluma ışık tutan, tezimin planlanması ve yazım süreçlerinde desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlhami ÇELİK'e,

Tez yazma sürecinin tüm aşamalarında sabırla destek olan Uzm. Dr. Esmâ ERYILMAZ EREN ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca katkıları olan kliniğimizin tüm uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zor zamanlarda destek olabilen, yüzümü güldüren asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber çalıştığımız hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni bu zamanlara emekle getiren, yoğun eğitim hayatımda destek olan anne ve babama,

Hayatımın her anında yanımda olan, desteğini ve emeğini esirgemeyen, hayatıma pozitiflik katan sevgili eşime,

Annesine verdiği kocaman sevgiyle her aşamayı daha sabırlı, daha güçlü geçirmemi sağlayan canım oğluma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yekta ÖZKILIÇ

KAYSERİ/2022

COVID-19 TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ İLE TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının sonlarında, nedeni saptanamayan pnömoni kümelenmeleri ortaya çıkması üzerine etkeni araştırılmaya başlanmış ve pnömoniyeye yol açan etkenin yeni bir koronavirüs olduğu bildirilmiştir. Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan bu virusun yol açtığı hastalığa da koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verilmiştir.

Hastalığın tanı, tedavi ve prognozunu göstermede farklı birçok parametre kullanılmakta olup halen çok farklı klinik tablolar ile seyretmekte ve tedavide çok farklı yaklaşımlar göze çarpmaktadır.

Hastanemizde 11.03.2020 ile 08.03.2022 tarihleri arasında ayaktan başvuran toplam COVID-19 hasta sayısı 451.110, yatan toplam COVID-19 hasta sayısı 83.132, pandemi kliniklerinde yatan hasta sayısı 70.775, pandemi yoğun bakımlarında yatan hasta sayısı 11.225, entübe takip edilen COVID-19 hasta sayısı 4.688, COVID-19 PCR testi pozitif exitus hasta sayısı 3.145 idi. Bu çalışmada 500 hastanın klinik verileri, kullanılan tedaviler ve 28.gün mortalite oranları irdelenmiştir. Böylece ikinci yılı aşan pandemide hastalık takibi, tedavi ve prognozun öngörülmesinde hastanemize ait verilerin sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, retrospektif gözlemsel bir kohort çalışma olarak 01.09.2020-01.02.2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile hastanemizde yatarak takip ve tedavi edilen hastalarda yapıldı. Çalışmaya en az bir nazo-orofarengal örnekte SARS CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği saptanan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi.

Tekrarlayan hastane yatışları olan hastalarda sadece ilk yatışları çalışma kapsamına alındı.

Tüm hastaların yatış anındaki demografik-klinik özellikleri, altta yatan hastalıklar, laboratuvar sonuçları, radyolojik bulguları ve verilen tedaviler çalışma

formuna kaydedildi. Başlangıç verilerine ek olarak COVID-19'a yönelik kullanılan antiviral ve antiinflamatuvar tedaviler, hastanede yatış süresi, hastalığın seyir şiddeti ve 28. gün mortalite gelişimi kayıt altına alındı. Hastalar hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli olarak 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan veya akciğerde infiltrasyonu olduğu halde oda havasında pulse oksimetri ile ölçülen periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) > %94 olan hastalar dahil edildi. İkinci grup ise SpO₂ < %94 olan ve oksijen desteği gereksinimi gösteren, solunum sayısı >30/dk olan, akciğer tomografisinde %50'den fazla tutulum saptanan; solunum yetmezliği, septik şok, çoklu organ yetmezliği olan hastalardan oluşturuldu. Verilere hastane veri tabanı ve yazılı hasta dosyaları incelenerek ulaşıldı. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyreden hastalar ile ölen ve sağ kalan hastalar arasındaki demografik veriler, altta yatan hastalıklar, laboratuvar bulguları, akciğer tutulum yüzdeleri ve tedaviler karşılaştırıldı. Bu parametrelerden hastalık seyri ve mortalite açısından risk faktörü olanlar belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 500 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.01±14.25 yıl olup çoğunluğunu [%63.8 (n=319)] erkekler oluşturmaktaydı. Semptomatik hastalarda en sık rastlanan şikayetler; nefes darlığı, myalji, öksürük ve ateş olarak saptandı.

Altta yatan hastalıklar sıklık sırasına göre; diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalık (KVH) , kronik akciğer hastalığı (KAH), kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak gözlendi. Hastaların 77'si (%15.4) hafif-orta seyirli grupta iken, 423'ü (%84.6) şiddetli-kritik hastalık grubunda idi. Hastaların 375'i (%75) şifa ile taburcu edilirken 125 kişi (%25) kaybedildi.

İleri yaş mortaliteyi arttırıcı bir risk faktörü olarak bulundu (OR:1.048, %95 CI, 1.026-1.070, p<0.001). KBH varlığı ölen hastalarda anlamlı olarak daha fazla oranda iken (p=0.005) DM varlığı hem şiddetli-kritik seyirli hastalarda (p=0.004) hem de ölen hastalarda (p=0.001) daha yüksek oranda bulundu.

Şiddetli-kritik grupta yer alan ve ölen hastalarda beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), ferritin, D-dimer, fibrinojen düzeyleri daha yüksekti. Lenfosit sayısı ise daha düşüktü. Akciğer tutulum

derecesi ortanca %40 (10-90) olan hastalar, %30(5-90) olanlara göre mortalite açısından artmış riske sahipti (OR:1.036, %95 CI, 1.024-1.049, p<0.001).

Hidrosiklorokin, favipravir, remdesivir kullanımının mortalite oranlarını etkilemediği gözlemlendi. Şiddetli-kritik gruptaki hastaların takibinde daha fazla antiinflamatuvar tedavi gereksinimi mevcuttu. Kortikosteroid tedavisi mortaliteyi azaltıcı faktör olarak bulundu (OR:0.484, %95 CI, 0.270-0.870, p=0.015). Tosilizumab kullanımı mortaliteyi azaltmış iken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada ileri yaş, erkek cinsiyet, alt hastalık varlığı, WBC, NLR, kreatinin, AST, LDH, PCT, CRP, ferritin, D-dimer, fibrinojen yüksekliği, lenfosit düşüklüğü, akciğer tutulum derecesi kötü seyri öngörmede önemli parametreler olarak saptandı. Antiviral tedaviler ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, kortikosteroid tedavisi mortaliteyi azaltıcı risk faktörü olarak bulundu. İleri yaş ve akciğer tutulum derecesinin yüksekliği mortalite artışı açısından risk faktörü olarak bulundu. Bu parametrelere sahip olan hastaların şiddetli-kritik seyir ve mortalite açısından yakın takibi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, Klinik Seyir, Mortalite

**EVALUATION OF EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, LABORATORY, AND
TREATMENT RESPONSE OF PATIENTS FOLLOWED WITH THE
DIAGNOSIS OF COVID-19**

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Following the emergence of undetectable clusters of pneumonia in Wuhan, China, its factor was investigated, and it was reported that a new coronavirus was the cause of pneumonia. The disease caused by this virus, called severe acute respiratory failure syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), is also called coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Many different parameters show the disease's diagnosis, treatment, and prognosis, and it is still progressing, with diverse clinical pictures and treatment approaches standing out.

Between March 11, 2020, and March 8, 2022, the total number of COVID-19 patients admitted from outpatients in our hospital was 451,110; the total number of COVID-19 patients inpatients was 83,132; the number of patients in pandemic clinics was 70,775; the number of patients in pandemic intensive care units was 11,225; the number of COVID-19 patients followed up intubated was 4,688; and the number of covid-19 PCR test positive exitus patients was 3,145. This study looked at clinical data from 500 patients, treatments used, and mortality rates on the 28th day. Thus, it is hoped to provide data from our hospital in disease prevention, monitoring, treatment, and prognosis in the pandemic beyond the second year. This study looked at clinical data from 500 patients, treatments used, and mortality rates on the 28th day. Thus, it is intended to present data from our hospital in the prediction of disease follow-up, treatment and prognosis in the pandemic beyond the second year.

Material and Method: The study was carried out as a retrospective observational cohort study on patients who were inpatients and managed in our hospital with the diagnosis of COVID-19 between September 1, 2020 and February 1, 2021. The study included patients aged 18 years and older who were found to have SARS CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) positivity in at least one nasopharyngeal sample.

Only the first hospitalizations were included in the study in patients with recurrent hospitalizations.

All patients' demographic-clinical characteristics, underlying diseases, laboratory results, radiological findings, and treatments received during their hospitalization (admission) were recorded in the study form. Aside from the initial data, the antiviral and anti-inflammatory treatments used for COVID-19, the duration of hospital stay, the severity of the disease, and the development of mortality on the 28th day were all recorded. The patients were divided into 2 groups as mild-moderate and severe-critical. The first group included patients with signs of upper respiratory tract infection or infiltration of the lungs with peripheral arterial oxygen saturation (SpO₂) >94% measured by pulse oximetry in room air. And the second group comprised patients with respiratory failure, septic shock, and multi-organ failure as well as with SpO₂ <94% and need for oxygen support, respiratory rate >30/min, and more than 50% involvement in lung tomography. The data was collected by reviewing the hospital database and written patient files. Demographic data, underlying diseases, laboratory findings, lung involvement percentages and treatments were compared between patients with mild-moderate and severe/critical course and those who died and survived. These parameters were used to determine risk factors for disease progression (course) and mortality.

Results: 500 patients were included in the study. The mean age of the patients was 63.01±14.25 years, with the majority of them being men [%63.8 (n=319)]. It was found that shortness of breath, myalgia, cough, and fever were the most common complaints in symptomatic patients.

Diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), cardiovascular disease (KVH), chronic lung disease (KAH), and chronic kidney disease are the most common underlying diseases (KBH). 77 (15.4%) of the patients had mild-to-moderate disease, while 423 (84.6%) had severe-critical disease. While 375 (75%) of the patients were discharged with full recovery, 125 (25%) people died.

Advanced age was discovered to be a risk factor for increased mortality (OR: 1.048, 95% CI, 1.026-1.070, p<0.001). While CKD was found to be significantly more prevalent in patients who died (p=0.005), DM was found to be more prevalent in both severe-critical patients (p=0.004) and patients who died (p=0.001).

In patients in the severe-critical group and in patients who died, white blood cell count (WBC), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), creatinine, aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), ferritin, D-dimer, and fibrinogen levels were higher. The numbers of lymphocytes, on the other hand, were lower. Patients with a median degree of lung involvement rate of 40% (10-90) had an increased risk of mortality compared to those with 30% (5-90) (OR: 1.036, %95 CI, 1.024-1.049, $p < 0.001$).

It was observed that the use of hydroxychloroquine, favipiravir, and remdesivir did not affect mortality rates. There was a need for more anti-inflammatory treatment during the follow-up of the patients in the severe-critical group. Corticosteroid treatment was found to be a factor in lowering mortality (OR :0.484, %95 CI, 0.270-0.870, $p = 0.015$). While the use of tocilizuma reduced mortality, it was not statistically significant.

Conclusion: This study identified that advanced age, male gender, presence of underlying disease, WBC, NLR, creatinine, AST, LDH, PCT, CRP, ferritin, D-dimer, high fibrinogen, low lymphocyte level, and degree of lung involvement were all found to be key parameters to prediction of poor prognosis in this study. While no significant correlation was found between antiviral treatments and mortality, corticosteroid treatment was found to be a risk factor reducing mortality. Advanced age and high degree of lung involvement were found to be risk factors for increased mortality. Close follow-up of patients with these parameters is significant in terms of severe/critical course and mortality.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Clinical Course, Mortality

İÇİNDEKİLER

| | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|
| TEŞEKKÜR | i |
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| TABLolar LİSTESİ | x |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | xi |
| KISALTMALAR | xii |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Koronavirüsler, Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması | 2 |
| 2.2. COVID-19 Pandemisi | 4 |
| 2.2.1. COVID-19 Epidemiyolojisi | 5 |
| 2.2.2. SARS-CoV-2 Bulaş Yolları | 6 |
| 2.2.3. COVID-19 Patogenezi | 8 |
| 2.2.4. COVID-19 Risk Faktörleri | 12 |
| 2.2.5. COVID-19’da Klinik Bulgular | 16 |
| 2.2.5.1. Pulmoner Tutulum | 17 |
| 2.2.5.2. Ekstrapulmoner Tutulum | 19 |
| 2.2.6. COVID-19’da Tanı | 21 |
| 2.2.6.1. Laboratuvar Bulguları | 21 |
| 2.2.6.2. Serolojik ve Moleküler Testler | 22 |
| 2.2.7. Tedavi | 24 |
| 2.2.7.1. Antiviral Tedaviler | 26 |
| 2.2.7.2. İmmünmodülatör Tedaviler | 29 |
| 2.2.7.3. Monoklonal antikorlar | 31 |
| 2.2.7.4. Konvelesan Plasma | 33 |
| 3. GEREÇ-YÖNTEM | 34 |
| 3.1. Çalışma Tasarımı | 34 |
| 3.2. Çalışma Populasyonu..... | 34 |
| 3.3. Verilerin Toplanması | 35 |
| 3.4. Çalışma Protokolü..... | 35 |

| | |
|--------------------------------|-----------|
| 3.5. İstatistiksel Analiz..... | 35 |
| 4. BULGULAR..... | 37 |
| 5. TARTIŞMA..... | 50 |
| 6. SONUÇ | 60 |
| KAYNAKLAR | 61 |



TABLULAR LİSTESİ

| | | |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. | Kötü seyirle ilişkili laboratuvar değerleri | 15 |
| Tablo 2. | Klinik özelliklerle SARS CoV-2 enfeksiyonunun şiddeti | 17 |
| Tablo 3. | COVID-19 Genel tedavi yaklaşımı..... | 25 |
| Tablo 4. | Oksijen destek tedavisi çeşitlerinin akım ve FiO2 değerleri | 26 |
| Tablo 5. | SARS-CoV-2'yi tedavi etmek veya önlemek için monoklonal antikorların kullanım kriterleri..... | 32 |
| Tablo 6. | COVID-19 tanısı ile takip edilen 500 hastanın demografik verileri, başvuru semptomları, alta yatan hastalıkları, antiviral, antiinflamatuvar ve destek tedavileri | 39 |
| Tablo 7. | Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastaların demografik verileri, alta yatan hastalıkları, tedaviler ve mortalitenin karşılaştırılması | 41 |
| Tablo 8. | Şiddetli-kritik seyirli hastaların cinsiyet ve yaşa göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması | 42 |
| Tablo 9. | Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 10. | Sağ kalan ve ölen hastalarda demografik verilerin, alta yatan hastalıkların, akciğer tutulum derecesinin ve aldıkları tedavilerin karşılaştırılması | 45 |
| Tablo 11. | Ölen hastaların cinsiyet ve yaşa göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması | 48 |
| Tablo 12. | Sağ kalan ve ölen hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması | 49 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | | |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. | Koronavirüsün şematik yapısı..... | 2 |
| Şekil 2. | Koronavirüslerin filogenetik analizi | 2 |
| Şekil 3. | SARS-CoV-2 Bulaş Yolları..... | 6 |
| Şekil 4. | SARS-CoV-2'nin Renin-Anjiotensin Sistem (RAS) yolağına etki etmesi sonrası görülen değişiklikler..... | 10 |
| Şekil 5. | COVID-19 fazlarında görülen humoral ve hücresele yanıtlar..... | 12 |
| Şekil 6. | Tüm hastaların altta yatan hastalık oranı | 37 |
| Şekil 7. | Şiddetli-kritik ve hafif-orta seyirli hastalarda altta yatan hastalık oranları | 40 |
| Şekil 8. | Akciğer tutulum dereceleri farklı hastalarda toraks BT örnekleri | 41 |
| Şekil 9. | Ölen ve sağ kalan hastalarda altta yatan hastalık oranları | 46 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ACE | : Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) |
| ALT | : Alanin aminotransferaz |
| ARDS | : Akut Respiratuvar Distres Sendromu |
| AST | : Aspartat aminotransferaz |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| CDC | : Centers for Disease Control and Prevention |
| CoV | : Koronavirüs |
| COVID-19 | : Coronavirus Disease-2019 (Koronavirüs Hastalığı-2019) |
| CRP | : C-reaktif protein |
| DIC | : Dissemine İnvasküler Koagülasyon |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EUA | : European University Association |
| HT | : Hipertansiyon |
| IDSA | : Infectious Diseases Society of America |
| IL-6 | : İnterlökin-6 |
| INR | : International Normalized Ratio |
| KAH | : Kronik Akciğer Hastalığı |
| KBH | : Kronik Böbrek Hastalığı |
| KVH | : Kardiyovasküler Hastalık |
| KY | : Kalp Yetmezliği |
| LDH | : Laktat dehidrogenaz |
| LPV/RTV | : Lopinavir/Ritonavir |
| MERS | : Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu) |
| NAAT | : Nükleik Asit Amplifikasyon Testi |
| NLR | : Nötrofil/Lenfosit Ratio |

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| ORF | : Open Reading Frame |
| PCT | : Prokalsitonin |
| PLT | : Platelet |
| PZR | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| RAS | : Renin Anjiyotensin Sistemi |
| RdRp | : RNA bağımlı RNA polimeraz |
| RNA | : Ribo Nükleik Asit |
| S protein | : Spike proteini |
| SARS | : Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu) |
| SARS-CoV-2 | : Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2 |
| SpO2 | : Pulse Oksimetre ile Ölçülen Oksijen Saturasyonu |
| TMPRSS-2 | : Tip-2 Transmembran Serin Proteaz |
| WBC | : White Blood Cell |
| YBÜ | : Yoğun Bakım Ünitesi |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aralık 2019'da Çin Hubei eyaletinin merkezi Wuhan'da nedeni belli olmayan pnömoni vakaları ile başlayarak önce Çin genelinde bir salgına neden olan, ardından küresel yayılım gösteren yeni bir tip koronavirüs tespit edildi. Önce 2019 Yeni Koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırılan bu virüs, daha sonra SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan salgının etkileri vaka sayıları değişiklik gösterse de hala devam etmektedir. Alınan önlemlere rağmen 11 Mart 2020'de ülkemizde ilk COVID-19 vakası görülmüştür. Dünya genelinde 08.04.2022 itibariyle toplam konfirme vaka sayısı 469 milyon, ölüm sayısı 6 milyon olarak bildirilmiştir. Türkiyede aynı tarihte toplamda vaka sayısı 14 milyon ve ölüm sayısı 98 bin olarak bildirilmiştir [1].

Aseptomatik seyirden solunum yetmezliğine kadar farklı klinik tablolar şeklinde görülebilen, milyonlarca insanı etkileyip ölümle sonuçlanabilen bu hastalık için prognoz ve mortalite göstergeleri hala araştırılmaya devam etmektedir. Aşı ve ilaç çalışmaları devam ederken hastalık ve komplikasyonlarının erken tanımlanması, kötü prognoz ve mortalite göstergelerinin belirlenmesi, erken tedavi başlanması ve tedaviye yanıtın izlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Kritik seyreden COVID-19 hastalarında ortaya çıkabilen sitokin fırtınası benzeri sendrom ve hiperinflamasyon durumu, bazı klinik bulguların yanında inflamasyonun hassas göstergeleri olan akut faz reaktanları gibi biyokimyasal belirteçlerin artışı ile saptanabilmekte ve hastalık seyri takip edilebilmektedir. COVID-19 ile en etkin şekilde mücadele edebilmek için, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) veya çoklu organ yetmezliği gelişmesi açısından yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesinde yardımcı olacak belirteçlerin tanımlanması gerekmektedir. Ayrıca hastaların biyokimyasal açıdan takip edilmesi tedavi yanıtını izlemde de fayda göstermiştir. Bu çalışmada da COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalarda ağır-kritik hastalık açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve erken etkin tedaviye ulaşımının sağlanması, kötü prognoz ve yüksek mortalite açısından etkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Koronavirüs RNA'sı tarafından kodlanan genomun, üçte ikisini oluşturan açık okuma bölgeleri 1a (ORF1a) ve ORF1b bölgelerinden iyi korunan 16 adet yapısal olmayan (nsp1-nsp16) protein kodlanır. Genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden ise spike (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsid (N) olarak dört adet yapısal protein kodlanır [4]. N proteini, nükleokapsidi oluşturmakta ve esas olarak koronavirüs RNA genomuna bağlanma işlevi görmektedir. Replikasyon ve transkripsiyonda önemli role sahiptir. S proteinine benzer şekilde N proteininin de bazı bölümlerini tanıyan sitotoksik T lenfositleri tanımlanmıştır [5].

S proteini amino (S1) ve karboksi (S2) olmak üzere iki alt birimden oluşur. S1, hücre yüzeyi reseptörünü tanıma ve bağlanmada sorumlu olan bir reseptör bağlanma alanını (RBD) içerir. S2 ise membran füzyonunda görev almaktadır. Spike proteini antijenik özelliği nedeniyle nötralizan antikorların oluşumuna neden olmaktadır. Bu özelliğinden dolayı da aşılarda geliştirilmesinde ortak hedef protein olarak yer almaktadır.

SARS-CoV-2 virüsleri çoğunlukla anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünü kulansa da Dipeptidil peptidaz 4 (DDP4) de kullanılabilen reseptörlerden biridir. Reseptöre bağlanma ile virüs aktivasyonu için ise Transmembran Serin Proteaz 2 (TMPRSS2) gerekmektedir.

M proteini virüsün antijenik hale getirilmesi ve hücreye penetrasyonunda rol alır. Temel yapısal proteinlerin en küçük aynı zamanda da en gizemli olanı E proteindir. E proteini replikasyon sırasında enfekte olmuş hücreden bolca eksprese edilir. Yapılan çalışmalara göre, E proteininin üç rolü olduğu belirtilmektedir: M ve E proteinlerinin sitoplazmik bağlantıları arasındaki etkileşim, virionların salınması için hidrofobik transmembran rolü, virüsün patogenezi [6].

Koronavirüsler, soğuk algınlığının dünya genelinde rinovirüslerden sonra %10-30 oranında ikinci en sık etkeni olarak görülmektedirler. SARS-CoV-2 virüsü hariç altı koronavirüsün (CoV) insanları enfekte ettiği ve solunum yolu hastalıklarına neden olduğu bilinmektedir. Bu altı koronavirüsün dördünün (HCoV 229E, HCoV OC43, HCoV NL63 ve HCoV HKU1) bebeklerde, küçük çocuklarda ve yaşlılarda çoğunlukla hafif üst solunum yolu ve nadiren de şiddetli solunum yolu hastalıklarına neden olduğu rapor edilmiştir [7]. SARS-CoV, Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV),

SARS-CoV-2 ise ciddi klinik ile seyredip ölümlerle sonuçlanabilecek solunum yolu hastalığı oluşturabilen alt tipleridir.

Koronavirüs ailesi içerisinde hayvanları enfekte eden türler de bulunmaktadır. Bu türler yarasa, fare, zürafa, antilop, geyik ve balina gibi pek çok yabani hayvanın yanında tavuk, domuz, sığır ve buzağı gibi evcil hayvanları da etkilemektedir. Evcil ve vahşi hayvanlar insanlara virüs bulaşmasını sağlayan ara konakçı olarak da rol oynayabilmektedir [3].

Ayrıca kedi ve köpek gibi pet hayvanlarının da ölümcül enfeksiyonlara neden olabilecek kendi koronavirüs enfeksiyonları vardır. Gerek evcil hayvanlardaki gerekse pet hayvanlarındaki koronavirüsler insanlarda herhangi bir hastalık tablosu oluşturmamaktadır.

2.2. COVID-19 Pandemisi

Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının sonunda, bir grup nedeni saptanamayan pnömoni vakasının etkeni araştırılmış ve yeni bir koronavirüs izole edilmiştir. Bu zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA beta koronavirüsüne 2019 Yeni Koronavirüs (2019-nCoV) denilmiştir. Genomunun nükleotid sekanslama yöntemiyle SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %51 oranında benzerlik gösterdiği saptanmış olup; yarasa kökenli SARS benzeri koronavirüs (bat-SL-CoVZC45) ile %87.6-%89 oranında benzerliği gösterilmiştir [8].

Virüs bu nedenle 7 Ocak 2020'de SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Neden olduğu hastalık tablosuna da COVID-19 adı verildi. Hastalık kısa sürede tüm dünyaya yayılarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilmiştir.

Hastalarda en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Hastalar ARDS'ye ilerleyebilen ve solunum yetmezliğiyle sonuçlanabilen ciddi pnömoni tablosuna sahip olabilir. Öte yandan asemptomatik olarak da seyredebilir.

Tanımda nükleik asit bazlı PCR testi kullanılır. Bu testin hassasiyeti alt solunum yolu örnekleme yapıldığında artmaktadır. Hastadan alınan materyalin miktarının

yetersiz olması, testin enfeksiyon başlangıcından çok erken veya geç yapılması gibi teknik nedenlerden dolayı yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Ayrıca, virüsün 12 gün sonra solunum örneklerinde tespit edilemediği gösterilmiştir. Bilgisayarlı tomografide (BT) buzlu cam opasiteleri ve bilateral yaygın tutulum alanları karakteristik bulgulardır. En yaygın laboratuvar bulguları ise lenfopeni, yüksek CRP, LDH, ferritin ve D-dimer seviyeleridir.

Bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar sekonder enfeksiyon olarak görülebilmekle birlikte ko-enfeksiyon olarak da görülebilir.

Tedavi seçenekleri çok sınırlıdır ve tartışmalıdır. Semptomatik tedavi, oksijen desteği, artmış inflamatuvar yanıtın baskılanması ve sekonder enfeksiyonların önüne geçilmesi tedavinin en önemli parçasını oluşturmaktadır.

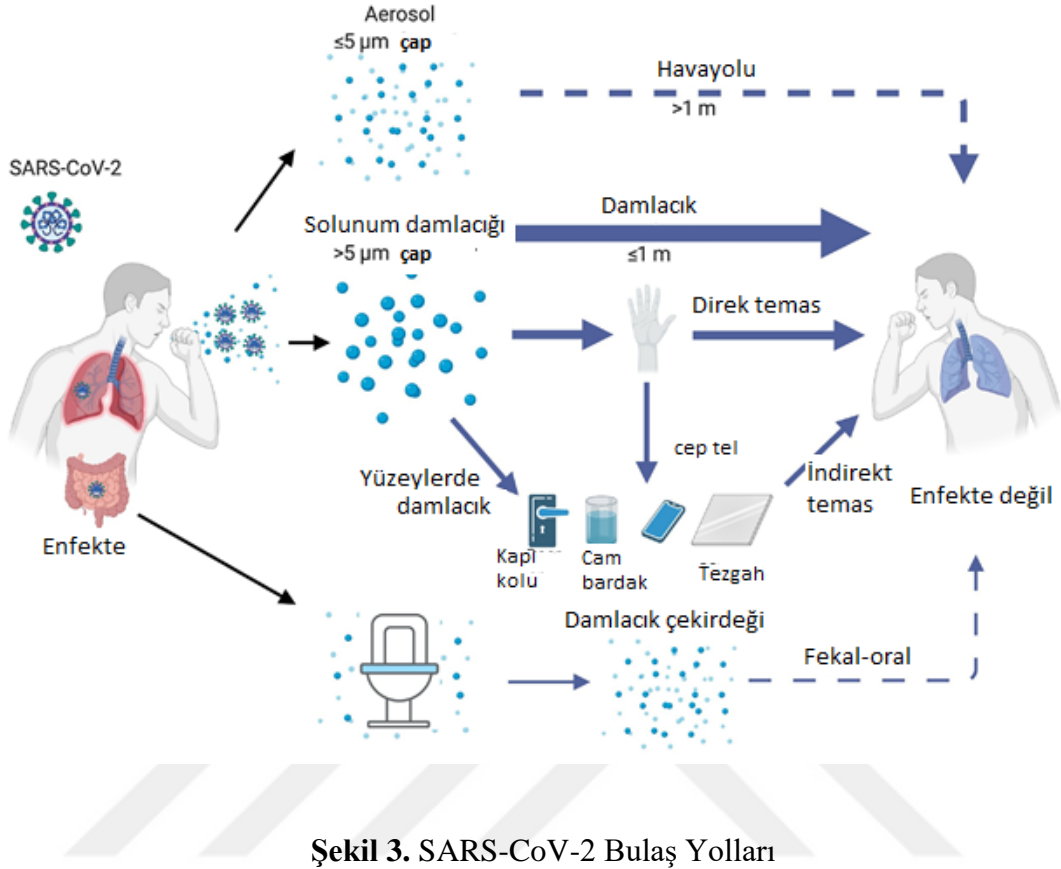
2.2.1. COVID-19 Epidemiyolojisi

Hastalık, insandan insana bulaş özelliği nedeniyle hızla yayılmaya başlamıştır. Her yaş grubundan COVID-19 bildirimleri olmasına rağmen hastalıktan en çok etkilenen yaş grubu 30 yaş üzeri olmuştur. Çocuklarda ve gençlerde görülen vakaların genellikle asemptomatik olarak seyrettiği bildirilmiştir [9]. Ölüm oranı ileri yaş ya da altta yatan hastalık (HT, DM, KVH, kanser, KAH) bulunan bireylerde daha yüksektir.

İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de 61 yaşındaki Çinli bir kadındır ve Tayland'dan bildirilmiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmış olup sonraki süreçte tüm dünyada olduğu gibi ülkemizdeki vaka sayılarında artış devam etmiştir.

Dünya genelinde 08.04.2022 itibariyle toplam konfirme vaka sayısı 469 milyon, ölüm sayısı 6 milyon olarak bildirilmiştir. Türkiyede aynı tarihte toplamda vaka sayısı 14 milyon ve ölüm sayısı 98 bin olarak bildirilmiştir [1].

2.2.2. SARS-CoV-2 Bulaş Yolları



Şekil 3. SARS-CoV-2 Bulaş Yolları

(Kesintisiz oklar, enfeksiyonlu bir kişiden diğerine doğrulanmış viral aktarımı gösterir; ok genişliğinde azalan bir gradyan, her bir aktarım yolunun nispi katkılarını belirtir. Kesik çizgiler, henüz teyit edilmemiş iletim türlerinin olasılığını gösterir.)

COVID-19 enfeksiyonunda temel bulaş yolları olarak temas, damlacık yolu ve aerosolizasyon oluşturan işlemlerde hava yolu ile bulaş gösterilmiştir [10].

Hastalıkta bulaş esas olarak, insandan insana solunum damlacıkları yoluyla iki metreden daha yakın mesafeden temas yoluyla gerçekleşmektedir. Ayrıca enfeksiyonu olan kişilerin öksürme, hapşırma veya konuşma sırasında ortaya saçıkları damlacıklara kişilerin temas ederek ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaş olmaktadır (Şekil 3) [11]. Asemptomatik seyreden kişilerin solunum yolu sekresyonlarında da virüs tespit edilmiş olup bu kişiler de bulaştırıcı olabilmektedir .

Solunum sekresyonlarının yanı sıra virüs RNA'sı idrar, serum, dışkı, oküler sekresyonlar, semen ve tükürükte de gösterilmiştir (16). Ancak bunların bulaştaki rolleri belirsizdir. Doğrulama güçlüğü olmakla beraber fekal-oral bulaşma tanımlanmamıştır ve

Dünya Sağlık Örgütü-Çin ortak raporuna göre, enfeksiyonun bulaşmasında önemli bir bulaş yolu olarak belirtilmemiştir.

Koronavirüsler genellikle dış ortama dayanıksız virüslerdir. Bu nedenle bulaştırıcılık süresi ortam sıcaklığı, nem içeriği ve kontamine edilen yüzeyin dokusu gibi faktörlerle değişebilmektedir. Koronavirüsler plastik ve metal yüzeylerde yaklaşık 72 saat enfeksiyöz özelliğini koruyabilmektedir [12].

Semptomatik kişilerden bulaşma, semptom başlangıcından yaklaşık bir ile üç gün önce başlar, semptomların kaybolmasıyla sona erer. Semptomların ortaya çıkış döneminde viral yükün pik yaptığı, bunu izleyen 7-14. günlerde hızla düştüğü gösterilmiştir. Hastalığın erken evresinde bulaştırıcılık en yüksektir. Literatürde hafif seyirli hastalığı olan dokuz hastada, virüs hastalığın ilk sekiz gününde izole edilmiş; sekiz günden sonra viral RNA saptanmasına rağmen virüs izole edilememiştir [13]. PCR pozitifliğinin ortalama süresi 78 gün olup en uzun 120 gün olarak belirlenmiştir [14].

Viral yük, hastalığın ağır seyrettiği vakalarda, hafif veya asemptomatik seyreden kişilere göre 60 kat daha fazla olarak gösterilmiştir. Retrospektif çok merkezli bir kohort çalışmasında ortalama viral atılım süresi 20 gün olarak saptanmışken en uzun süren viral atılım ise 37 gün olarak belirlenmiştir. Viral atılım süresi ağır seyirli hastalarda, hafif seyirli hastalara göre daha uzun olarak bulunmuştur [15].

Hastalığın Bulaştırma Katsayısı (R_0): Tamamı duyarlı olan bir toplulukta enfekte bir bireyin; etkeni aldıktan sonra, bulaştırıcı olduğu dönemde kaç farklı kişiye enfeksiyonu bulaştıracığını gösteren değerdir. R_0 değeri 1'den ne kadar büyükse salgının yayılma potansiyeli o kadar fazladır. On iki çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde SARS-CoV-2'nin R_0 değerinin 1.44-6.49 arasında değişebildiği gösterilmiştir. En yüksek R_0 değeri pandeminin başında Diamond Princess Gemisi'nde 14.8 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan hesaplamalarda, R_0 değeri pandeminin başında 9.6 bulunmuş iken, 45.gününde 1.30 bulunmuştur [16]. Salgının daha sonraki aşamalarında hesaplanan R_0 tahminleri; daha fazla veriye dayandıkları için daha güvenilir olarak kabul edilir. Bu değer salgın döneminde belirli aralıklarla hesaplanması salgının kontrol edilmesinde ve takibinde önemli bir yere sahiptir.

Toplumsal Bağışıklık Düzeyi: Bir toplumda bulunan belirli oranda kişide herhangi bir enfeksiyon hastalığına karşı bağışıklık gelişmesi durumunda, tüm toplumun o hastalığa karşı korunmasını ifade etmektedir. R0 değeri 2.2 olarak kabul edildiğinde toplumsal bağışıklık düzeyi COVID-19'da % 60 olarak belirlenmiştir.

2.2.3. COVID-19 Patogenezi

SARS-CoV-2'nin yaşam siklusunda beş adım önemli yer tutar; hücreye bağlanma, penetrasyon, biyosentez, maturasyon ve hücreden salınım.

SARS-CoV-2 zarfı dikensi çıkıntılar şeklinde olan spike adı verilen glikoproteinler içerir. Spike proteinleri coronavirüsün hücreye giriş aşamasında rol oynar ve iki alt birimi mevcuttur. SARS-CoV-2'nin hücreye girişi, S proteininin alt ünitesi olan S1'in hedef hücrelerde yüzey reseptörü olarak bulunan ACE-2'ye bağlanması ile başlar. Diğer alt birim S2 ise hücre zarı ile birleşir. Başka bir konak enzimi olan TMPRSS2, SARS-CoV-2'nin hücreye girişine yardımcı olur (camostate mesylate tarafından inhibe edilir). Bu nedenle ACE-2 ve TMPRSS2 virüsün hücre içine girişi ve etkinliği için gerekli yapılardır. ACE-2 reseptörü; esas olarak tip I ve tip II pnömositler, bronşiyal epitel, pulmoner damar sistemindeki düz kas hücreleri, akciğerler, kan damarları endoteli, kalp, barsak, testis ve böbreklerde epitel hücrelerinde bulunmaktadır.

Konak reseptörlerine bağlanan virüsler, membran füzyonu veya endositoz ile hücre içine girer. Viral içerik konak hücre içinde serbestleşir, viral RNA nükleusa girer ve viral proteinlerin yapımında kullanılır. Daha sonra yeni viral partiküller yapılarak hücreden salınırlar.

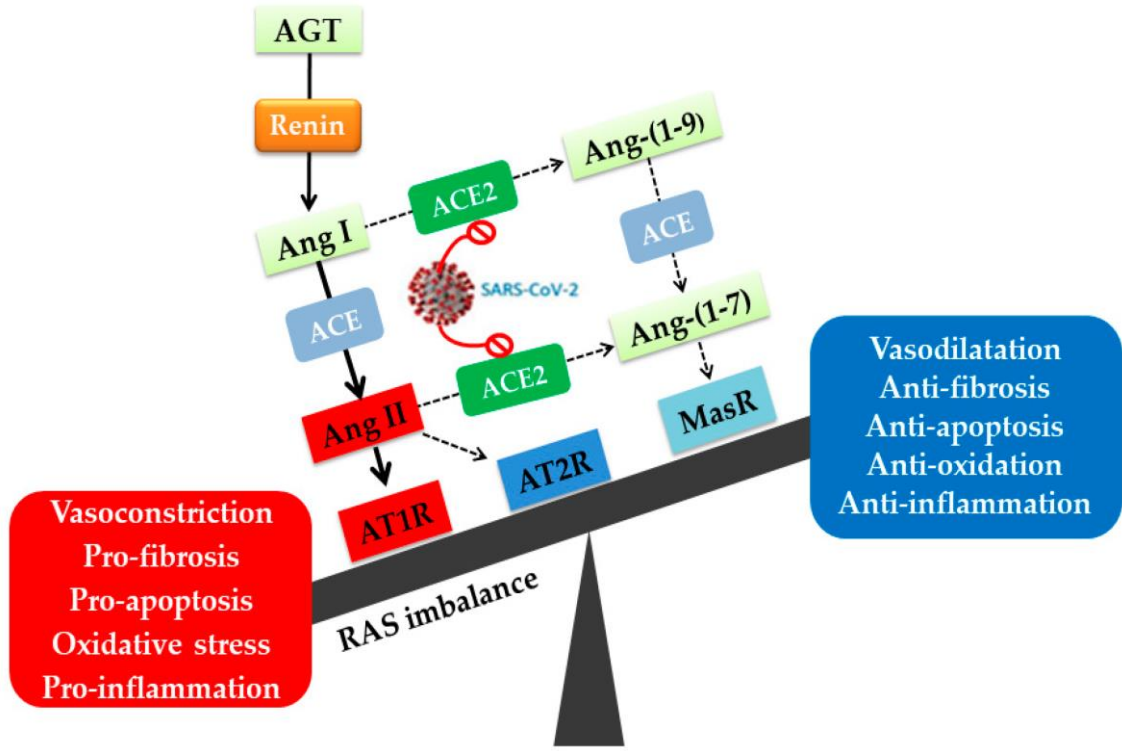
Virüsün hücreye girdikten sonra aktif replikasyon ve salınımı hastalarda myalji, baş ağrısı, ateş gibi spesifik olmayan semptomlara yol açar. ACE-2 reseptör dağılımına ve tutulum yerlerine bağlı semptomlar oluşur. COVID-19'dan ölen hastalarda postmortem patoloji incelemesinde lenfositik endotelit saptanmıştır. Bu bulgu, SARS-CoV-1 ve influenzada da görüldüğü gibi virüsün birçok organı doğrudan etkileyebileceğini göstermektedir [17]. Şiddetli COVID-19'da pıhtılaşma yolağının aktivasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi meydana gelir. Endotelin normal işlevleri arasında vazodilatasyon ve anti-agregan durumu regüle etmek yer almaktadır.

Enfekte olan pulmoner endotel hücreleri; mikrotrombüs oluşumuna neden olabilir ve derin ven trombozu, pulmoner emboli ve trombotik arteriyel komplikasyonlar (örn; iskemik inme, miyokardiyal enfarktüs) gibi olayların gelişimine katkıda bulunabilir.

Çin'in Wuhan kentinden bir rapor, COVID-19'dan ölen 183 kişinin %71'inin yaygın intravasküler pıhtılaşma kriterlerini karşıladığını belirtmiştir [18].

SARS-CoV-2'ye karşı konakta hücresel ve humoral immün yanıt oluşmaktadır. Spike protein Toll benzeri reseptör 3 (TLR 3) ve 4 tarafından tanınır; proinflamatuvar sitokinler ve interferon sentezi başlatılır. Makrofajlar ve dendritik hücreler virüslere karşı savunmada rol alan doğal bağışıklık hücreleridir. Virüs hücre içine girdikten sonra ise hücrede oluşan enfeksiyon T hücre cevabını başlatır. Virüs spesifik antikor üretimi için CD4+ T hücreleri B hücrelerini aktive eder. CD8+ T hücreleri de virüsle enfekte olan hücreleri öldürür. Ciddi hastalık seyrinde periferdeki T hücrelerinde azalma olur ve lenfopeni görülür. Plazmada proinflamatuvar sitokinlerden interlökin 6 (IL-6), IL-10, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), tümör nekroz faktör (TNF- α), granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) düzeylerinde artış saptanmıştır [19]. Özellikle ciddi hastalıkta IL-6, IL1B, IL-10 düzeyi en çok yükselen sitokinlerdir.

Bunun yanında konak hücrelerinden salınan hasarla ilişkili moleküler yapılar (DAMP) çevredeki epitel hücreleri ve alveolar makrofajlar tarafından tanınır. Proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin oluşumu daha da tetiklenir. Enfeksiyon alanına daha fazla inflamatuvar hücre çekilir. Oluşan hiperinflamasyon ile akciğere hasar veren sitokinlerin aşırı üretimi ortaya çıkar. Sitokin fırtınası olarak da adlandırılan bu durum başta akciğer olmak üzere çoklu organ hasarına yol açar. Ayrıca doğal immün yanıtın bir bileşeni olan kompleman sisteminin aşırı aktiflenmesi de akut akciğer hasarına yol açabilmektedir. COVID-19 bulguları bu şekilde virüsün direkt etkilerinin yanında konak immün yanıtı sonucunda da oluşmaktadır.



Şekil 4. SARS-CoV-2'nin Renin-Anjiotensin Sistem (RAS) yolağına etki etmesi sonrası görülen değişiklikler

Anjiotensinojen; renin varlığında anjiotensin I (Ang I)'e parçalanır, Ang I de anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiotensin II (Ang II)'ye dönüşür. Ang II, anjiotensin- II reseptör tip I (AT1R) ve anjiotensin- II reseptör tip II (AT2R) reseptörlerine bağlanarak fibrozis, inflamasyon, vazokonstrüksiyon ve oksidatif stres oluşumuna katkıda bulunur. ACE-2 tarafından parçalanan Ang II'den Ang 1-7 oluşur ve Mas reseptörüne tutunduğunda antiinflamatuvar ve antifibrotik etki ortaya çıkar.

SARS-CoV-2; ACE-2' ye bağlanır ve Ang II'den Ang 1-7; Ang I'den Ang 1-9 oluşumunu inhibe eder. Bu şekilde hiperinflamasyon, fibrozis ve oksidatif stres oluşumu tetiklenir (Şekil 4) [20].

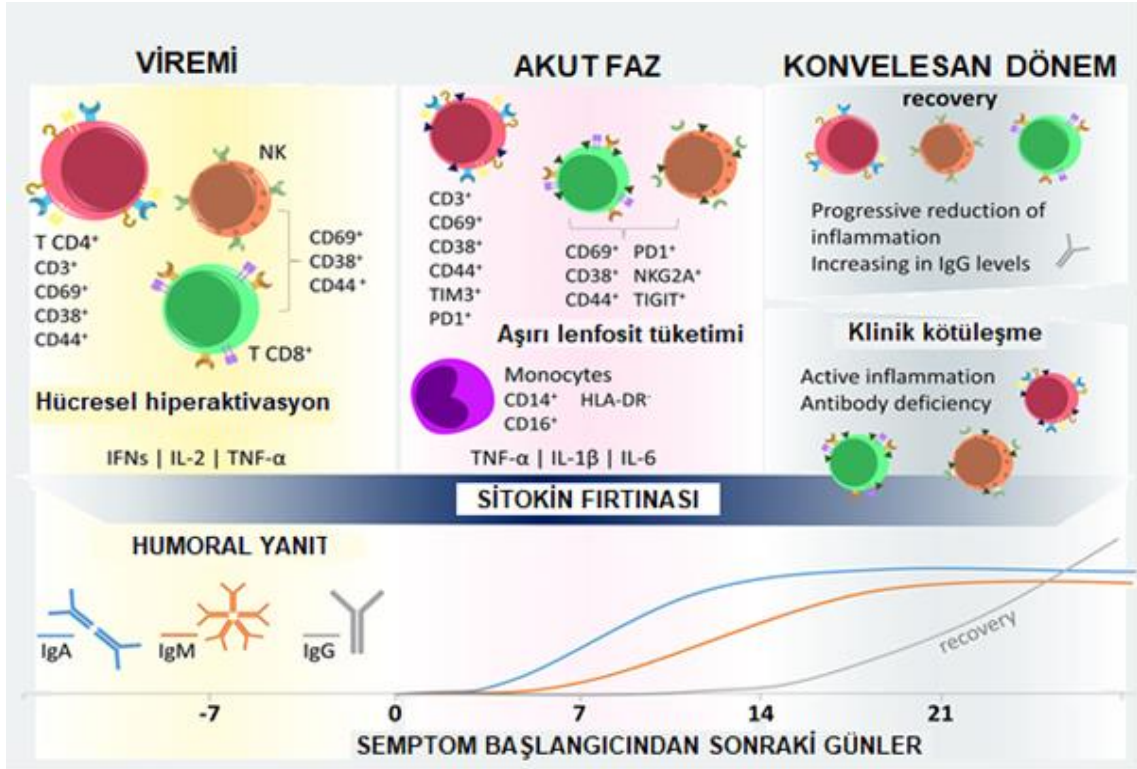
SARS-CoV-2 enfeksiyonu genel olarak 3 faza ayrılır. İlk faz olan viremi fazında virus vücuda yayılarak immün hücreleri aktive eder. Interferon- γ (IFN- γ), IL-2 ve TNF- α gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımına bağlı immün aktivasyon ve immün cevapta düzensizlik ortaya çıkar.

İkinci faz olan akut faz COVID-19 semptomlarının ortaya çıkması ile karakterize olup immün cevapta hiperreaktivasyon söz konusudur. Bu periyotta CD14+ CD16+ hiperinflamatuvar monositler açığa çıkar; bunlar da yüksek düzeyde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 üretme kapasitesine sahiptir. Bu hücreler akciğerlere göç ederek solunum yetmezliğinin patogenezine ve sitokin fırtınasının devamına katkı sağlarlar.

Enfeksiyonun sonraki aşamalarında viral replikasyon hızlanarak endotel-epitel bariyer bütünlüğü tehlikeye girer. Epitelyal hücrelerle beraber SARS-CoV-2 pulmoner kapiller endotel hücrelerini enfekte eder. Bu şekilde inflamatuvar yanıtı artırır, monosit ve nötrofil akışını tetikler. Otopsi çalışmalarında, endotelitle beraber alveol duvarında hava boşluklarını infiltre eden tek çekirdekli hücreler ve makrofajlarla yaygın olarak kalınlaşma olduğu gösterilmiştir (12). İnterstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar ve ödem, toraks BT'de buzlu cam opasiteleri şeklinde kendini gösterir. Alveolar boşlukları hyalin membran oluşumuyla dolduran pulmoner ödem, erken dönem akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile sonuçlanabilir. Sonuç olarak; endotel bariyerinin bozulması, disfonksiyonel alveolar-kapiller oksijen iletimi ve bozulmuş oksijen difüzyon kapasitesi COVID-19'un karakteristik özellikleridir.

Enfeksiyona karşı kontrolsüz konak cevabının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanan sepsis gelişimi, multiorgan yetmezliğine katkıda bulunabilir [21].

Üçüncü faz ya da konvalesan dönemde hasta iki zıt yönde ilerleyebilir; ya iyileşir ya da klinik kötüleşme/ölüm ortaya çıkar. İyileşme olursa, IgG düzeyleri artar ve lenfoid hücreler koruyucu fonksiyonlarını yeniden kazanır (Şekil 5).



Şekil 5. COVID-19 fazlarında görülen humoral ve hücresel yanıtlar

2.2.4. COVID-19 Risk Faktörleri

COVID-19 enfeksiyonu için risk faktörlerine ait birçok çalışma mevcuttur.

COVID-19'da semptomatik enfeksiyonun ciddiyeti hafif ile kritik tablo arasında geniş bir spektrumda seyretmektedir. Çin CDC'si 44.500 vakalık bir seride hastaların %81'inde hafif klinik tablo, %14'ünde ciddi hastalık, %5'inde ise kritik hastalık tablosu görüldüğünü bildirmiştir. Hastalık seyrinde bulunulan coğrafya da etkili olmaktadır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu her yaşta görülebilmekte ve klinik tablonun seyri yaş gruplarına göre değişebilmektedir. Çin'den bildirilen modelleme çalışmasında; 20-29 yaş aralığındaki hastaların %1'i hastaneye yatarken, 50-59 yaş aralığında bu oran %4, 80 yaş ve üzerinde ise %18 olarak bulunmuştur [22].

Hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan ACE-2 reseptör ekspresyonunun farklı olması da, popülasyonlar arasında hastalığın farklı kliniklerle seyretmesinde genetik alt yapının önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan sistemik analizlerde Doğu Asya'da Avrupa'ya göre ACE-2 ekspresyon düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Yaşanılan coğrafyanın yanında altta yatan hastalıklar da hastalık seyrini ve mortaliteyi etkilemektedir. Çin CDC verilerine bakıldığında kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, kanser mortaliteyi artıran faktörler olarak görülmektedir. Literatürde 1576 hastanın dahil edildiği yedi çalışmanın metaanalizinde altta yatan hastalıklar analiz edilmiş, hastaların en sık olarak yaklaşık %21.1'inde hipertansiyon; sırasıyla %9.7, %8.4 ve %1.5'inde diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve kronik akciğer hastalığı tespit edilmiştir. Altta yatan hastalığı olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur [23].

Hastalarda uzun süredir var olan diabetes mellitus ve hipertansiyon vasküler yapılara zarar vermektedir. Bu durum da enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmasının yanı sıra kritik hastalığa ilerleme riskini de artırmaktadır. Yine kardiyovasküler hastalığı olanlarda da kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve bağışıklık yanıtında azalma gelişmesi nedeniyle bu hastalarda enfeksiyon gelişme riskisizlikli gruplara göre daha yüksek bulunmaktadır. Hastanın kronik akciğer hastalığına sahip olması da ARDS gelişimini kolaylaştıran faktörler arasında yer almaktadır [24].

Hastaların yaşam tarzının (sigara kullanma, obezite, fiziksel hareketsizlik, aşırı alkol alımı) COVID-19 üzerine etkileri araştırılmıştır ve alkol kullanımı dışında bu faktörlerin COVID-19 seyrinde etkili olduğu bildirilmiştir. Obezitenin de yapılan çalışmalarda yağ dokusundaki ACE-2 ekspresyonu ile ilişkili olarak hastalık seyrini kötüleştirebileceği gösterilmiştir. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda klinik olarak hafif seyreden hastalara göre vücut-kitle indeksi (VKI) belirgin olarak yüksek bulunmuştur [25].

Diğer risk faktörleri arasında erkek cinsiyet ve 65 yaş üzerinde olmak yer almaktadır. Kritik hastalık ve ölüm ile sonuçlanan hastaların çoğunluğunu 65 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktadır. Yaş arttıkça hastalığın kötü seyretme riskinde artışın nedeni olarak humoral ve hücrel bağışık yanıtta azalmaya bağlı gelişen immunsupresyon durumu bildirilmiştir.

Ayrıca ileri yaşlarda viral enfeksiyondan sonra konak bağışıklığının baskılanması nedeniyle sekonder bakteriyel enfeksiyon görülme riski artar ve bu durum da hastalığın kötü seyretmesine katkıda bulunur.

Literatürde; kadınlarda bulunan ve bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynayan X kromozomunun, viral enfeksiyonlara daha az duyarlı olmalarına neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Cinsiyetler arasında hastalık seyrinin farklı olmasını açıklayan başka bir mekanizma da ACE-2 ekspresyonundaki farklılıktır. Fare modelleri, belirli doku ve serum örneklerinde erkeklerde ACE-2 aktivitesinin dişilere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yine yapılan çalışmalar, kadın böbrekleriyle karşılaştırıldığında, erkek böbreklerinde yüksek lokal ACE-2 aktivitesini ortaya çıkarmıştır [26]. Erkek akciğer dokusunda tip II pnömositlerde ve erkek plazmasında da ACE-2 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir [27]. Sonuç olarak, erkek cinsiyet ağır-kritik seyirli hastalık riskini artırmaktadır.

COVID-19 enfeksiyonunda hastalık seyrini ve mortaliteyi etkileyen prognostik faktörlerden bir diğeri de laboratuvar parametreleridir. D-dimer, LDH, IL-6, CRP, ferritin gibi parametrelerde yükseklik ve lenfosit sayısında ise düşme görülmesi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Çin Wuhan şehrinde 298 hasta içeren retrospektif çalışmada; ölen hastalar iyileşenlerle kıyaslandığında beyaz küre ve nötrofil sayısı, NLR, CRP, PCT, D-dimer değerleri daha yüksek; hemoglobin (hgb), lenfosit ve trombosit (plt) sayısı daha düşük olarak bulunmuştur [28]. On üç çalışmanın dahil edildiği 3027 hasta içeren bir metaanalizde $AST > 40U/L$, kreatinin $\geq 133\mu\text{mol/L}$, $PCT > 0.5\text{ng/mL}$, $LDH > 245U/L$ ve $D\text{-dimer} > 0.5\text{mg/L}$ olması hastalığın kötü gidişi ile ilişkili bulunmuştur. $WBC < 4 \times 10^9/L$ olması ise daha iyi seyirle ilişkili bulunmuştur [24]. Tablo 1'de kötü sonuçlarla ilişkilendirilen laboratuvar özellikleri belirtilmiştir [29] [30].

Tablo 1. Kötü seyirle ilişkili laboratuvar değerleri

| Anormal değerler | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yükseklik | |
| D-dimer | >1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/mL) |
| C-reaktif protein | >100 mg/L (normal aralık: <8.0 mg/L) |
| Laktat dehidrogenaz | >245 IU/L (normal aralık: 110 ila 210 IU/L) |
| Troponin | >2× normalin üst sınırı (troponin T yüksek duyarlılığı için normal aralık: kadınlarda 0 ila 9 ng/L; erkeklerde 0 ila 14 ng/L) |
| Ferritin | >500 mcg/L (normal aralık: kadınlarda 10 ila 200 mcg/L; erkeklerde 30 ila 300 mcg/L) |
| Kreatinin fosfokinaz | >2× normalin üst sınırı (normal aralık: 40 ila 150 IU/L) |
| Düşüklük | |
| Mutlak lenfosit sayısı | <800/microL (≥21 yaş için normal aralık: 1800-7700/microL) |

Şiddetli hastalık riski altında olabilecek hastaları belirlemek için Tablo-1’de listelenen eşik değerler kullanılabilir; laboratuvarlarda kullanılan referans değerlere göre bireyselleştirilebilirler.

COVID-19 hastalarında başlangıç semptomları da prognoz açısından etkilidir. Hastalarda başvuru anında dispne olması, akciğer fonksiyonlarında bozulma olduğunu göstermektedir. Bu nedenle dispne olması enfeksiyonun kritik seyretme ihtimalini yükseltmektedir. Literatürde bir metaanalizde hastalarda baş dönmesi, kas ağrısı, ateş, balgam semptomlarının olmasının hastanın iyileşmesini olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. Bu metaanalizde dispne ve bilinç kaybı ise mortalite ile ilişkili semptomlar olarak bildirilmiştir [31].

Bireylerin kan grubu da hastalığa yakalanma riskiyle ilişkili olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan bireylerin %57’si A kan grubu iken, hastaların sadece %24,7’sinde O kan grubu saptanmıştır. Kan grubu A olan bireylerin enfeksiyon gelişimine daha duyarlı olduğu, ancak hastalık geliştikten sonra kan grubunun klinik seyri etkilemediği belirtilmiştir [32].

2.2.5. COVID-19’da Klinik Bulgular

İnkübasyon süresi genellikle maruziyetten sonra ortalama 14 gün olup vakaların çoğunda 4-5 gün sonra semptomlar başlamaktadır. COVID-19 farklı klinik tablolarda görülebilmektedir (Tablo 2). Çin Hubei eyaleti dışında doğrulanmış 181 hasta incelenmiş; enfekte kişilerin %2.5’inden daha azının maruziyetten sonraki 2.2 gün içinde semptom geliştirdiği gösterilmiştir. Enfekte kişilerin %97.5’i için semptomların 11.5 gün içinde ortaya çıktığı tahmin edilmiş, ortalama inkübasyon süresi 5.1 gün olarak saptanmıştır [33].

Semptomatik hastalarda öksürük, myalji ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır. Boğaz ağrısı, tat veya koku alma bozukluğu, ishal de diğer bildirilen semptomlar arasında yer almaktadır. Ateş, nefes darlığı, öksürük ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize pnömoni enfeksiyonun en sık görülen ciddi şeklidir. Bu belirtilerden tat veya koku almada bozukluk COVID-19’da sık görülse de hiçbirisi COVID-19’a spesifik değildir.

En sık görülen ilişkili semptomlar

- Öksürük %50
- Ateş %43
- Miyalji %36
- Baş ağrısı %34
- Dispne %29
- Boğaz ağrısı %20
- İshal %19
- Bulantı / kusma %12
- %10’undan daha azında koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı [34].

Song ve ark [35] , hastanede yatarak tedavi gören hastalarda tat kaybının (% 21) koku kaybından (% 11) daha sık olduğunu ve koku kaybının şiddetli COVID-19 ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Sistematik bir derlemede 25 Nisan 2020’ye kadar yayınlanan makalelerin incelemesi yapılmış, farklı etnik kökenlerden toplam 1457 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 885 (% 60,7)’inin koku bozukluğu ve 822 (% 56,4)’sinin tat bozukluğuna sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca koku/tat bozukluğu kadınlarda daha

sık görülmüştü. Burun tıkanıklığının eşlik etmediği ve COVID-19'un semptomlarından bile öncesinde başlayan koku/tat alma bozuklukları da saptanmıştır [36].

Hastaların klinik özelliklerine göre hastalık ciddiyeti belirlenmekte olup Tablo 2'de asemptomatik, hafif, orta, şiddetli, kritik hastalık tanımları belirtilmiştir [37].

Tablo 2. Klinik özelliklerle SARS CoV-2 enfeksiyonunun şiddeti

| Hastalık ciddiyeti | Belirteçler |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asemptomatik | SARS-CoV-2 testi pozitif (nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) veya PCR testi), ancak semptom yok |
| Hafif hastalık | Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, myalji ishal, tat veya koku kaybı var ancak nefes darlığı yok, akciğer görüntülemesi normal |
| Orta derecede hastalık | Hafif hastalık semptomları artı alt solunum yolu enfeksiyonu kanıtı (muayene ve/veya görüntüleme), oda havasında O ₂ satürasyonu \geq %94 |
| Şiddetli hastalık | Orta derecede hastalık belirtileri, ancak oda havasında O ₂ satürasyonu $<$ %94, PaO ₂ /FiO ₂ $<$ 300 mmHg, solunum frekansı $>$ 30/dakika veya akciğer infiltratları $>$ %50 |
| Kritik hastalık | Ciddi hastalık semptomları, solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği |

2.2.5.1. Pulmoner Tutulum

COVID-19, birçok organı tutabilmekle birlikte ön planda pulmoner tutulum ile seyreder. SARS-CoV-2 damlacık yoluyla bulaşıp solunum yolu epitelindeki ACE-2 reseptörlerini kullanarak hücrelere giriş sağlanır. Bu evrede sıklıkla öksürük, ateş, halsizlik gibi semptomlar ortaya çıkar. Hastaların büyük çoğunluğunda klinik bu düzeyde kalarak ilerleme görülmezken, bir kısmında ise nefes darlığı, solunum sıkıntısı gelişerek hipoksemiye doğru ilerleyebilir [29]. Akciğer tutulumunun bu evresinde viral replikasyonla beraber lokal enflamasyon gerçekleşmektedir ve viral pnömoni tablosu hakimdir. Pnömoni tanısında yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle BT primer görüntüleme yöntemidir. Toraks BT'nin, pnömoniyi saptamada duyarlılığı %97 olarak bildirilmiştir.

COVID- 19 pnömonisinde akciğer görüntülemesinde görülen tipik bulgular periferik ve alt lob yerleşimli olarak ortaya çıkan; buzlu cam dansiteleri (%65), konsolidasyonlar (%50), hava bronkogramları (%47), interlobüler septal kalınlaşmalar (%35), plevra komşuluğunda kalınlaşmalar (%32) şeklindedir. Hastaların %80-90'ında bilateral tutulum görülmektedir [38]. Çin'de COVID-19'u olan 219 hasta ile Amerika Birleşik Devletleri'nde diğer viral pnömoni nedenleri olan 205 hastanın toraks BT' lerini karşılaştıran başka bir çalışmada, COVID-19 vakalarının periferik dağılım (yüzde 80'e karşı 57), buzlu cam opasiteleri (yüzde 91'e karşı 68), ince retiküler opasiteler (yüzde 56'ya karşı yüzde 22), vasküler kalınlaşma (yüzde 59'a karşı yüzde 22) ve ters halo işareti (yüzde 11'e karşı yüzde 1) gösterme olasılığı daha yüksekti. Ancak merkezi ve periferik tutulum görülmesi (yüzde 14'e karşı yüzde 35), hava bronkogramı (yüzde 14'e karşı yüzde 23), plevral kalınlaşma (yüzde 15'e karşı yüzde 33), plevral efüzyon (yüzde 4'e karşı yüzde 39) ve lenfadenopati (yüzde 2.7'ye karşı yüzde 10) saptanma oranı daha düşük bulunmuştur [39].

COVID-19 vakalarının %25'inde pnömoni gelişmektedir. COVID-19 pnömonisi tanısı alarak hospitalize edilen hastaların ise %12-%24'ünde takiplerinde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır [40]. Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda mortalite oranı ise %65-%88 arasında değişmektedir. İleri yaş da mekanik ventilatörde olan bu hastalarda ek risk faktörü olarak mortaliteyi artırmaktadır.

Hastaların %10-20'sinde hastalığın 8-14.ncü günlerinde ARDS (PaO₂/FiO₂ ≤300) gelişir [41]. Bu hastalarda hiperinflamasyon sonucu, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem gelişerek mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşabilmektedir. Bu evrede şok, solunum yetmezliği, kardiyopulmoner kollaps, multi-organ tutulumu gelişebilmektedir. ARDS gelişip invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda CRP ve nötrofil yüksekliği ile lenfopeni daha sık saptanmaktadır. Uzun dönem izlemde akciğerlerde fibrozis gelişebilmektedir. Ayrıca tipik ARDS'de vasküler tutulumla nadiren karşılaşılmamasına rağmen COVID-19'a bağlı gelişen ARDS'de hastaların bir çoğunda saptanmaktadır [42]. COVID-19 ilişkili ARDS diğer nedenlerle gelişen ARDS'lerden daha kötü prognoza sahiptir. Tipik ARDS'de mortalite %35-%40 arasında görülmekte iken, COVID-19 ARDS'sinde bu oran %65-%94 arasında değişmektedir [43].

Ayrıca hastalığın seyrinde pulmoner tromboemboli (PTE) görülebilmektedir. Oluşan sistemik inflamatuvar yanıt, koagülasyon aktivasyonu ve fibrinolizde baskılanma gibi durumlar nedeniyle yaklaşık %15 oranında gelişmektedir [44]. COVID-19 hastalarında gelişen pulmoner embolide mortalite oranı da %45 olarak saptanmış olup diğer nedenlere bağlı gelişen pulmoner emboliler ile mortalite oranları (%4) kıyaslandığında daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.

2.2.5.2. Ekstrapulmoner Tutulum

COVID-19 hastalık seyrinde solunum sistemi semptomlarına ek olarak gastrointestinal sistem tutulumu ile ilişkili semptomlar da bildirilmiştir. Çoğunluğu Çin'den olmak üzere 4243 hastayı içeren 60 çalışmanın bir meta-analizinde, tüm gastrointestinal semptomların prevalansı %17,6 olarak saptanmıştır. İştahsızlık en sık görülen semptom olup (% 26,8), bunu ishal (% 12,5), bulantı / kusma (% 10,2) ve karın ağrısı (% 9,2) takip etmiştir [45]. Dünyanın farklı yerlerinden 18.000'den fazla hastayı içeren yine başka bir meta-analiz, ishalin en yaygın (% 11,5) gastrointestinal semptom olduğunu, ardından bulantı ve kusma (% 6,3) ve ardından karın ağrısı (% 2,3) görüldüğünü göstermiştir [46]. Hastaların takibinde gastrointestinal komplikasyon olarak da akut karaciğer hasarı ve transaminazlarda yükselme, özellikle kritik hastalığı olanlarda akut kolesistit ve akut pankreatit, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda ileus ve beslenme intoleransı, yine kritik hastalığı olanlarda mezenter iskemi görülebilmektedir.

Sinir sisteminde nöronlarda da ACE-2 reseptörü eksprese edilmektedir ve buna bağlı nörolojik semptomlar gelişebilmektedir. Nörolojik komplikasyonlar, virüsün doğrudan etkilerinden ve enfeksiyona sistemik yanıtta kaynaklanabilir. Bazı raporlar, sinir sisteminde doğrudan viral invazyon için kanıt sağlamıştır [47]. Bir Alman postmortem vaka serisinde 43 hasta incelenmiş, SARS-CoV-2 beyin örneklerinin yüzde 53'ünde tespit edilmiştir [48]. Nörolojik tutulum, santral sinir sistemi tutulumu (baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, ataksi, akut serebrovasküler hastalık) ve periferik sinir sistemi tutulumu (nöralji, hipoguzi, hiposmi) şeklinde görülebilmektedir. En sık görülen santral sinir sistemi semptomu baş dönmesi ve baş ağrısı iken; en sık görülen periferik sinir sistemi semptomu ise hipoguzi ve hipozmi olarak bildirilmiştir [49]. Diğer nörolojik sistem tutulumları arasında Guillain-Barré sendromu, fokal ve multifokal nöropatiler, birkaç periferik sinir ve pleksus sendromu (facial sinir paralizisi, oküler motor

nöropatiler, hipoglossal ve vagus nöropatisi), meningoensefalit (hem viral hem de belirgin otoimmün meningoensefalit) yer almaktadır.

COVID-19 seyrinde görülen proinflamatuvar durum trombofili ile ilişkili olabilir, bu da inme ve diğer trombotik komplikasyon riskini artırabilmektedir [50]. Kompleman aktivasyonu da yine şiddetli COVID-19 hastalarında trombotik mikrovasküler hasara yol açabilmektedir.

Özellikle ağır seyreden COVID-19 hastalarında olmak üzere kardiyovasküler sistem tutulumu bulguları da bildirilmiştir. En sık saptanan bulgular aritmiler (%16.7), akut kardiyak hasar (%7.2) ve şok (%8.7)tur. Enfeksiyon ilişkili görülen miyokardit ve/veya iskemi sonucunda gelişen akut miyokardiyal hasarın bazı vakalarda enfeksiyonun ilk bulgusu olarak ortaya çıktığı da bildirilmiştir [51].

Hastalarda gelişebilen kardiyak komplikasyonlar arasında miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği (KY), kardiyojenik şok ve ani kardiyak arrest dahil kardiyak aritmiler bulunur. Miyokardiyal hasar (artmış kardiyak troponin seviyeleri ile sonuçlanır) COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar arasında yaygındır. Troponin yüksekliği gelişmiş olması, daha kötü prognozla ilişkilidir. Miyokardiyal hasar ile ilişkili durumlar miyokardit, stres kardiyomiyopati ve miyokardiyal enfarktüs'tür. Hastalarda gelişen KY ise, önceden bilinen veya teşhis edilmemiş kalp hastalığı (örn., koroner arter hastalığı), akut hemodinamik stres (örn., akut kor pulmonale) veya akut miyokardiyal yaralanma olan hastalarda akut hastalık nedeniyle gelişebilmektedir [52]. COVID-19 hastalarında yaygın olarak saptanan ekokardiyografi bulguları arasında ise sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarında bozulma ve sağ ventrikül genişlemesi yer almaktadır.

COVID-19 seyrinde cilt bulguları da görülebilmektedir. Saptanan lezyonlar; vezikül ve püstül benzeri lezyonlar, ürtiker benzeri lezyonlar, makulopapüler lezyonlar, livedo veya nekroz bulguları olarak raporlanmıştır [53]. Hastalık seyrinde saptanan çoğu cilt lezyonunun kendi kendini sınırladığı gösterilmiş olup cilt tutulumu ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki gösterilememiştir.

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda gelişebilen göz bulguları arasında konjunktivit, gözlerde kızarma, gözde yabancı cisim hissi yer almaktadır.

COVID-19 hastalarında endotelial hücrelerde gelişen fonksiyon bozukluğu; aşırı trombin üretimiyle beraber fibrinolizin engellenmesine neden olabilmektedir. Hastalarda

gelişen yoğun inflamasyon, immobilizasyon nedeniyle venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar görülmektedir. Virüs ACE-2 reseptörüne bağlandığında Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) yolağı aktifleşmekte ve trombosit adezyonu tetiklenmektedir [54]. Bunun sonucunda da pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, sistemik arteriyel emboli gibi tromboembolik komplikasyonlar görülebilmektedir. Hastalarda görülen trombotik komplikasyonlar kötü prognozla ilişkili saptanmıştır.

Yine COVID-19 hastalarında bir takım hormonal bozukluklara rastlanabilmektedir. Hastalarda glisemik kontrolde bozulma, klasik diyabetik ketozis gibi glukoz metabolizması bozuklukları görülebilmektedir. COVID-19 seyrinde görülen glisemik kontrolün bozulmasının nedenleri olarak pankreas adacık hücrelerinde viral istiladan kaynaklanan beta hücre hasarı, enflamasyon aracılı gelişen insülin direnci ve tedavide kullanılan glukokortikoidler gösterilmiştir [55].

2.2.6. COVID-19’da Tanı

2.2.6.1. Laboratuvar Bulguları

Hastalarda inflamasyon belirteçleri olan CRP, ferritin, sedimentasyon ve IL-6 başta olmak üzere sitokinlerin birçoğunda artış raporlanmıştır. Yine tam kan analizinde trombosit sayısında azalma ve NLR’de artış saptanmıştır. Ölümle sonuçlanan hastalar iyileşen hastalarla kıyaslandığında; persistan ve derin lenfopeni ile lökositoz daha sık görülmüştür.

Başvuru sırasında, pnömonisi olan birçok hastanın serum PCT seviyeleri normal olmakla beraber PCT değerinde yükseklik gelişmesi daha çok sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığını göstermektedir ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı gelişenlerde yüksek olma olasılığı daha fazladır [30]. CRP (113 vs. 26 mg/L), PCT (0,33 vs. 0,05 ng/ml), ferritin (1418 vs. 481 µg/L) ve sedimentasyon (38,5 vs. 28) ölen hastalarda iyileşen hastalara göre daha yüksek değerlerde saptanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyon seyrinde IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF-alfa gibi birçok sitokinde görülen artış ARDS ve çoklu organ yetmezliğine gidişe neden olabilmektedir.

Hastalığın düzelme dönemindeki hastalarda ise IL-6, IL-10 ve TNF-a konsantrasyonlarında azalma ve T hücre sayılarında artış eğilimi görülmüştür [56].

Virüsün kalp ve karaciğerde yol açtığı hasar nedeniyle aminotransferazlar, troponin, kreatinin kinaz düzeylerinde de artış görülmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT ölenlerin %52'sinde, iyileşenlerin ise %16'sında yüksek değerlerde saptanmıştır. Total bilirubin, gama glutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP) değerleri de ölen hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Troponin I düzeyleri de hastalık seyrinde yükselmiş olup ölen hastalarda iyileşen hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Böbrek fonksiyon testlerinde de %25.5 oranında bozulma saptanmıştır. Glomerül filtrasyon bozukluğunun sonucu olarak kan albumin değerinde düşme; kan üre azotu (BUN), kreatinin ve potasyum değerlerinde ise yükselme görülmüştür. Hematüri ve proteinüri de saptanmakta olup ölen hasta grubunda bu bulgular daha sık olarak tespit edilmiştir [57].

COVID-19 hastalık seyrinde görülen koagülasyon bozuklukları sonucunda D-dimer seviyeleri yüksek bulunurken protrombin zamanı uzamış olarak saptanır ve bu parametreler kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir.

2.2.6.2. Serolojik ve Moleküler Testler

COVID-19 tanısında moleküler, serolojik tetkikler ve hızlı antijen testi kullanılabilir.

Moleküler yöntemlerden nükleik asit amplifikasyon testleri olan Ters Transkripsiyon Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-qPCR) yönteminde SARS-CoV-2 RNA'sı saptanmaktadır. Spesifik gen bölgelerinin çoğaltılmasını temel aldığı için özgüllüğü yüksek testlerdir. SARS-COV-2 RNA'nın RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp), E, S ve N gen bölgelerinin hedeflendiği farklı protokoller bulunmaktadır. Laboratuvarlarımızda uygulanan protokolde RdRp ve N gen bölgeleri hedeflenmektedir. Semptom başlangıcından sonraki 5-10 gün içinde üst ve alt solunum yollarında viral yük yüksek bulunmaktadır (10^8 kopya/ml ve üzeri). Viral yük 15.günden sonra 10^3 kopya/ml ve 25.günden sonra 10 kopya/ml ye düşer. Sıklıkla nazofarengeal (NF) ve/veya orofarengeal (OF) sürüntü örneği kullanılır. Pnömoni gelişen hastalarda ayrıca balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örnekleri de kullanılabilir. Alt solunum yolunda viral yük üst solunum yolundan daha yüksek olarak saptanmaktadır.

PCR testi duyarlılığı %68 olarak bulunmuş ve semptom başlangıcından 7-8 gün sonra en yüksek pozitiflik saptandığı bildirilmiştir [58].

PCR testinin negatif olması klinik olarak COVID-19 düşünülen hastalarda bireyin enfekte olmadığını göstermemektedir.

Diğer bir moleküler yöntem olan RT-LAMP (Revers Transkripsiyon Döngü Aracılı İzotermal PCR) testi de kolay uygulanabilmesi ve sonucu 15-40 dakika gibi kısa sürede vermesi nedeniyle kullanım için önerilmektedir [59].

Serolojik testler ise; örnek alma şeklinde hatalar, örneğin laboratuvara taşınmasında sorun yaşama ve viral yükün düşük olduğu durumlarda tanıyı desteklemek için önemlidir. Hastalığı geçiren kişilerde bağışıklığın saptanmasında da kullanılmaktadır. Koronavirüslerin sahip olduğu dört yapısal S, M, E, N proteininden S ve N proteinleri serolojik testlerin geliştirilmesinde kullanılan önemli antijenik yapılardır. N proteinine karşı oluşan antikorlar S proteinine karşı oluşanlardan daha erken kaybolur. S proteini-RBD bölgesine karşı oluşan antikorlar nötralizan etki göstermektedir ve özgüllüğü yüksektir. Ancak bu yöntemler akut hastalık tanısında, henüz antikor cevabı gelişmemiş olabileceği için kullanılmaz. Hastalar virüse maruz kaldıktan sonra 7-11 gün arasında saptanabilirler [60]. Hastalarda semptom başlangıcından sonraki zamanda serolojik testin pozitifleşme zamanını değerlendiren 38 çalışmanın sistematik bir incelemesinde; IgM birinci haftada %23, ikinci haftada %58 ve üçüncü haftada %75 oranında tespit edildi. IgG ise aynı haftalarda %30, %66 ve %88 olarak tespit edilmiştir [61]. Pozitif kalma süreleri ile ilgili ise çoğu çalışma; hastalığı geçiren bireylerin enfeksiyondan sonraki sekiz aya kadar IgG pozitifliğinin saptanabildiğini göstermekle beraber [62]; bazı çalışmalarda ise daha kısa sürede antikor düzeylerinde düşüş bildirilmiştir [63]. Bir çalışmada da; IgG seviyelerinin, hastalığın akut aşamasından erken iyileşme evresine kadar ortalama %75 oranında düştüğü ve enfeksiyonu izleyen sekizinci haftada asemptomatik hastaların %40'ının ve semptomatik hastaların %13'ünün saptanabilir IgG'ye sahip olmadığı gösterildi [64]. Muhtemelen ilk antikor yanıtının yüksekliği ve enfeksiyonun ciddiyeti antikorların saptanabilir olarak kalma süresini etkilemektedir. Antikorlar için henüz koruyuculuğu gösteren bir düzey belirlenmemiştir.

Hızlı antijen testleri viral yükün değişkenliği nedeniyle duyarlılığı düşük testlerdir. Yüksek viral yükte iyi performans gösterdikleri için semptomların

başlangıcından itibaren ilk hafta içerisinde yapılmaları daha güvenilirdir ve diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyon verebilirler. Virüsün N proteini hedeflenir. NAAT'lerinin aksine, saptanan hedefin amplifikasyonu yoktur. Diğer bir yöntem olan virüs izolasyonu da tanı amacıyla değil yeni tanı metodlarının geliştirilmesi, patogenezi aydınlatmak, aşuların etkinliğini araştırmak için kullanılmaktadır. Biyogüvenlik seviye 3 laboratuvarlarda yapılmalıdır.

2.2.7. Tedavi

Virüsü yapısının ve sebep olduğu hastalığın patogenezinin gittikçe daha iyi anlaşılabilmesi, mevcut tedavilerde gelişmeler yaşanmasını ve çok sayıda ilaç üzerinde çalışmalar yürütülmesini sağlamaktadır. Hastalığın ilk fazında görülen virüs replikasyonuna etkili antiviral ilaçlar ile ikinci fazındaki konağın verdiği bağışıklık cevabına etki eden antiinflamatuvar ajanlar ve hastalık takibinde oluşabilecek komplikasyonları engellemeye yönelik birçok ajan denemesi yapılmaktadır.

COVID-19'da özellikle bağışıklığı baskılayan durumu olan hastalarda, uzun süren tedaviye dirençli veya tekrarlayan sitokin fırtınası meydana gelebilir. Bektaş ve ark. [65] sundukları vaka raporunda kronik lenfositik lösemi tanısı olan 52 yaşında hasta COVID-19 tanısı ile yatırılmıştır. Hastada klinik ve laboratuvar bulguları ile sitokin fırtınası düşünülmüş ve tosilizumab uygulandıktan sonra hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Taburculuktan 13 gün sonra tekrar solunum yetmezliği ile başvuran hastada laboratuvar sonuçlarını yine sitokin fırtınası ile uyumlu bulmuşlardır. İkinci yatışında hastaya pulse steroid ve anakinra tedavisi verilmiş, ancak hasta kaybedilmiştir.

Tedavi kararı verilirken ilk semptomların başlangıç gününe göre hastalığın hangi fazda olduğuna karar verilir. Aktif viral replikasyonun olduğu (1-10 gün) aşamada etkili olması muhtemel antiviral tedaviler remdesivir, monoklonal antikorlar ve konvelesan plazmadır. Sistemik kortikosteroidler ve diğer immünmodülatör ajanlar (örn. IL-6 inhibitörleri) önerilmez. Viral replikasyon süresini uzatabilirler. Hiperinflamatuvar cevabın geliştiği aşamada ise (8-14 gün) antiviral tedaviler daha az etkili ve belki de etkisiz kalır. Bu aşamada kortikosteroidler ve diğer bağışıklık modülatörleri, ciddi hastalığı olanlar için faydalı olabilir.

Tablo 3. COVID-19 Genel tedavi yaklaşımı

| Ortam, hastalık şiddeti, ilerleme riski | Terapi | Yorumlar |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hastaneye yatırılmamış veya asemptomatik | Hiçbiri tavsiye edilmez | Yakın klinik izlem |
| Hastaneye yatırılmamış, hafif ila orta şiddette hastalık, hastalık ilerlemesi açısından yüksek risk altında DEĞİL | Hiçbiri tavsiye edilmez. Deksametazon önerilmez | En az bir risk faktörü (obezite, yaş >60 yaş, diyabet, KVH) ile hafif-orta şiddette hastalık için molnupravir |
| Hastaneye yatırılmamış, hafif ila şiddetli hastalık, yüksek hastalık progresyonu riski | Monoklonal antikor: (Casirivimab + Imdevimab) veya Sotrovimab Alternatif: konvelesan plazma Deksametazon önerilmez (Bamlanivimab+ Etesevimab) , vahşi tip, alfa ve Delta varyantlarına karşı tam aktiviteyi korur. Beta, Gamma, Mu ve Delta-plus varyantları kadar aktif değildir; (bu varyantların vakaların > %5 olduğu bölgelerde kullanılmaz) | Monoklonal antikor, konvelesan plazmaya göre kuvvetle tercih edilir. Hastalığın seyrinde mümkün olduğu kadar erken uygulanmalıdır; 7-9. günden sonra etkili olma olasılığı düşük olduğu için önerilmez. |
| Hastanede yatan, hafif hastalık (alt solunum yolu hastalığı yok). Hastalığın ilerlemesi açısından yüksek risk taşıyan hasta | COVID-19 dışındaki bir nedenle kabul edilirse monoklonal antikor Alternatif: konvelesan plazma Deksametazon önerilmez Profilaktik antikoagülasyon | Monoklonal antikor, konvelesan plazmaya göre kuvvetle tercih edilir. Hastalık seyrinde mümkün olduğu kadar erken uygulanmalıdır; semptomların 7-9. gününden sonra vermeyin. |
| Hastanede yatan, orta derecede hastalık (alt solunum yolu hastalığının kanıtı), ek O2 gereksinimi yok. Hasta, hastalığın ilerlemesi açısından yüksek risk altındadır. | Remdesivir Deksametazon önerilmez Profilaktik antikoagülasyon | Semptomların ≤ 3 gün olması durumunda konvelesan plazma kullanılabilir, ancak faydası belirsizdir |
| Hastanede yatan, şiddetli hastalık (O2 saturasyonu <%94 ve/veya PaO2/FiO2 <300) , O2 desteği gerekli | Remdesivir + Deksametazon + Tocilizumab Terapötik antikoagülasyon | Deksametazon alamayan hastalarda alternatif olarak Baricitinib (artı Remdesivir) kullanın |
| Hastanede yatan, kritik hastalık -- mekanik ventilasyon veya ECMO gerekli | Deksametazon + <u>Remdesivir</u> + Tocilizumab Profilaktik antikoagülasyon | Remdesivir'in faydası kanıtlanmamıştır, ancak bazı yetkililer tarafından tavsiye edilmektedir. Yoğun bakım ünitesine kabulün ilk 24 saatinde IL-6 reseptör blokerini düşünün (Remdesivir ve deksametazon ile kullanılması uygundur, Baricitinib ile birlikte önerilmez) Deksametazon alamayan hastalarda Baricitinib'i düşünün |

Ayakta tedavi ortamında: gerektiğinde asetaminofen, ibuprofen (veya naproksen), guaiifenesin, ondansetron, inhale albuterol, inhale steroid, H2 reseptör bloker ve/veya uyku ilaçları (örn. melatonin) ile ek tedavi verilebilir (Tablo 3).

Hastaların takiplerinde oksijen saturasyonunda düşme gelişmesi halinde oksijen destek tedavileri başlanabilir (Tablo 4).

Tablo 4. Oksijen destek tedavisi çeşitlerinin akım ve FiO₂ değerleri

| | Akım (L/dakika) | FiO₂ (%) |
|----------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Nazal kanül | 2-6 | 25-40 |
| Nebül maske | 6-10 | 35-50 |
| Geri solumasız rezervuarlı maske | 10-15 | 80-90 |
| Yüksek akışlı nazal kanül | 30-60 | 100 |

Hafif-orta derecede hastalığı olan veya mekanik ventilasyon gerektiren kritik hastalığı olan hastanede yatan hastalarda heparin ile profilaktik doz antikoagülasyon önerilir.

2.2.7.1. Antiviral Tedaviler

Klorokin/Hidroksiklorokin

COVID-19 tedavisinde en baştan beri kullanılmaktadır. Ancak kullanımı çok tartışmalıdır.

Bu ilaçların mekanizması hidroksiklorokin (Hcq) 'in endozom/fagozomların pH'ını alkaliye çevirmesi sonucu virüsün hücre içine girişini engellemesidir. Hücre dışında bulunan çinko moleküllerinin lizozomlara girmesini de engellediği ve virüsün RdRp enzimini etkisiz hale getirerek SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak son çalışmalarda SARS-CoV-2'nin Vero hücrelerine girişinde endozomal pH bağımlı olan katepsinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Bununla beraber katepsin düzeyi çok düşük olan hava yolu epitel hücrelerinde ise pH'dan bağımsız aktivite gösteren, plazma membranında bulunan TMPRSS2'nin virüsün girişinde rol oynadığı gösterilmiştir [66].

Bu ajanların yan etkileri fazladır. En sık kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Kas güçsüzlüğü, nöbet, diskinezi, diplopi gibi nörolojik yan etkilerle beraber uykusuzluk, anksiyete, psikoz, depresyon ve konfüzyon gibi psikiyatrik sıkıntılara da yol açabilmektedir. COVID-19 hastalarında kısa süreli kullanımlarda en çok korkulan yan etkileri aritmiye neden olma potansiyelleridir [67]. Özellikle QT mesafesi zaten uzun olan veya QT mesafesinin uzamasına neden olan ilaç kullananlarda

bu risk artmaktadır ve yakın elektrokardiogram takibi yapılmalıdır. Bu yan etki bildirimlerinin artmasıyla beraber tedavi sürecinde beklenen etkinin görülmemesi nedeniyle Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), acil kullanım onayı verdiği bu ajanların onayını kaldırmıştır. Çok sayıda randomize kontrollü çalışma sonuçlarının yayımlanması ile beraber klorokin ve Hcq artık kullanılmamaktadır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinden çıkarılmıştır.

Favipravir

Favipiravir RNA polimeraz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir ve birçok RNA virüsüne karşı etkilidir. Bu şekilde viral genlerin replikasyonunu durdurarak viral RNA sentezini engellemektedir. Ön ilaç formundadır ve hücre içinde fosforibolizasyon ile aktif forma dönüşür. Karaciğerde metabolize edilerek böbreklerden atılımı sağlanır. Bu nedenle ileri karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda kararlı serum düzeyine ulaşmasının 1-2 gün sürdüğü gösterilmiştir, bu nedenle yükleme dozu ile uygulanmaktadır.

Hayvanlarda teratojenik; gebeler ve emzirenlere önerilmez. En sık görülen yan etkiler ishal ve karaciğer enzimlerinde yüksektir. Nötropeni ve hiperürisemi de bildirilen diğer yan etkileri arasındadır.

Favipiravir kullanımıyla COVID-19 seyrinde olumlu etkiler görüldüğü Rusya [68] ve Çin'de [69] yapılan çalışmalarda bildirilmekle beraber; favipiravirin tek başına değil immünomodülatör ilaçlarla uygulanmış olması sonuçları dikkatli yorumlamak gerektiğini göstermektedir. Nitekim 26 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada favipiravir-tocilizumab kombinasyonu ile tek başına favipiravir ve tocilizumab tedavileri incelenmiş; akciğer lezyonu remisyon oranına bakılmıştır. Remisyon oranı kombinasyon kolunda ve tek başına tocilizumab kolunda eşdeğer ve anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [70].

Ülkemizden Çınarka ve ark [71] tarafından yapılan 204 hasta içeren çalışmada lopinavir/ritonavir kombinasyonu ile favipiravir tedavisi karşılaştırılmıştır. Hastaların %28.9'u LPV/RTV, %64.2'si favipiravir, %6.8'i LPV/RTV ile favipiravir almıştı. Tek başına favipiravir alan kolda yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi ve mortalite diğer iki koldan daha düşük bulunmuştu.

Amerika’da yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada Faz 3 denemesinde, hafif ile orta şiddette hastalığı olan 150 hasta dahil edilmiş; favipiravir kolundaki hastaların daha hızlı viral klirens gösterdiği bildirilmiştir. Ek olarak araştırmacılar, favipiravir kolundaki medyan klinik iyileşme süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile klinik iyileşmenin % 40 oranında daha hızlı bir şekilde elde edildiğini kaydetmişlerdir. Ayrıca, klinik olarak kötüleşen ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalara bakıldığında, favipiravir alanların ilk oksijen kullanımına kadar geçen medyan sürenin daha uzun olduğunu (5 güne karşı 2 gün) bulmuşlardır [72].

Remdesivir

Nükleozid analogu olarak etki göstermektedir. Ebola virüsüne karşı 2017 yılında geliştirilmiştir. Ön ilaç formunda olup hücre içinde aktif hale dönüşür. İntravenöz olarak kullanılır.

Literatürde 1063 ağır COVID-19 hastasının dahil edildiği açık etiketli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma remdesivir kullanımı için yol gösterici olmuştur. Klinik iyileşme süresi daha kısa olup (istatistiksel olarak anlamlı değil), mortalite daha düşük olarak saptanmıştır [73]. Remdesivirin tek başına veya baricitinib ile kombinasyonunu karşılaştıran 1033 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada ise özellikle yüksek akışlı oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda iyileşme süresini kısaltmak açısından kombinasyon tedavisi daha etkili bulunmuştur [74]. FDA oksijen tedavisi veya ventilasyon desteği ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında remdesivir ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere Janus kinaz inhibitörü baricitinib için bir acil kullanım izni (EUA) yayınlamıştır. Bunun dışında rutinde beraber kullanımları önerilmez.

COVID-19 ile hastaneye yatırılarak takip edilen hastaların Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenen çok uluslu SOLIDARITY çalışmasının 11.330 hasta içeren raporunda, remdesivir kolundaki 2750 hasta ile standart bakım kolundaki hastalar arasında 28 günlük genel mortalitede hiçbir fark saptanmamıştır. Hidroksiklorokin, lopinavir, remdesivir ve interferon rejimlerinin; mortalite, ventilasyon ihtiyacı gelişmesi ve hastanede kalış süresi üzerinde ya etkisiz ya da çok az etkili olduğu görülmüştü [75].

Yine Çin'de şiddetli COVID-19 olan 237 hastayı içeren çift kör randomize bir çalışmada, remdesivir ile plasebo kolu karşılaştırıldığında hem 28 günlük mortalite oranı hem de viral klirens zamanı benzer bulunmuştur. Semptom başlangıcından sonraki 10 gün içinde tedavi gören hastalar arasında, remdesivir ile daha düşük mortalite ve daha hızlı klinik iyileşme eğilimleri olsa da bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada eşzamanlı başka tedavilerin (lopinavir-ritonavir, interferon alfa-2b ve / veya kortikosteroidler) kullanılması, remdesivir grubundaki hastalarda daha yüksek oranda altta yatan hastalık mevcut olması sınırlamaları nedeni ile çalışma erken durduruldu [76].

Bildirilen yan etkileri mide bulantısı, kusma, ateş, akut böbrek hasarı, hiperglisemi, bradikardi ve transaminaz değerlerinde yüksekliktir.

2.2.7.2. İmmünmodülatör Tedaviler

COVID-19 seyrinde ikinci faz olarak adlandırılan hiperenflamasyon fazında güçlü ve aşırı bir sitokin cevabı verilerek çoklu organ yetmezliğine ilerleme riski oluşmaktadır. Bu fazda hastaya immünmodülatör ajanlarla tedavi uygulanması, inflamatuvar yolu bloke ederek sitokin cevabının önüne geçebilmektedir. Bu grupta IL-6 ve IL-1 inhibitörleri, janus kinaz inhibitörleri, anti-TNF ajanlar yer almaktadır IL-6 reseptör blokörleri tosilizumab (TCZ) ve sarilumab ile, doğrudan IL-6 inhibitörü siltuksimab bu ajanlara dahildir. Yüksek akışlı oksijen veya daha yoğun solunum desteğine ihtiyaç duyan ve YBÜ düzeyinde bakım alan bireyler için inflamatuvar belirteçler de yüksek ise tosilizumab (tek doz olarak 8 mg / kg) önerilmektedir.

Tosilizumaba aşırı duyarlılığı olan kişilerde, COVID-19 dışında kontrolsüz ciddi enfeksiyonlarda, mutlak nötrofil sayısı (ANC) <500 hücre / mikroL, trombosit sayıları <50.000 hücre/mL, ALT> normalin üst sınırının beş katı olan kişilerde tosilizumab'dan kaçınılmalıdır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), ilerleyici şiddetli veya kritik COVID-19'u olan ve sistemik inflamasyon belirteçleri yükselmiş olan, hastanede yatarak takip edilen hastalarda tosilizumabın standart bakıma (glukokortikoidler) eklenmesini önermektedir.

Genel olarak, kanıtlar tosilizumab tedavisinin mortalite açısından avantajı olduğunu göstermektedir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların sekiz randomize çalışmasının bir meta-analizinde, tüm nedenlere bağlı mortalite; plasebo veya standart

bakım ile karşılaştırıldığında tosilizumab alanlar arasında daha düşük bulunmuştur. Bu analizdeki en büyük iki çalışma, şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında gerçekleştirilmiş ve tosilizumab kullanımını desteklemiştir [77].

Birleşik Krallık'ta şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 tanılı 4116 hasta içeren açık etiketli bir çalışmada, hipoksi (oda havasında oksijen saturasyonu <yüzde 92 veya herhangi bir tür oksijen desteği alan) ve CRP seviyesi ≥ 75 mg / L olan hastalarda, olağan bakıma bir ila iki doz tosilizumab eklenmesi, tek başına olağan bakıma kıyasla 28 günlük ölüm oranını azaltmıştır (%31'e karşı %35) [78]. Bu çalışmada katılımcıların çoğu (%82), çoğunlukla deksametazon olmak üzere glukokortikoid tedavisi alıyordu ve alt grup analizi, glukokortikoid almayan bireylere göre tosilizumabdan yararlanma olasılıklarının daha yüksek olduğunu gösterdi.

Malgie ve ark [79].'nın yaptığı sistematik bir derleme ve gözlemsel çalışmaların meta-analizinde 1358 hastayı içeren on çalışma bulunmuş. On çalışmanın dokuzunun yüksek kalitede olduğu kabul edilmiş. Meta-analiz, tosilizumab grubunun kontrol grubuna göre daha düşük mortaliteye sahip olduğunu göstermiş. Yan etkiler açısından sadece birkaç çalışma mevcut olmakla birlikte, tosilizumab verilen ve verilmeyen hastalarda herhangi bir farklılık gözlenmemiş.

Diğer birkaç çalışmada ise, bu ajanlarla bir mortalite yararı veya başka bir açık klinik yarar tespit edilemedi. Entübe olmayan ancak CRP, D-dimer, ferritin ve LDH düzeylerinde yükselmelerle seyreden proinflatuar kanıtı olan şiddetli COVID-19'u olan 243 hastayı içeren çift kör, randomize bir çalışma; plaseboya kıyasla tek doz tosilizumab ile entübasyon veya ölüm oranında bir fark tespit edememiştir. (yüzde 10.6'ya karşı 12.5) .Tosilizumab ayrıca hastalığın ilerleme riskini de azaltmamıştır [80]. Hastanede yatarak takip edilen ve ventilatör desteği almayan, 389 COVID-19 hastası incelenmiş; tosilizumab ile 28 günde mekanik ventilasyona veya ölüme ilerlemenin azaldığı saptanmıştır (yüzde 12'ye karşı 19); ancak 28 günlük genel mortaliteyi azaltmadığı bulunmuştur (yüzde 8.6'ya karşı 10.4) [81].

Araştırmalar arasındaki farklı bulguların nedenleri henüz net değildir. Tocilizumabın faydalı olduğuna dair çalışmalar, diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek genel ölüm oranları bildirmiştir ve bu da potansiyel olarak daha ciddi hasta popülasyonları üzerinde yapıldıklarını göstermektedir. Bu çalışmalarda aynı zamanda

hastalara yüksek oranda eşzamanlı glukokortikoid tedavisi kullanılmıştı, bu durumun da sonuçlara etki edip etmediği belirsizdir.

IL-6 inhibitörlerinin kullanımı artmış ikincil enfeksiyon riski açısından tedirgin edici olabilese de, bu risk birkaç randomize çalışmada gözlenmemiştir [82].

Janus kinaz sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon aktivatörleri (Jak-STAT) inhibitörlerine bakıldığında ise; JAK proteinleri tarafından aktifleştirilen STAT proteinleri, hücre çekirdeğinde hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar. JAK inhibisyonu, immün hücre aktivasyonunu ve inflamasyonu baskılamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde oksijen veya solunum desteğine ihtiyaç duyan COVID-19 hastalarında remdesivir ile kombinasyon halinde barisitinib için bir EUA verildi. Tofasitinib ise barisitinib mevcut değilse, alternatif ajan olarak kullanılabilir.

COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan, 1525 kişi üzerinde yapılan plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada standart bakıma barisitinib eklenmesi ile 28.gün mortalitesinde azalma görülmüştü (%8.1'e karşı %13.1) ve 60. günde de mortalitedeki azalma korunmuştu. Hastaların çoğunluğu (%79) deksametazon olmak üzere glukokortikoid tedavisi alıyordu, %20'si beraberinde remdesivir aldı. Yüksek akışlı oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hasta alt grubunda, barisitinib ile ölüm oranı daha düşüktü (%17.5'e karşı %29.4). Oksijen desteğine ihtiyaç duymayan veya düşük akışlı oksijen alan hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da yine ölüm oranı daha düşüktü [83].

Tofasitinible ilgili veriler daha sınırlıdır. COVID-19 ile hastaneye yatırılıp çoğu glukokortikoid alan 289 hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmada plaseboya kıyasla 28.günde ölüm ve solunum yetmezliğini azaltmış olarak bulunmuştur (%18'e karşı %29) [84].

2.2.7.3. Monoklonal antikorlar

SARS-CoV-2 bileşenlerine karşı birkaç monoklonal antikor geliştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde monoklonal antikor tedavilerinin, şiddetli hastalık açısından risk taşıyan ayaktan hastalar için EUA mevcuttur (Tablo 4).

Tablo 5. SARS-CoV-2'yi tedavi etmek veya önlemek için monoklonal antikorların kullanım kriterleri

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İleri yaş (65 yaş ve üzeri) |
| Obezite veya aşırı kilolu olmak (Vücut kitle indeksi yetişkin > 25 kg / m ² ya da 12-17 yaş'ta ≥85 percentil yaş ve cinsiyete göre) |
| Gebelik |
| Kronik böbrek hastalığı |
| Diabetes mellitus varlığı |
| İmmünosupresyon (bağışıklık baskılayıcı hastalık veya tedavi) |
| Kardiyovasküler hastalık (doğuştan kalp hastalığı dahil) veya hipertansiyon |
| Kronik akciğer hastalıkları (örneğin kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım [orta ila şiddetli], interstisyel akciğer hastalığı, kistik fibroz, pulmoner hipertansiyon) |
| Orak hücreli anemi |
| Nörogelişimsel bozukluklar (örneğin, serebral palsi) veya tıbbi karmaşıklığa neden olan diğer tıbbi açıdan karmaşık durumlar (örneğin, genetik veya metabolik sendromlar ve ciddi konjenital anomaliler) |
| Medikal bir desteğe bağımlılık (ör. trakeostomi, gastrostomi veya pozitif basınçlı ventilasyon [COVID-19 ile ilgisi olmayan]) |

Casirivimab ve imdevimab kombinasyonunun, ek oksijen ihtiyacı olmayan ve şiddetli COVID-19'a ilerleme riski yüksek hastalarda kullanılabileceği Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından bildirilmiştir.

Tedavi için monoklonal antikorlar yalnızca hafif ila orta şiddette hastalığı olan (örn., ek oksijen gerektirmeyen veya kronik ek oksijen tedavisi alıyorsa, artan oksijen gereksinimi olmayan) hastaneye yatırılmayan hastalarda kullanılır. EUA'ya göre, bu ajanlar pozitif bir SARS-CoV-2 testinin ardından mümkün olan en kısa sürede ve semptom başlangıcından itibaren 10 gün içinde uygulanmalıdır; yedi gün içinde uygulama ise en tercih edilendir.

Casirivimab-imdevimab ve bamlanivimab-etesevimab ayrıca tam olarak aşılanmamış veya aşırı yetersiz yanıt vermesi beklenen hastalığa maruz kalma riski yüksek olan kişilerde profilaksi için önerilmiştir [85].

2.2.7.4. Konvelesan Plasma

Etkisi belirsizdir, büyük olasılıkla hastalığın erken evresinde olan ve ciddi hastalığa ilerleme riski taşıyan hastalarda etkilidir. Monoklonal antikor mevcutsa konvelesan plazmaya tercih edilir.

Yetmiş beş yaş ve üstü şiddetli hastalığa ilerleme açısından risk faktörü olan hastalarda daha yüksek titreli anti-SARS-CoV-2 antikor seviyelerine sahip plazma transfüzyonu (anti- spike protein IgG titresi > 1:1000) daha düşük antikor seviyelerine sahip plazma transfüzyonuna göre daha düşük ölüm riski ile ilişkilendirildi. Semptom başlangıcından sonraki 3 gün içinde konvelesan plazma uygulandığında ciddi solunum yolu hastalığına ilerleme plaseboya kıyasla daha az oranda bulundu. Ancak daha genç hastalarda veya mekanik ventilasyon gerektirenlerde fayda sağlamadığı gösterildi [86].

On randomize çalışmada 1060 hastanın meta-analizinde ise, plasebo veya standart bakıma kıyasla konvelesan plazma için tüm nedenlere bağlı ölümlerde veya diğer sonuçlarda hiçbir fayda bulunmadı [87].

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir kohort çalışma olarak 1 Eylül 2020 ile 1 Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak takip ve tedavi edilen hastalarda yürütüldü. Çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.04.2021 tarihinde onaylandı (protokol no: 355).

3.2. Çalışma Populasyonu

Çalışmaya 1 Eylül 2020 ile 1 Şubat 2021 tarihleri arasında pandemi servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatarak takip edilen toplam 500 hasta alındı. En az bir nazo-orofarengal örnekte PCR testi pozitif olan hastalar yatış tarihine göre çalışmaya alınarak, 250 servis, 250 yoğun bakım hasta sayısına ulaşıldığında tarama durduruldu. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından temin edilen COVID-19 PCR testleri, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi yetkili PCR laboratuvarınca Biospeedy (Bioeksen, Türkiye), DS Coronex (Gensutek, Türkiye) ve Diagnovital (RTA, Türkiye) kitleri kullanılarak Rotor Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazında gerçek zamanlı (real-time), ters transkripsiyonlu polimeraz zincir tepkimesi (reverse transcriptase PCR/RT-PCR) ile çalışıldı.

Tekrarlayan hastane yatışları olan hastalarda hastaların yalnızca ilk yatışlarındaki takip ve tedavileri değerlendirmeye alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. En az bir nazo-orofarengal sürüntü örneği alınıp, RT-PCR test sonucu pozitif olmak
2. Pandemi servis ve yoğun bakım ünitesinde yatarak takip edilmiş olmak
3. 18 yaş ve üstü olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Ayakta takip edilmiş olmak
2. 18 yaş altı olmak

3. Hastanede 48 saatten az yatmış olmak
4. Toraks BT COVID-19 ile uyumlu ancak SARS-CoV-2 PCR test sonucu negatif olmak

3.3. Verilerin Toplanması

Hasta bilgilerine hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından ulaşıldı. Sağlık kayıtları yukarıda belirtilen dahil edilme ve dışlama kriterleri açısından tarandı ve hastalık teşhisi için U07.3 kodu kullanıldı.

3.4. Çalışma Protokolü

- Tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), altta yatan hastalıkları (DM, KAH, HT, KOAH, KBH), başvuru anındaki belirtileri ve laboratuvar değerleri, aldıkları antiviral tedaviler (hidroksiklorokin, favipravir) ve antiinflamatuvar ajanlar, aldıkları oksijen destekleri ve toraks BT bulguları kaydedildi. Hastaların oksijen destekleri, yatışları süresince aldıkları en ileri oksijen desteği olarak belirlendi. Hastalar hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli olarak iki gruba ayrıldı. Hafif-orta seyirli gruba üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan veya akciğerde infiltrasyonu olduğu halde oda havasında pulse oksimetri ile ölçülen periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) > %94 olan hastalar dahil edildi. Şiddetli-kritik seyirli grup ise SpO₂ < %94 olan ve oksijen desteği gereksinimi gösteren, solunum sayısı >30/dk olan, akciğer tomografisinde %50'den fazla tutulum saptanan, solunum yetmezliği, septik şok, çoklu organ yetmezliği olan hastalardan oluşturuldu [37].

Hastalar takipleri süresince dahil olduğu en yüksek kategoriye göre gruplandırıldı. Akciğer parankim tutulumunun derecesi için görsel nicelik sınıflandırılması kullanıldı [88].

Hafif-orta ve şiddetli-kritik hastalık sınıfında bulunan hastalar karşılaştırıldı. Yirmisekiz gün mortalitesi görülen ve görülmeyen hastalar karşılaştırılarak çok değişkenli analiz ile risk faktörleri belirlendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY: USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher's Exact Test analizi kullanıldı. Sürekli

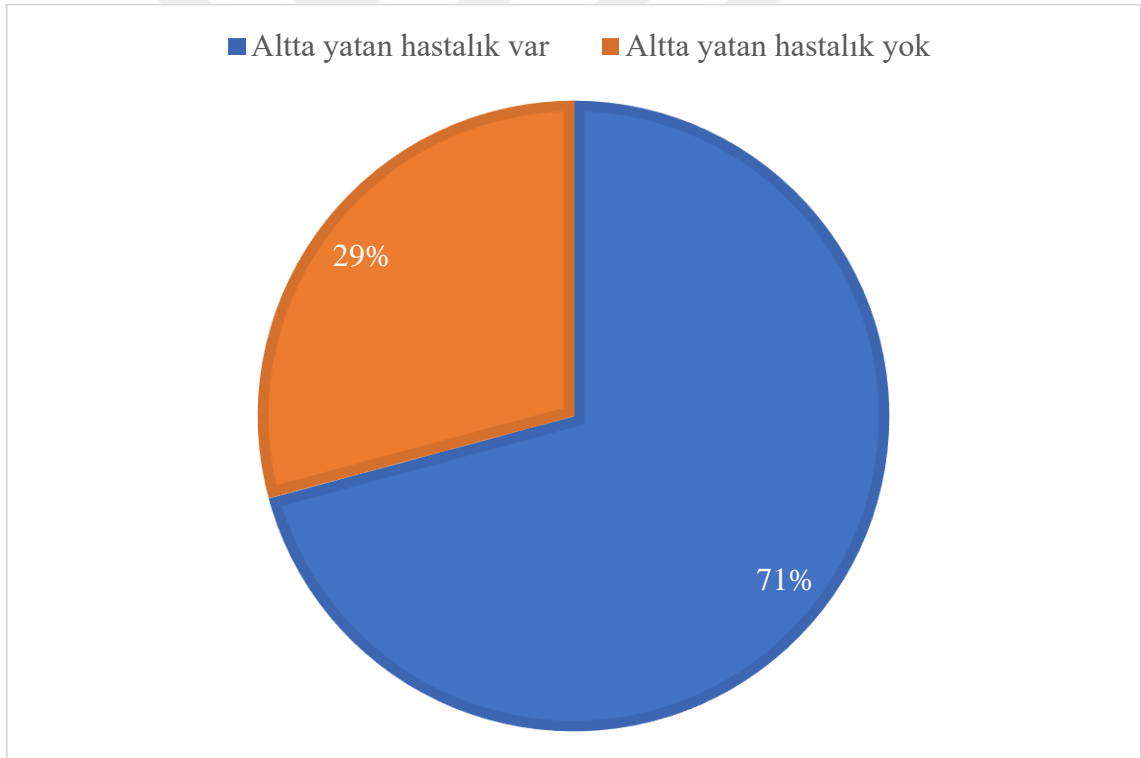
değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri yapıldı. Parametrik veriler; ortalama±standart sapma şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Student t testi kullanılarak belirlendi. Parametrik olmayan veriler ise; ortanca (min.-maks.) şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. P değeri $\leq 0,05$ olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 500 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, başvuru semptomları, altta yatan hastalıkları, antiviral, antiinflamatuvar ve destek tedavileri Tablo-5'te gösterildi. Hastaların yaş ortalaması 63.01 ± 14.25 idi. Hastaların 319 (%63,8)'i erkek, 181 (%36,2)'i kadındı. Hastaların 250'si servis, 250'si yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hastanede yatış süresi ortalama değeri $10,74 \pm 5.55$ olarak hesaplandı.

Hastaların 354'ünde (%70,8) altta yatan en az bir alt hastalık mevcuttu (Şekil 6). İki veya daha fazla altta yatan hastalığa sahip hastaların oranı %43,8 (219/500) idi. Eşlik eden alt hastalıklar sıklık sırasına göre; DM %43,6 (218/500), HT %29,4 (147/500), KAH %17,4 (87/500), kronik akciğer hastalığı %13,2 (66/500) ve KBH %6,6 (33/500) olarak bulundu.



Şekil 6. Tüm hastaların altta yatan hastalık oranı

Hastaların başvuru semptomları sıklık sırasına göre; nefes darlığı %68,2 (341/500), myalji %51,2 (256/500), öksürük %35 (175/500) ve ateş %8,8 (44/500) olarak belirlendi. Başvuru anında hastaların %6,4'ü (32) asemptomatik idi.

Hastaların yatış süreleri içerisinde aldıkları tedaviler incelendiğinde; %92,4'ü favipiravir, %1,6'sı remdesivir, %1'i hidroksiklorokin ile tedavi edilmişti. Hastaların %5,2'si ise herhangi bir antiviral tedavi almamıştı. Antiinflamatuvar tedavi olarak; %59,8'ine (299/500) kortikosteroid verilmişti. Bu hastaların %37'sine (n=185/500) deksametazon, %26'sına (130/500) metilprednizolon uygulanmıştı. Deksametazon verilen hastaların bir kısmında kan şekeri regülasyonunda bozulma olması üzerine metil prednizolona geçildi. Bazı hastalara ise oksijen ihtiyacında artma ortaya çıkması üzerine yüksek doz metilprednizolon uygulanmıştı. Hastaların %11,4'üne (57/500) tosilizumab verildi. Tosilizumab alan hastaların %96,4'ü (55/57) ağır-kritik klinik seyir gösterenlerdi.

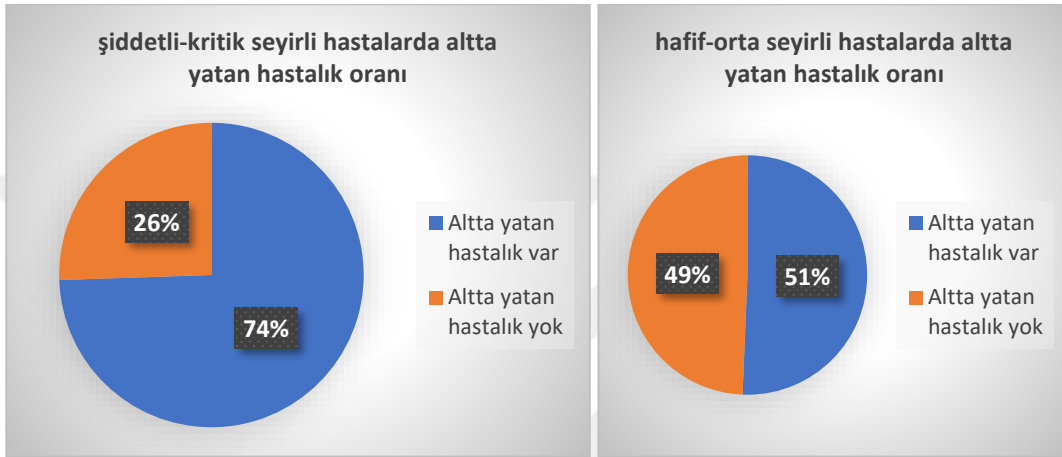
Takiplerinde oksijen desteği gerekmeyen hastaların oranı %15,4 (77/500) idi. Hastaların %26,4 (n=132)'üne nazal kanülle (1-6 L/dakika; FiO₂ %24-35), %7,2 (n=36)'sine nebul maske (5-10 L/dakika, FiO₂ %40-60) ile, %20,4'üne (n=102) rezervuarlı maske (15 L/dakika; FiO₂ %60-100) ile, %8,2 (n=41)'sine nazal yüksek akımlı oksijen (60 L/dakika'ya kadar; FiO₂ %21-100) ile, %6,8 (n=34)'ine non-invaziv mekanik ventilasyonla, %15,6 (n=78)'sına mekanik ventilasyonla oksijen desteği verildi.

Tablo 6. COVID-19 tanısı ile takip edilen 500 hastanın demografik verileri, başvuru semptomları, alta yatan hastalıkları, antiviral, antiinflamatuvar ve destek tedavileri

| Hasta özellikleri (n=500) | n (%) |
|-----------------------------------------------|---------------------|
| Yaş, ortalama (\pm SD) | 63.01 \pm 14.25 |
| Erkek cinsiyet | 319 (63.8) |
| Yoğun bakım ünitesinde takip edilenler | 250 (50) |
| Hastane yatış günü (\pm SD) | 10.74 \pm 5.55 |
| Semptomlar | |
| Asemptomatik | 32 (6.4) |
| Ateş | 44 (8.8) |
| Öksürük | 175 (35.0) |
| Myalji | 256 (51.2) |
| Nefes Darlığı | 341 (68.2) |
| Alta yatan hastalık varlığı | 354 (70.8) |
| 2 veya daha fazla alta yatan hastalık varlığı | 219 (43.8) |
| Alta yatan hastalıklar | |
| Diabetes mellitus | 218 (43.6) |
| Hipertansiyon | 147 (29.4) |
| Kardiyovasküler hastalık | 87 (17.4) |
| Kronik akciğer hastalığı | 66 (13.2) |
| Kronik böbrek hastalığı | 33 (6.6) |
| Malignite | 14 (2.8) |
| Tedavi | |
| Antiviral tedavi | |
| Hidroksiklorokin | 4 (1.0) |
| Favipiravir | 462 (92.4) |
| Remdesivir | 8 (1.6) |
| Almayan | 26 (5.2) |
| Antiinflamatuvar tedavi | |
| Kortikosteroid | 299 (59.8) |
| Deksametazon | 185 (37.0) |
| Metilprednizolon | 130 (26.0) |
| Tosilizumab | 57 (11.4) |
| Solunum Desteği | |
| Destek gerekmeyen | 77 (15.4) |
| Nazal oksijen | 132 (26.4) |
| Nebül maske | 36 (7.2) |
| Rezervuarlı maske | 102 (20.4) |
| Yüksek akışlı oksijen | 41 (8.2) |
| Non-invaziv mekanik ventilasyon | 34 (6.8) |
| Mekanik ventilasyon | 78 (15.6) |
| Hafif-Orta | 77 (15.4) |
| Şiddetli-Kritik | 423 (84.6) |
| Ölenler/ Sağ kalanlar | 125/375 (25.0/75.0) |

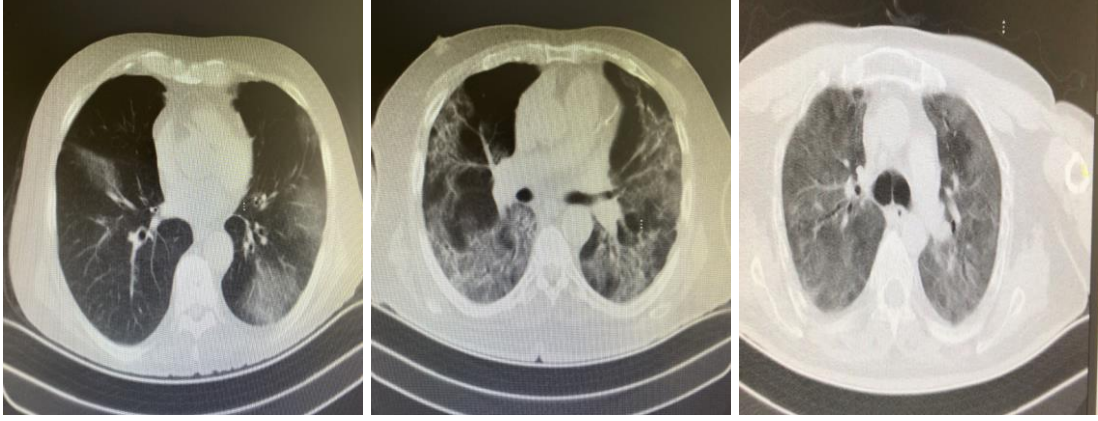
Hastaların 77'si (%15,4) hafif-orta grupta yer alırken, 423'ü (%84.6) şiddetli-kritik klinik bulgulara sahipti. Hastanede kalış süresi ortalama 10.74 \pm 5.55 gündü. Hastaların 125 (%25)'i kaybedilirken 375'i (%75) şifa ile taburcu edildi.

Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastaların demografik veileri, altta yatan hastalıkları, tedaviler ve mortalitenin karşılaştırılması tablo 6'da gösterilmiştir. Hafif-orta seyirli grupta yaş ortalaması 57.74 ± 14.71 iken şiddetli- kritik seyirli grupta 63.97 ± 13.97 idi ($p=0.001$). Hafif-orta seyirli hastaların %50,6'sında (39/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %74.5'inde (315/423) bilinen bir alt hastalık mevcuttu ($p<0.001$) (Şekil 7). Altta yatan hastalık sayısı hafif-orta seyirli hastaların %23.4'ünde, şiddetli-kritik seyirli hastaların %47.5'inde iki ya da daha fazla idi ($p<0.001$).



Şekil 7. Şiddetli-kritik ve hafif-orta seyirli hastalarda altta yatan hastalık oranları

Hafif-orta seyreden grupta diabetes mellitus oranı %28.6 ($n=22/77$) iken şiddetli-kritik seyreden grupta %46.3 (196/423) idi ($p=0.004$). Hafif-orta seyreden grupta hipertansiyon %16.9 (13/77) iken şiddetli-kritik seyreden grupta %31.7 (134/423) oranında gözlemlendi ($p=0.009$). Hafif-orta seyirli grupta kronik akciğer hastalığı %6.5 (5/77) iken şiddetli-kritik seyreden grupta %14.4 (61/423) idi ($p=0.088$). Hafif-orta seyreden grupta kardiyovasküler hastalık %14.3 (11/77) iken şiddetli-kritik seyreden grupta %18.0 (76/423) idi ($p=0.433$). Hafif-orta seyreden grupta kronik böbrek hastalığı %6.5 (5/77) iken şiddetli-kritik seyreden grupta %6.6 (28/423) idi ($p=1.000$). Hastaların malignite oranı hafif-orta seyreden grupta %0.0 (0/77) iken şiddetli-kritik seyreden grupta %3.3 (14/423) idi ($p=0.105$). Diabetes mellitus ve hipertansiyon şiddetli-kritik seyreden hastalarda daha yüksek oranda idi. Şiddetli-kritik seyirli hastalarda akciğer tutulum yüzdesi (%40) hafif-orta seyirli hastalık grubuna (%10) oranla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).



Şekil 8. Akciğer tutulum dereceleri farklı hastalarda toraks BT örnekleri

Tablo 7. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastaların demografik veileri, altta yatan hastalıkları, tedaviler ve mortalitenin karşılaştırılması

| | Hafif-orta n=77 (%15.4) | Şiddetli-Kritik n=423 (%84.6) | P |
|------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|----------|
| Yaş, ortalama (± SD) | 57.74±14.71 | 63.97±13.97 | 0.001 |
| Altta yatan hastalık varlığı | 39 (50.6) | 315 (74.5) | <0.001 |
| 2 veya daha fazla altta yatan hastalık varlığı | 18 (23.4) | 201 (47.5) | <0.001 |
| Altta yatan hastalıklar | | | |
| Diabetes mellitus | 22 (28.6) | 196 (46.3) | 0.004 |
| Hipertansiyon | 13 (16.9) | 134 (31.7) | 0.009 |
| Kronik akciğer hastalığı | 5 (6.5) | 61 (14.4) | 0.088 |
| Kardiyovasküler hastalık | 11 (14.3) | 76 (18.0) | 0.433 |
| Kronik böbrek hastalığı | 5 (6.5) | 28 (6.6) | 1.000 |
| Malignite | 0 (0.0) | 14 (3.3) | 0.105 |
| Akciğer tutulum derecesi (ortanca, minimum-maksimum) | 10 (5-40) | 40 (20-90) | <0.001 |
| Antiviral tedavi | | | |
| Hidroksiklorokin | 1 (1.3) | 3 (0.7) | 0.593 |
| Favipiravir | 72 (93.5) | 390 (92.2) | 0.690 |
| Remdesivir | 3 (3.9) | 5 (1.2) | 0.081 |
| Almayan | 1 (1.3) | 25 (5.9) | 0.094 |
| Anti-inflamatuvar tedavi | | | |
| Kortikosteroid | 6 (7.8) | 293 (69.3) | <0.001 |
| Deksametazon | 4 (5.2) | 181 (42.8) | <0.001 |
| Metilprednizolon | 2 (2.6) | 128 (30.3) | <0.001 |
| Tosilizumab | 2 (2.6) | 55 (13.0) | 0.008 |
| Yoğun bakım ünitesinde yatış | 0 (0.0) | 250 (59.1) | <0.001 |
| Mortalite | 3 (3.9) | 122 (28.8) | <0.001 |

Antiviral tedavi incelendiğinde hafif-orta seyirli hastaların %1.3'ü (1/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %0.7'si (3/423) hidroklorokin almıştı (p=0.593). Hafif-orta seyirli hastaların %93.5'ine (72/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %92.2'sine (390/423) favipravir tedavisi verilmişti (p=0.690). Remdesivir hafif-orta seyirli hastaların %3.9'una (3/77) şiddetli-kritik seyirli hastaların %1.2'sine (5/423) verilmişti (p=0.081). Hafif-orta seyirli hastaların %1.3'ü (1/77); şiddetli-kritik seyirli hastaların ise %5.9'u (25/423)'u antiviral tedavi almamıştı (p=0.094).

Hafif-orta seyirli hastaların %7.8'i (6/77) şiddetli-kritik seyirli hastaların ise %69.3'ü (293/423) kortikosteroid tedavisi almıştı (<0.001). Deksametazon hafif-orta seyirli hastaların %5.2'sine (4/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların ise %42.8'ine (181/423) (<0.001); metilprednizolon hafif-orta seyirli hastaların %2.6'sına (2/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %30.3'üne (128/423) verilmişti (<0.001). Tosilizumab ise hafif-orta seyirli hastaların %2.6'sına (2/77), şiddetli-kritik seyirli hastaların %13.0'ına (55/423)'üne verilmişti (p=0.008).

Şiddetli-kritik seyirli hastaların %59.1'i (250/423) yoğun bakım ünitesinde takip edilmişti. Yirmisekiz günlük mortalite oranları şiddetli-kritik seyirli hasta grubunda (%28.8) hafif-orta seyirli gruba (%3.9) göre anlamlı oranda yüksek (p<0.001) bulundu.

Tablo 8. Şiddetli-kritik seyirli hastaların cinsiyet ve yaşa göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması

| Hasta sayısı | | Şiddetli-kritik hastalar | | p |
|----------------|--------------|--------------------------|------|--------|
| | | n | % | |
| 18-49 yaş | Kadın, n=31 | 18 | 58.1 | 0.002 |
| | Erkek, n=55 | 48 | 87.3 | |
| 50-64 yaş | Kadın, n=60 | 41 | 68.3 | 0.003 |
| | Erkek, n=111 | 97 | 87.4 | |
| 65-79 yaş | Kadın, n=66 | 56 | 84.8 | <0.001 |
| | Erkek, n=113 | 105 | 92.9 | |
| 80 yaş ve üstü | Kadın, n=24 | 20 | 83.3 | <0.001 |
| | Erkek, n=40 | 38 | 95.0 | |
| Toplam | Kadın, n=181 | 135 | 74.6 | <0.001 |
| | Erkek, n=319 | 288 | 90.3 | |

Hastaların yaş aralıklarına göre farklı klinik ağırlıktaki özellikleri Tablo 7'de sunulmuştur. Şiddetli-kritik seyir açısından hastalar yaş aralıklarına göre incelendiğinde tüm yaş gruplarında erkekler kadınlara göre daha fazla oranda bulundu. Aralarındaki fark

istatistiksel olarak anlamlıydı. Yaş aralığı açısından (18-49, 50-64, 65-79 ve ≥ 80 yaş) değerlendirme yapıldığında yaş ilerledikçe şiddetli-kritik seyreden hasta oranının arttığı görüldü. Hastalarda şiddetli-kritik seyir oranı 18-49 yaş aralığında %76.7; 50-64 yaş aralığında %80.7; 65-79 yaş aralığında %89.9 ve ≥ 80 yaş hastalarda %90.6 olarak gözlemlendi.

Hastaların beyaz küre sayısı hafif-orta gruptaki hastalarda ortalama median 5.90 (1.20-16.80)/ μL , şiddetli-kritik seyredenlerde 7.50 (1.08-28.60) / μL idi. Hafif-orta seyirli hastalarda şiddetli-kritik seyredenlere göre beyaz küre sayısı daha düşük idi ($p < 0.001$). Lenfosit sayısı hafif-orta seyredenlerde ortalama 0.56 (0.13-1.90)/ μL iken şiddetli-kritik seyredenlerde 0.46 (0.01-1.98) idi. Şiddetli-kritik seyreden hastalarda lenfosit sayısı daha düşüktü ($p = 0.038$). Nötrofil/Lenfosit oranı hafif-orta seyreden hastalarda 10.96 (0.79-57.57), şiddetli-kritik seyreden hastalarda 20.92 (1.25-169.00) idi ($p < 0.001$). Başvuru anında ölçülen kreatinin değeri hafif-orta seyirli hastalarda ortalama 0.70 (0.30-7.50) mg/dL iken şiddetli-kritik seyredenlerde 0.90 (0.20-11.00) mg/dL olup, ağır-kritik seyirli hastalarda başvuru kreatinin daha yüksekti ($p < 0.001$). AST hafif-orta seyirli hastalarda ortalama 23 (11-150) U/L, şiddetli-kritik seyredenlerde 33 (7-823) U/L olup ağır-kritik seyirde anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.001$). Hafif-orta seyirli hastalarda ALT 19 (7-142) U/L, şiddetli-kritik seyredenlerde 25 (3-404) U/L olup aralarındaki fark anlamlı idi ($p = 0.004$). Hafif-orta seyirli hastalarda LDH 228 (130-492) U/L, şiddetli-kritik seyredenlerde 345 (131-1572) U/L olup şiddetli-kritik seyredenlerde daha yüksek idi ($p < 0.001$). Başvuru sırasında CRP değeri de hafif-orta seyirli hastalarda ortanca 7.50 (5.00-410.00) mg/L iken şiddetli-kritik seyredenlerde 71.00 (5.00-395.00) mg/L ($p < 0.001$); ferritin düzeyi hafif-orta seyirli hastalarda 159 (4-3624) $\mu\text{g/L}$, şiddetli-kritik seyredenlerde 540 (13-7923) $\mu\text{g/L}$ ($p < 0.001$); D-Dimer hafif-orta seyirli hastalarda 248 (106-4198) $\mu\text{g/L}$, şiddetli-kritik seyredenlerde 720 (87-9610) $\mu\text{g/L}$ ($p < 0.001$); fibrinojen hafif-orta seyirli hastalarda 3940 (99-7970) mg/dL, şiddetli-kritik seyredenlerde 5580 (10-51800) mg/dL ($p < 0.001$) olup şiddetli-kritik seyreden hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundular. PCT hafif-orta seyirli hastalarda 0.07 (0.02-1.30) μL , şiddetli-kritik seyredenlerde 0.14 (0.01-45.90) μL olup aralarındaki fark anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo 8).

Tablo 9. Hafif-orta ve şiddetli-kritik seyirli hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| Laboratuvar değerleri- ortanca (minimum-maksimum) | Hafif- Orta | Şiddetli- Kritik | P |
|------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|--------|
| Beyaz küre sayısı $\times 10^9/\mu\text{L}$ | 5.90 (1.20-16.80) | 7.50 (1.08-28.60) | <0.001 |
| Lenfosit $\times 10^9/\mu\text{L}$ | 0.56 (0.13-1.90) | 0.46 (0.01-1.98) | 0.038 |
| Nötrofil/lenfosit oranı | 10.96 (0.79-57.57) | 20.92 (1.25-169.00) | <0.001 |
| Kreatinin, mg/dL | 0.70 (0.30-7.50) | 0.90 (0.20-11.00) | <0.001 |
| Aspartat aminotransferaz, U/L | 23 (11-150) | 33 (7-823) | <0.001 |
| Alanin aminotransferaz, U/L | 19 (7-142) | 25 (3-404) | 0.004 |
| Laktat dehidrogenaz, U/L | 228 (130-492) | 345 (131-1572) | <0.001 |
| C-reaktif protein, mg/L | 7.50 (5.00-410.00) | 71.00 (5.00-395.00) | <0.001 |
| Ferritin, $\mu\text{g/L}$ | 159 (4-3624) | 540 (13-7923) | <0.001 |
| D- dimer, $\mu\text{g/L}$ | 248 (106-4198) | 720 (87-9610) | <0.001 |
| Fibrinojen, mg/dL | 3940 (99-7970) | 5580 (10-51800) | <0.001 |
| Prokalsitonin, μL | 0.07 (0.02-1.30) | 0.14 (0.01-45.90) | <0.001 |

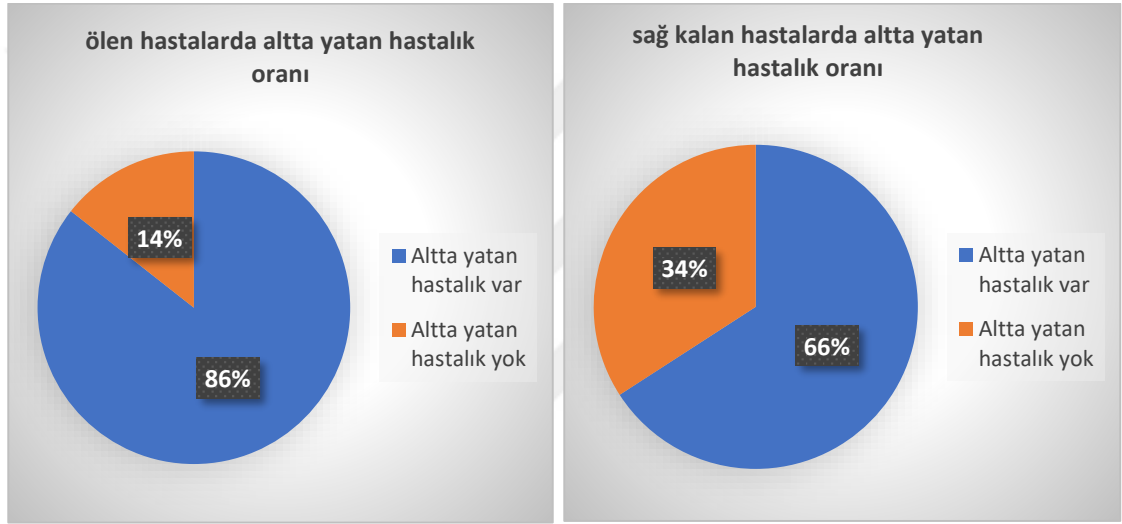
Hastalar; sağ kalanlar ve ölenler olarak gruplandırıldığında ise sağ kalanlarda yaş ortalaması 60.74 ± 14.27 iken ölen hastalarda 69.84 ± 11.88 idi. Ölen hastalarda yaş ortalaması daha yüksekti ($p < 0.001$).

Tablo 10. Sağ kalan ve ölen hastalarda demografik verilerin, altta yatan hastalıkların, akciğer tutulum derecesinin ve aldıkları tedavilerin karşılaştırılması

| | Sağ kalanlar n=375 | Ölenler n=125 | p | Çok değişkenli analiz OR (95% CI), p |
|------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------|-----------------------------------------|
| Yaş, ortalama (± SD) | 60.74±14.27 | 69.84±11.88 | <0.001 | 1.048 (1.026-1.070), <0.001 |
| Altta yatan hastalık varlığı | 247 (65.8) | 107 (85.6) | <0.001 | 1.006 (0.486- 1.083), 0.987 |
| 2 veya daha fazla altta yatan hastalık varlığı | 149 (39.7) | 70 (56.0) | 0.004 | 0.907 (0.527- 1.561), 0.726 |
| Altta yatan hastalıklar | | | | |
| Diabetes mellitus | 146 (38.9) | 72 (57.6) | 0.001 | 1.055 (0.607- 1.834), 0.849 |
| Hipertansiyon | 107 (28.5) | 40 (32.0) | 0.461 | |
| Kronik akciğer hastalığı | 47 (12.5) | 19 (15.2) | 0.448 | |
| Kardiyovasküler hastalık | 61 (16.3) | 26 (20.8) | 0.247 | |
| Kronik böbrek hastalığı | 18 (4.8) | 15 (12.0) | 0.005 | |
| Malignite | 12 (3.2) | 2 (1.6) | 0.348 | |
| Akciğer tutulum derecesi (ortanca, minimum-maksimum) | 30 (5-90) | 40 (10-90) | <0.001 | 1.036 (1.024- 1.049), <0.001 |
| Antiviral tedavi | | | | |
| Hidroksiklorokin | 3 (0.8) | 1 (0.8) | 1.000 | |
| Favipiravir | 348 (92.8) | 114 (91.2) | 0.559 | |
| Remdesivir | 6(1.6) | 2(1.6) | 1.000 | |
| Almayan | 18(4.8) | 8(6.4) | 0.485 | |
| Anti-inflamatuar tedavi | | | | |
| Kortikosteroid | 236 (63.4) | 63 (49.2) | 0.005 | 0.484 (0.270- 0.870), 0.015 |
| Deksametazon | 150 (40.3) | 35 (27.3) | 0.009 | 0.799 (0.434- 1.471), 0.472 |
| Metilprednizolon | 97 (26.1) | 33 (25.8) | 0.948 | |
| Tosilizumab | 50 (13.3) | 7 (5.6) | 0.018 | 0.664 (0.269- 1.639), 0.374 |
| Hafif-orta | 2 (%2.7) | - | | |
| Şiddetli-kritik | 48 (%16.1) | 7 (%5.6) | 0.003 | |
| Solunum Desteği | | | | |
| Destek gerekmeyen | 74 (19.7) | 3 (2.4) | <0.001 | |
| Nazal oksijen | 129 (34.4) | 3 (2.4) | <0.001 | |
| Nebül maske | 32 (8.5) | 4 (3.2) | 0.072 | |
| Rezervuarlı maske | 92 (24.5) | 10 (8.0) | <0.001 | |
| Yüksek akışlı oksijen | 30 (8.0) | 11 (8.8) | 0.778 | |
| Non-invaziv mekanik ventilasyon | 16 (4.3) | 18 (14.4) | <0.001 | |
| Mekanik ventilasyon | 2 (0.5) | 76 (60.8) | <0.001 | |

Sağ kalan ve ölen hastalarda demografik veri, altta yatan hastalık, akciğer tutulum derecesi ve tedavilerin karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir. Buna göre ölen hastaların yaş ortalaması 69.84 ± 11.88 iken sağ kalan hastalarda 60.74 ± 14.27 olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ileri yaş mortalite açısından bir risk faktörü olarak bulundu (OR:1.048, %95 CI, 1.026-1.070, $p<0.001$).

Altta yatan hastalıklara bakıldığında sağ kalanların %65.8’inde (247/375) alt hastalık varken ölenlerin %85.6’sında (107/125) alt hastalık mevcuttu ($p<0.001$) (Şekil 8). Sağ kalanların %39.7’sinde (149/375) iki ve daha fazla alt hastalık mevcutken ölenlerde bu oran %56.0 (70/125) idi ($p=0.004$).



Şekil 9. Ölen ve sağ kalan hastalarda altta yatan hastalık oranları

Diabetes mellitus sağ kalan hastalarda %38.9 (146/375) iken ölen hastalarda %57.6 (72/125) bulundu. Sağ kalan hastalarda HT %28,5 (107/375) oranında iken ölen hastalarda % 32.0 (40/125) oranında idi. Sağ kalan hastalarda kronik akciğer hastalığı oranı %12,5 (47/375) iken ölen hastalarda %15.2 (19/125) idi. Kardiyovasküler hastalık oranı sağ kalan hastalarda %16.3 (61/375) iken ölen hastalarda %20.8 (26/125) idi. Kronik böbrek hastalığı sağ kalan hastalarda %4.8 (18/375) iken ölen hastalarda %12.0 (15/125) idi. Malignite oranı ise sağ kalan hastalarda %3.2 (12/375) iken ölen hastalarda %1.6 (2/125) idi. ($p=0.348$). Diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı ölen hastalarda daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.005$). Altta yatan hastalık varlığı ve altta yatan hastalık türleri mortalite açısından risk faktörü olarak bulunmadı.

Ac tutulum derecesi sağ kalanlarda ortalama %30 (5-90) iken ölen hastalarda %40 (10-90) idi. Ölenlerde akciğer tutulum derecesi daha yüksekti ($p<0.001$). Akciğer tutulum derecesi mortalite artışı açısından risk faktörü olarak bulundu (OR:1.036, %95 CI, 1.024-1.049, $p<0.001$).

Hastaların aldıkları antiviral tedaviler incelendiğinde ise sağ kalan hastaların %0.8'i (3/375), ölen hastaların %0.8'i (1/125) hidroklorokin tedavisi almıştı ($p=1.000$). Favipiravir kullanımı ise sağ kalan hastalarda %92.8 (348/375) iken, ölen hastalarda %91.2 (114/125) oranında idi ($p=0.559$). Remdesivir sağ kalanların ve ölen hastaların %1.6'sına verilmişti ($p=1.000$). Sağ kalan hastaların %4.8 (18/375), ölen hastaların ise %6.4'ü (8/125) antiviral tedavi almamıştı ($p=0.485$). Antiviral tedavilerin mortaliteye etkisi gözlenmedi.

Anti-inflamatuvar tedaviler değerlendirildiğinde sağ kalanların %63.4'üne (236/375), ölen hastaların %49.2'sine (63/125) kortikosteroid verilmişti ($p=0.005$). Kortikosteroid tedavisi mortaliteyi azaltıcı risk faktörü olarak bulundu (OR:0.484, %95 CI, 0.270-0.870, $p=0.015$). Sağ kalan hastaların %40.3 (150/375), ölen hastaların %27.3 (35/125)'ü deksametazon ($p=0.009$); sağ kalan hastaların % 26.1 (97/375)'i, ölen hastaların %25.8 (33/125)'i metilprednizolon almıştı ($p=0.948$). Tosilizumab ise sağ kalan hastaların %13.3 (50/375) ve ölen hastaların %5.6'sına (7/125) verilmişti ($p=0.018$). Şiddetli-kritik seyirli hastalarda sağ kalan hastaların %16.1'i tosilizumab almışken, ölenlerin %5.6'sı almıştı ($p=0.003$).

Takip sırasında oksijen desteği gerekmeyen hastaların oranı sağ kalan grupta %19.7 (74/375) iken ölen grupta %2.4 (3/125) idi ($p<0.001$). Sağ kalanlarda nazal oksijen desteği %34.4 (129/375) iken ölenlerde %2.4 (3/125) idi ($p<0.001$). Nebül maske uygulanma oranı sağ kalanlarda %8.5 (32/375) iken ölenlerde %3.2 (4/125) idi ($p=0.072$). Rezervuarlı maske ile solunum desteği alma oranı sağ kalanlarda %24.5 (92/375) iken ölenlerde %8.0 (10/125) idi ($p<0.001$). Sağ kalanlarda yüksek akışlı oksijen desteği alanların oranı %8.0 (30/375) iken ölenlerde %8.8 (11/125) idi ($p=0.778$). Non-invaziv mekanik ventilasyon desteği uygulanma oranı sağ kalanlarda %4.3 (16/375) iken ölenlerde %14.4 (18/125) idi ($p<0.001$). Sağ kalan hastalarda mekanik ventilasyon desteği alanların oranı %0.5 (2/375) iken ölenlerde %60.8 (76/125) idi ($p<0.001$).

Tablo 11. Ölen hastaların cinsiyet ve yaşa göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması

| Hasta sayısı | | Ölen hastalar | | p |
|----------------|--------------|---------------|------|--------|
| | | n | % | |
| 18-49 yaş | Kadın, n=31 | 1 | 3.2 | 0.637 |
| | Erkek, n=55 | 3 | 5.5 | |
| 50-64 yaş | Kadın, n=60 | 9 | 15 | 0.121 |
| | Erkek, n=111 | 28 | 25.2 | |
| 65-79 yaş | Kadın, n=66 | 12 | 18.1 | 0.003 |
| | Erkek, n=113 | 45 | 39.8 | |
| 80 yaş ve üstü | Kadın, n=24 | 7 | 29.1 | 0.102 |
| | Erkek, n=40 | 20 | 50 | |
| Toplam | Kadın, n=181 | 29 | 16 | <0.001 |
| | Erkek, n=319 | 96 | 30 | |

Ölen hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde 18-49 yaş, 50-64 yaş, 80 yaş ve üzeri yaş aralığında kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değeri 0.637, 0.121, 0.102). Ölen hastalarda 65-79 yaş aralığında ise erkeklerde kadınlara göre mortalite oranı daha yüksek görüldü (p=0.003) (Tablo-10).

Cinsiyetten bağımsız yaş aralıkları açısından (18-49, 50-64, 65-79 ve,80 yaş ve üstü) değerlendirme yapıldığında ise yaş ilerledikçe mortalite oranlarının arttığı görüldü. Hastalarda mortalite oranı 18-49 yaş aralığında %4.6; 50-64 yaş aralığında %21.6; 65-79 yaş aralığında %31.8; 80 yaş ve üzeri hastalarda %42.1 oranındaydı.

Sağ kalan ve ölen hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Beyaz küre sayısı ortancası sağ kalan hastalarda 6.90 (1.08-26.4) / μ L iken ölenlerde 8.50 (2.00-28.6) / μ L idi. (p<0.001). Lenfosit sayısı ortanca değeri sağ kalan ve ölen hastalarda sırası ile 0.52 (0.01-1.98) / μ L ve 0.38 (0.01-1.13) / μ L idi (p=0.001). NLR sağ kalanlarda 16.67 (0.79-149.00) iken ölenlerde 30.90 (3.00-169.00) idi (p<0.001). Sağ kalanlarda başvuru kreatinin değeri 0.81 (0.20-11.00) mg/dl iken ölenlerde 1.10 (0.30-7.50) mg/dl olup, ölenlerde daha yüksek bulundu (p<0.001). Sağ kalanlarda AST ortancası 29 (7-284) U/L, ölenlerde 37 (11-823) U/L olup ölenlerde anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0.001). ALT ortanca değeri sağ kalanlarda 22 (3-404) U/L, ölenlerde 25 (5-284) U/L olup aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.214). Sağ kalanlarda LDH 309 (130-849) U/L, ölenlerde 441 (168-1572) U/L olup ölenlerde daha yüksek idi (p<0.001). Başvuru sırasında CRP sağ kalanlarda ortanca 45 (5-410) mg/L iken ölenlerde 103 (5-393) mg/L (p<0.001); ferritin düzeyi ortancası sağ kalanlarda 361

(4-4316) $\mu\text{g/L}$, ölenlerde 740 (13-7923) $\mu\text{g/L}$ ($p<0.001$); D-Dimer ortancası sağ kalanlarda 487 (87-9000) $\mu\text{g/L}$, ölenlerde 1453 (143-9610) $\mu\text{g/L}$ ($p<0.001$); fibrinojen sağ kalanlarda 4990 (10-5180) mg/dL , ölenlerde 5980 (10-9920) mg/dL ($p<0.001$) olup ölen hastalarda daha yüksek bulundular. PCT ortancası sağ kalanlarda 0.10 (0.01-45.90) μL , ölenlerde 0.23 (0.02-33.00) μL olup ölen hastalarda daha yüksekti ($p<0.001$).

Tablo 12. Sağ kalan ve ölen hastalarda başvuru laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| | Sağ kalanlar | Ölenler | P |
|------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Laboratuvar değerleri- ortanca (minimum-maksimum) | | | |
| Beyaz küre sayısı $\times 10^9/\mu\text{L}$ | 6.9 (1.08-26.4) | 8.5 (2.0-28.6) | <0.001 |
| Lenfosit $\times 10^9/\mu\text{L}$ | 0.52 (0.01-1.98) | 0.38 (0.01-1.13) | 0.001 |
| Nötrofil/Lenfosit oranı | 16.67 (0.79-149.00) | 30.90 (3.00-169.00) | <0.001 |
| Kreatinin, mg/dL | 0.81 (0.20-11.00) | 1.10 (0.30-7.50) | <0.001 |
| Aspartat aminotransferaz, U/L | 29 (7-284) | 37 (11-823) | <0.001 |
| Alanin aminotransferaz, U/L | 22 (3-404) | 25 (5-284) | 0.214 |
| Laktat dehidrogenaz, U/L | 309 (130-849) | 441 (168-1572) | <0.001 |
| C-reaktif protein, mg/L | 45 (5-410) | 103 (5-393) | <0.001 |
| Ferritin, $\mu\text{g/L}$ | 361 (4-4316) | 740 (13-7923) | <0.001 |
| D- dimer, $\mu\text{g/L}$ | 487 (87-9000) | 1453 (143-9610) | <0.001 |
| Fibrinojen, mg/dL | 4990 (10-5180) | 5980 (10-9920) | <0.001 |
| Prokalsitonin, μL | 0.10 (0.01-45.9) | 0.23 (0.02-33.0) | <0.001 |

5. TARTIŞMA

COVID-19 salgını tüm dünyaya hızla yayılarak önemli sağlık sorunlarına yol açmıştır. Birçok önlem alınmaya çalışılmasına karşın milyonlarca insanda morbidite ve mortalitenin ana nedeni haline gelmiştir. Bu durum başta sağlık olmak üzere birçok alanda olumsuz sonuçlara yol açmıştır. COVID-19 tedavisinde bir takım gelişmeler sağlanmasına karşın halen kesin tedavisi bulunmamakta olup hastalığın ciddi seyredebileceği hastaları öngörmek için hastaların klinik gidişinin iyi bilinmesi ve olumsuz seyri işaret edici bazı parametrelerin bilinmesine ihtiyaç vardır. Bu şekilde hastalığın kötü seyretme riski yüksek olan hastaların önceden tahmin edilebilmesi tedavide kullanılacak tüm ilaçların gecikmeksizin uygun zamanda kullanılmasını sağlayacak ve sonuçta morbidite ve mortalitenin azalmasına çok büyük katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmada hastanede yatarak izlenen 500 kesin tanı COVID-19 hastasının demografik verileri, semptomları, altta yatan hastalıkları, laboratuvar parametreleri, radyolojik görüntüleme bulguları, yatışları süresince almış oldukları antiviral ve antiviral dışı tedavileri, takiplerinde kullanılan oksijen desteklerinin şiddetli-kritik seyir ve mortalite üzerine etkisi incelenmiştir.

COVID-19'da hastalığın şiddetli seyretme riski yüksek olan hastaları erken tanıyabilmek için farklı epidemiyolojik ve klinik özellikler incelenmiştir. Yapılan birçok çalışmada yaş ilerledikçe hastalığın şiddetli seyretme riskinin ve bunun sonucu olarak da mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda yatan tüm hastaların yaş ortalaması 63.01 ± 14.25 yıl olarak bulundu. Şiddetli-kritik gruptaki hastaların yaş ortalaması (63.97 ± 13.97 yıl) hafif-orta gruptaki hastaların yaş ortalamalarına (57.74 ± 14.71 yıl) göre daha yüksekti ($p=0.001$). Yaş ilerledikçe mortalite oranının da arttığı görüldü. Ölen hastalar; 18-49 yaş aralığındaki hastaların %4.6'sını oluştururken; bu oran 50-64 yaş aralığında %21.6, 65-79 yaş aralığında %31.8, 80 yaş ve üzeri hastalarda ise %42.1 idi.

Karla ve ark. [89]'ın 70 çalışmayı içeren meta analizinde, hastaneye yatış riskinin her yaş için %3.4, hastane içi mortalitenin ise yaş başına %5.7 arttığı bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen bir çalışmada yatırılarak takip edilen 508 hastanın %20'si 20-44 yaş, %18'i 45-54 yaş, %17'si 55-64 yaş, %36'sı 65-84 yaş ve

%9'u 85 yaş ve üzeri olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilme oranı 20-44 yaş aralığında %2-4 iken 75-84 yaş aralığında %11-31 olarak gözlenmiştir. Vaka-ölüm yüzdelerinin yaşla birlikte arttığı, en yüksek yüzdenin 85 yaş ve üzeri hastalarda (%10-%27) olduğu, 20-54 yaş aralığında bu oranın %1'in altına düştüğü belirtilmiştir. [90]. Literatürde 423.117 hastayı içeren 42 çalışmanın metaanalizinde, ileri yaş mortaliteyi artıran risk faktörü olarak bildirilmiştir [91]. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin bir raporunda; tüm kohortta %2.3'lük vaka ölüm oranının aksine, 70-79 yaş ile 80 yaş ve üzeri hastalarda vaka ölüm oranı sırasıyla %8 ve %15 olarak rapor edilmiştir. Birleşik Krallık'tan bildirilen 17.278.392 hasta içeren bir metaanalizde 80 yaş ve üzeri bireylerde ölüm riski, 50-59 yaş aralığındaki bireylerin ölüm riskinin 20 katı olarak bildirilmiştir [92]. Amerika Birleşik Devletleri'nde de 12 Şubat ve 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hasta incelenmiş; Çin'den gelen bulgulara benzer şekilde, ölümlerin %80'i 65 yaş ve üzeri hastalarda meydana geldiği bildirilmiştir [90].

İleri yaşarda hastalığın şiddetli ve ölümcül seyretme olasılığında artış, altta yatan hastalık oranının daha fazla olmasına bağlı olabilir. Ayrıca yaşlanma CD4+ T ve CD8+ T hücrelerinin sayısını, B hücrelerinin fonksiyonlarını etkilemekte ve enfeksiyonlara karşı daha düşük bağışıklık yanıtı ortaya çıkmasına neden olmaktadır [93]. İleri yaştaki hastaların mümkünse yatırılarak takip edilmesi, takip için kullanılan parametrelerin sık aralıklarla izlenmesi hastalığın ağır seyretme riskini ve dolayısıyla mortalite oranını azaltabilir. Ayrıca ileri yaş grubunda ağır seyir ve mortalite riskinin yüksek olması bu yaş gruplarında aşılamanın önemini daha da ön plana çıkarmaktadır.

Çalışmamızda hastaların çoğunluğunu [%63.8 (n=319)] erkekler oluşturmaktaydı. Ayrıca şiddetli-kritik hastaların çoğunu (%68.0) yine erkekler oluşturmaktaydı ve tüm yaş gruplarında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine yaş gruplarından 65-79 yaş aralığında ölen hastaların çoğu erkek iken, diğer yaş aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çoğu yine erkeklerdi. Erkeklerde mortalitenin ve ağır klinik seyrin kadınlara göre neden daha fazla olduğunu açıklayan birçok çalışma mevcuttur. Menopoz öncesi dönemde östrojenin IL-6, CRP ve TNF-alfa seviyelerinin artışını önlediği ve anti-inflamatuar etkiye yol açtığı belirtilmiştir [94]. Ayrıca östrojenin, ACE-2 ekspresyonunu azaltarak MAS ve anjiyotensin tip 2 reseptör (AT2R) ekspresyon seviyelerini yükselttiğini; bu durumun da AT1R aktivasyonunun tersine, inflamasyonu ve doku fibrozisini azaltarak doku onarımına yardımcı olduğu

belirtilmiştir [30] [95]. Östrojenin tersine, androjenin ACE-2 ekspresyonunda artışa yol açtığı ve ACE-2 eksprese eden pulmoner alveolar tip II hücrelerinin sayısının erkeklerde kadınlara oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir [96]. ACE-2 reseptör sayısının fazlalığı daha fazla virusun insan hücresine tutunması ve dolayısıyla erkeklerde hastalığın daha şiddetli seyretmesine yol açtığı düşünülebilir. Orta şiddette COVID-19 ile takipli erkek ve kadın hastalar üzerinde yakın zamanda yürütülen bir çalışmada, erkek hastalarda plazma proinflamatuvar sitokin ve kemokin düzeylerinin kadınlara göre daha yüksek aktivasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışma, T hücre yanıtının erkeklerde daha zayıf olduğunu ve hastalığın daha ağır seyretmesiyle ilişkili bulunduğunu belirtmiştir [97]. Yine çeşitli araştırmalarda kadınların sosyal mesafeye uyma, maske takma, el yıkama dahil olmak üzere COVID-19 ile ilgili önlemlere daha fazla uyum gösterdiği, bu şekilde korunma oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir [97]. Erkeklerde hastalığın ağır seyretme riskinin ve mortalitenin daha yüksek oranda görülmesi; bu hasta grubunda özellikle altta yatan hastalık gibi ek risk faktörü de varsa sıkı takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

COVID-19 hastalarında hastaneye başvuruda en sık saptanan belirtiler yüksek ateş, öksürük, myalji ve nefes darlığıdır. Boğaz ağrısı, koku veya tat kaybı, ishal de bildirilen diğer semptomlar arasında yer almaktadır. Bu çalışmada hastalarda görülen en sık semptom nefes darlığı (%68.2) idi. Bunu %51.2 ile myalji, %35 ile öksürük, %8.8 ile yüksek ateş izledi. Asemptomatik olarak başvuran hastalar ise %6.4 oranındaydı. Amerika Birleşik Devletleri'nde semptom durumu bilinen 370.000'den fazla COVID-19 vakasının bir raporunda en sık semptom %50'sinde görülen öksürük olarak bildirilmiştir. Diğer semptomların oranı ise; %43 ateş, %29 nefes darlığı, %36 miyalji olarak gözlenmiştir [34]. SARS-CoV-2 pozitif olan 1564 kişi arasında en yaygın görülen semptomlar ise miyalji (%55), baş ağrısı (%51) ve öksürük (%49) olarak bildirilmiştir. Tanı anında 83 (%5.3) kişi ise asemptomatiktir [98]. On çalışmanın dahil edildiği, 1994 hasta içeren bir metaanalizde COVID-19 hastalarında görülen başlıca semptomlar ateş (%88.5), öksürük (%68.6), kas ağrısı veya yorgunluk (%35.8) ve nefes darlığı (%21.9) olarak bildirilmiştir. Daha az sıklıkta rastlanan semptomlar ise baş ağrısı veya baş dönmesi (%12,1), ishal (%4,8), bulantı ve kusma (%3,9) olarak görülmüştür [99]. On iki farklı ülkeden 207 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise başvuru semptomlarından ateş

ve myaji hastalığın ağır seyretmesi açısından risk faktörü olarak bulunurken; nefes darlığı mortaliteyi 3.45 kat artıran risk faktörü olarak bildirilmiştir

[100]. COVID-19 hastaları diğer viral enfeksiyonlara benzer nonspesifik semptomlarla başvurmakta olup; hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi, temas öykülerinin sorgulanması, akciğer tutulum paternlerinin değerlendirilmesi, aşılama durumunun sorgulanması tanıya gitmede yardımcı olabilir. Başvuru anında nefes darlığı olması; akciğer tutulumunun yaygın ve solunum rezervinin azalmış olabileceği, takiplerinde oksijen destek ihtiyacının artabileceği açısından uyarıcı olabilir. Nitekim 25 Aralık 2019 ve 26 Ocak 2020 tarihleri arasında yapılan Çin'den bildirilen retrospektif bir kohort çalışmasında 201 hasta incelenmiş, %41.8'inde ARDS geliştiği bildirilmiştir. ARDS gelişenlerde başvuruda nefes darlığı daha fazla oranda saptanmıştır (%59.5'e karşı %25.6) [43].

COVID-19'da hastalık seyrini etkileyen faktörlerden biri de altta yatan hastalıklardır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda altta yatan hastalık oranı %70.8 iken, iki veya daha fazla altta yatan hastalık oranı ise %43.8 idi. Altta yatan hastalık varlığı ve sayısının artışı şiddetli-kritik seyir ve mortalite ile ilişkili bulundu. En sık rastlanan altta yatan hastalıklar diabetes mellitus (%43.6) ve hipertansiyon (%29.4) iken; bunları kardiyovasküler hastalık (%17.4) ve kronik akciğer hastalığı (%13.2) izledi. Ardışık alınan hastalarda bu kadar yüksek oranda diabetes mellitusa rastlanması; toplumda bu hastalığın yaygınlığına ilaveten COVID-19'un da ağır seyretmesine yol açarak, yatarak takip ve tedavi edilmesini gerektirdiğini göstermekteydi. Diabetes mellitus hem hastalığın şiddetli-kritik seyretmesinde hem de mortalite artışında etkiliydi. Diabetes mellitus tanılı hastaların periferik kanındaki mutlak lenfosit sayısı, tanısı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük, mutlak nötrofil sayısı ise oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-6, ferritin ve CRP gibi biyobelirteçlerin serum seviyeleri diyabeti olmayanlara göre çok daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum da sitokin fırtınasının şiddetinin artmasına yol açabilir. Ayrıca D-dimer ve fibrinojen düzeyleri de bu hastalarda yüksek bulunmuş olup pıhtılaşma kaskadında aşırı aktivasyon gelişebileceği bildirilmiştir [101].

Bu çalışmada hipertansiyon şiddetli-kritik seyir açısından etkili iken, mortalite artışı ile ilişkili bulunmadı. Kronik böbrek hastalığı mortalite artışı ile ilişkili bulundu.

Kanada Ontario'dan bildirilen, 15 Ocak ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında 167.500 COVID-19 tanılı hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışmasında hastaların %43.8'inde en az bir altta yatan hastalık bulunmuştu. En sık altta yatan hastalık %24 oranında hipertansiyon iken, kronik akciğer hastalığı %16 ve diabetes mellitus %14.7 oranında bildirilmiştir. Altta yatan hastalığı olan bireyler, olmayanlara kıyasla daha yüksek mortalite riskine sahip olup (OR = 2.80, %95 CI 2.35-3.34; $p < 0.001$); kronik böbrek hastalığı (OR = 1.45, %95 CI 1.34-1.57; $p < 0.001$), kardiyovasküler hastalık (OR = 1.22, %95 CI, 1.15-1.30) ve diabetes mellitus (OR = 1.19, %95 CI, 1.12-1.26; $p < 0.001$) mortaliteyi artıran risk faktörleri olarak bildirilmiştir [102]. Yang ve arkadaşları 836 COVID-19 hastasını incelemiş; kronik böbrek hastalığı; yüksek nötrofili, kötü prognoz ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur. Hemodiyaliz uygulanan hastaların immunsupresyon nedeni ile daha riskli olduğu bildirilmiştir [103].

Amerika'da Jennifer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yoğun bakım ünitesinde takipli 4.264 kritik hasta incelenmiş; diyalize giren kronik böbrek hastalığı olanlarda, diğer gruplara kıyasla semptomların başlangıcından YBÜ'ne kabule kadar geçen sürenin daha kısa olduğu bildirilmiştir. (sürekli diyaliz hastaları için medyan 4 [IQR, 2-9] gün; diyalize bağımlı olmayan KBH'ı için 7 [IQR, 3-10] gün ve önceden KBH olmayan hastalar için 7 [IQR, 4-10] gün). Önceden KBH olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, diyalize giren KBH hastalarının 28 günlük ölüm riski de daha yüksek olarak bildirilmiştir [104]. ABD'den bildirilen dört çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde toplam 39.451 ölümlle sonuçlanan COVID-19 hastası incelenmiş. Hipertansiyon (OR: 34.73; 95% CI 3.63-331.91; $p = 0.002$), diabetes mellitus (OR: 20.16; 95% CI 5.55-73.18; $p < 0.001$), kardiyovasküler hastalık (OR: 18.91; 95% CI 2.88-124.38; $p = 0.002$), ve kronik böbrek hastalığı (OR: 12.34; 95% CI 9.90-15.39; $p < 0.001$) diğer çalışmaların aksine çok daha yüksek oranda mortalite artışı ile ilişkili olarak bildirilmiştir [105].

Çin'de yapılan prospektif bir kohort çalışmasında 1590 COVID-19 hastasının %1'inde kanser saptanmıştır. Kanser tanısı olan hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinin daha yüksek olmasının yanında, kanser olmayanlara göre ciddi klinik seyir (yoğun bakım ünitesi gereksinimi, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ölüm) riskinin de arttığını bildirmişlerdir [106]. COVID-19 pandemisinde kanser hastaları, hem tümör büyümesi hem de anti-kanser tedavilerin sonucu olarak zayıflamış bağışıklık

sistemleri nedeniyle oldukça savunmasız bir grup olarak kabul edilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda kanser varlığı ile şiddetli-kritik hastalık veya mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Altta yatan hastalık olan hastalar hafif semptomlarla başvursalar dahi hastalığın ağır seyretme ihtimalinin yüksek olmasından dolayı sıkı takip etmek gerekmektedir. Ayrıca bu hastalara sosyal mesafe ve el hijyeni gibi koruyucu önlemler konusunda ekstra dikkat etmeleri gerektiği belirtilmelidir.

COVID-19'da hastaların prognozunu belirleyen faktörlerden biri de laboratuvar değerleridir. Hastaların tedaviye yanıtını takipte de belli aralıklarla ölçülerek, seyrine göre tedavi kararını yönlendirirler. CRP, ferritin, D-dimer, LDH, lenfosit, fibrinojen düzeyleri prognostik olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda beyaz küre sayısı, şiddetli-kritik seyirli hastalar ve ölen hastalarda daha yüksek düzeyde bulundu. Yine başvuru kreatinin, AST, LDH, CRP, ferritin, D-dimer, fibrinojen değerlerinde yükseklik şiddetli-kritik seyir ve mortalite açısından anlamlı idi. PCT düzeyi de şiddetli-kritik seyirli hastalar ve ölen hastalarda daha yüksek bulundu. Lenfosit sayısı ise şiddetli-kritik seyirli ve ölen hastalarda daha düşük olarak bulundu.

Literatürde 207 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde çalışmamızla benzer şekilde nötrofil, D-dimer, LDH, CRP, AST ve kreatinin düzeylerinde yükseklik hastalığın ağır seyretme riskinde ve mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur [100]. Malik ve ark [107]. 32 çalışmayı kapsayan 10.491 COVID-19 tanılı hastayı içeren meta-analizde; yoğun bakım ünitesine yatış, oksijen saturasyonu < %90, invaziv mekanik ventilasyon kullanımı, kritik hastalık seyri ve ölüm sonuçlarını kötü sonuç olarak kabul etmişlerdir. Buna göre lenfopeninin kötü sonuç riskini yaklaşık üç kat, CRP yüksekliğinin dört kat, PCT yüksekliğinin altı kat, AST yükselişinin üç kat, ALT yüksekliğinin iki kat, kreatinin ve D-dimer yüksekliğinin üç kat, LDH yüksekliğinin beş kat daha fazla kötü sonuç riskini artırdığını bildirmişlerdir. Bu meta-analizde 28/32 çalışma lenfopeni ile ilgili verileri bildirmiş olup en sık tanımlanan biyobelirteç gibi görülmüştür. Lenfositopeni gelişiminde bir hipotez, lenfositlerin SARS-CoV-2'nin hücreye girişte kullandığı reseptörü olan ACE-2 eksprese ettiği ve dolayısıyla virüs tarafından doğrudan saldırıya uğrayarak tüketildiğidir. Diğer bir teori, hastalarda yükselen TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin, lenfositlerde apoptoz ile sonuçlanmasıdır [108]. Lenfopeninin,

vücudun doğal bağışıklık sistemini inhibe ederek hastalığın alevlenmesine ve kötü sonuçlara yol açtığını bildirmişlerdir.

Yüksek CRP seviyeleri hastalık şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Meta-analize dahil edilen 29/32 çalışmanın bulguları hastalık şiddeti ve hastalığın erken evresinde akciğer lezyonlarının oluşumu ile pozitif olarak korele olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle CRP'nin hastalığın seyrinin belirlenmesinde en etkili ve duyarlı biyobelirteç olabileceği söylenmiştir [107].

Laboratuvar parametreleri, yüksek riskli COVID-19 hastalarının erken tanınmasında bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca hastaların takip ve tedavilerinde bu parametrelerin seyrini izlemek, yapılabilecek müdahaleler açısından yol gösterici olabilir.

COVID-19'da hastaların akciğer tutulum dereceleri, takiplerde hastanın oksijen ihtiyacını ve hastalık prognozunu belirleyen önemli bir faktördür. Bu çalışmada hastaların akciğer tutulum yüzdeleri şiddetli-kritik seyir ve mortalite ile ilişkili bulundu. Toraks BT tutulum yüzdesinin artması mortaliteyi artırıcı risk faktörü olarak saptandı (OR:1.036, %95 CI, 1.024-1.049, $p<0.001$). Li ve ark. [109]'nın 93 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında her akciğeri üç bölgeye ayırarak [üst (karina üstü), orta (karina-alt pulmoner vene kadar), alt (at pulmoner venin altı)] tutulum yüzdelerine göre puanlama yapmışlardır. Sağ kalan ve ölenlerde ilk beş gün içinde toraks BT skorlarında farklılık saptanmazken, beşinci günden sonra çekilen toraks BT'lerde ölenlerin skoru daha yüksek bulunmuştu. Seri toraks BT skorlarının hastalığın seyri esnasında NLR, D-dimer, LDH düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken; lenfosit yüzdesi ve sayısı ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ruch ve ark [88]. 572 hasta içeren retrospektif çalışmalarında toraks BT'de görsel nicelik ile yüzdelere göre akciğer tutulumlarını belirlemişlerdir. Akciğer tutulumu $>50\%$ olan hastalarda $<25\%$ olanlara göre CRP ve nötrofil sayısını daha yüksek, lenfosit sayısını ise daha düşük olarak saptamışlardır. Toraks BT tutulum yüzdesinin hastalığın ağır seyretmesinde risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca toraks BT tutulumu $>50\%$ olan hastalarda daha fazla oranda pulmoner emboli teşhisi konduğunu bildirmişlerdir. Toraks BT tutulumu COVID-19 hastalarında tanıya yardımcı olmakla beraber, hastanın takiplerinde de prognostik faktör olarak değerlendirilebilir. Tutulum yüzdelerinin artışı hastanın oksijen ihtiyacının

artabileceği, hastalığın ağır seyredebileceği, komplikasyon gelişebileceği (pnömotoraks, pulmoner emboli) açısından uyarıcı olarak kabul edilebilir.

COVID-19'da tedavi aşamasında bir takım antiviral ilaçlar ile konağın oluşturduğu aşırı ve uygunsuz hiperinflamatuvar cevabı baskılamak için antiinflamatuvar tedaviler kullanılmıştır. Bu çalışmada hastaların %59.8'inin kortikosteroid tedavisi aldığı saptandı. Hastaların %11.4'ü ise tosilizumab tedavisi almıştı. Kortikosteroid tedavisi mortaliteyi azaltıcı risk faktörü olarak saptandı. (OR:0.484, %95 CI, 0.270-0.870, p=0.015). Tosilizumab sağ kalan hastalarda ölenlere göre (%13.3'e karşı %5.6) daha fazla oranda kullanılmıştı (p=0.018). Şiddetli-kritik seyreden hastalar içinde de sağ kalanlarda ölenlere göre (%16.1'e karşı %5.6) tosilizumab yine daha fazla oranda kullanılmıştı (p=0.003). Tosilizumab kullanımı mortaliteyi azaltmış iken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Brezilya'da 41 yoğun bakım ünitesinden 299 hasta içeren, intravenöz deksametazonun COVID-19 ile ilişkili ARDS gelişen hastalarda, ventilatörsüz gün sayısını artırıp artırmadığını belirlemek için bir çalışma planlanmıştır. İntravenöz deksametazon artı standart bakım kolunda ventilatörsüz gün (6.6 gün) sayısında, standart bakım koluna (4 gün) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir (OR:2.26; %95 CI, 0.2-4.38; p=0.040). Ancak 28 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark bildirmemişlerdir [110].

Çin'den bildirilen 46 ağır klinik seyirli hastayı içeren retrospektif çalışmada , 26 hasta 5-7 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi aldığını bildirmişlerdi. Hastaların tümüne ek oksijen tedavisi verilmişti. Hastalar laboratuvar tetkikleri ile üç günde bir takip edilmişti. Metilprednizolon tedavisi; CRP ve IL-6 düzeylerinde daha hızlı bir azalma ile ilişkilendirilmiş iken diğer inflamatuvar belirteçlerde anlamlı bir fark gözlenmemişti. İki grup arasında mortalite oranı açısından anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmişti. Kontrol toraks BT 7. ve 14. günlerde yapıldığında, metilprednizolon tedavisi alan hastalarda komsolide odağın rezolüsyonunun önemli ölçüde daha iyi olduğu saptanmıştı [111].

Kritik seyirli 1703 hasta içeren bir meta-analizde; 678 hasta deksametazon, hidrokortizon veya meilprednizolon almışken 1025 hasta standart bakım veya plasebo almıştı. Kortikosteroid kolunda 222 (%32.7) ölüm meydana gelmişken standart bakım

kolunda 425 (%41.4) ölüm meydana gelmişti. Bu çalışmada sistemik kortikosteroidlerin 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir [112].

SARS-CoV-2 ile ilişkili ARDS gelişiminde, abartılı konak inflamatuvar yanıtının etkili olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt vardır. COVID-19'da ilk aşama olan "viremik faz"dan sonra; hastaların bir kısmında monositler, makrofajlar, nötrofiller, akciğer endotel ve epitel hücrelerinden büyük miktarlarda inflamatuvar sitokinler üretilmeye başlar (örn., IL-6, IL-18, TNF- α , GM-CSF).

İn vitro ve in vivo çalışmalarda, glukokortikoidlerin IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir [113].

Randomize, kontrollü, açık etiketli RECOVERY çalışmasında 1964 hasta tosilizumab ve 2049 hasta standart bakım koluna alınmış olup tosilizumab dozu vücut ağırlığına göre belirlenmiştir (ağırlık >90 kg ise 800 mg; ağırlık >65 ve \leq 90 kg ise 600 mg; ağırlık >40 ve \leq 65 kg ise 400 mg ve ağırlık \leq 40 kg ise 8 mg/kg). Takip eden klinisyenin görüşüne göre cevap alınmadıysa 12-24 saat sonra ikinci bir doz verilebildiği bildirilmiştir. Tosilizumab kolunda 1964 hastadan 1647'si (%84) ve standart bakım kolunda 2049 hastadan 77'si (%4) en az bir doz tosilizumab (veya başka bir IL-6 antagonisti olan sarilumab) almıştı.

Tosilizumab, tek başına standart bakımla karşılaştırıldığında 28 günlük mortalitede önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (OR:0.85, %95 CI, 0.76–0.94, p=0.0028). Aynı zamanda 28 gün içinde hastaneden taburcu olma olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir (%57'ye karşı %50; OR:1.22, 1.12–1.33, p<0.0001).

Tosilizumabın yararının, oksijen tedavisi gerektiren COVID-19 hastaları için artık standart bakım olan sistemik bir kortikosteroid ile tedavi görenler arasında açıkça görüldüğünü bildirmişlerdir. Hipoksi gelişen ve sistemik inflamasyon kanıtı olan COVID-19 hastalarında, sistemik bir kortikosteroid artı tosilizumab kombinasyonu ile tedavinin; basit oksijen alan hastalarda mortaliteyi yaklaşık üçte bir oranında ve invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda neredeyse yarıya kadar azaltmasının bekleneceği gösterilmiştir [78].

On üç çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde 2120 hastanın %31.8'i tosilizumab alırken %68.2'sinin almadığı belirtilmişti. Tosilizumab alan hastaların almayanlara göre daha düşük mortalite riskine sahip olduğunu bildirmişlerdir (OR = 0.42,

95% CI, 0.26-0.69, p = 0.0005). Meta-analize dahil edilen çalışmalardan Somers ve ark. 24 saatten daha uzun mekanik ventilasyon desteği uygulanan hastalarda, tosilizumab tedavisinin yararının düşük olabileceğini belirtmişlerdir [114].

Türkiye'den bildirilen düşük (<200 mg) ve yüksek doz (≥200 mg) tosilizumab'ın etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya 160 hasta dahil edilmiştir. Kırk hasta kontrol grubunda iken, yetmiş hastanın düşük doz tosilizumab, 50 hastanın ise yüksek doz tosilizumab aldığı bildirilmiştir. Mortalite oranının düşük doz tosilizumab alan hastalarda yüksek doz alan hastalara göre daha az olarak bulunduğunu bildirmişlerdir (%12.9'a karşı %30, p=0.008). İkincil enfeksiyon oranını da yüksek doz tosilizumab alanlarda, düşük doz alanlara ve kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptamışlardır [115].

Bu nedenle, ARDS gelişen, solunum fonksiyonlarında kötüleşme olan, CRP değerinde artış görülen hastalarda (hiperenflamatuar yanıt gelişen) hastalığın ağır seyretmesini önlemek için glukokortikoidler ve tosilizumab kullanılabilir. Hastaların semptom başlangıç zamanını sorgulamak ve biyobelirteçlerini dikkatli izlemek, hiperenflamatuar fazı saptayabilmek ve doğru zamanda antiinflamatuvar kullanımı açısından önem arz etmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda COVID-19 tanılı hastaların takibinde prognostik olarak kullanılacak laboratuvar değerleri; takiplerinde şiddetli-kritik hastalık ve mortalite gelişimi açısından etkili faktörler incelendi.

Yaş ortalaması şiddetli-kritik seyirli ve ölen hastalarda daha yüksek bulundu.

Erkek cinsiyet şiddetli-kritik seyreden ve ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu. Yaş grupları açısından ise yaş ilerledikçe şiddetli-kritik seyirli hastalık ve mortalite riskinin arttığı görüldü.

Hastaların en sık alta yatan hastalıkları DM (%43.6) ve HT (%29.4) olarak bulundu. Şiddetli-kritik seyreden hastalarda da DM ve HT anlamlı olarak yüksek oranda bulundu. DM ve KBH ise ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu. Alta yatan hastalık varlığı ve sayısının yüksekliği şiddetli-kritik seyir ve mortalite açısından anlamlı bulundu.

Şiddetli-kritik seyirli hastalarda ve ölenlerde akciğer tutulum yüzdesi daha yüksek bulundu. Laboratuvar tetkiklerinden başvuru beyaz küre sayısı, NLR, kreatinin, AST, LDH, CRP, ferritin, D-Dimer, fibrinojen, PCT şiddetli-kritik seyreden hastalarda anlamlı oranda daha yüksekti. ALT ise şiddetli-kritik seyreden hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş iken, ölen hastalar ve sağ kalanlar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Antiviral tedavi alan hastalarda sağ kalan ve ölenler arasında anlamlı fark saptanmadı. Anti-inflamatuar tedavilerden kortikosteroid tedavisi mortaliteyi azaltıcı faktör olarak bulundu (OR:0.484, 0.270-0.870, p=0.015). Tosilizumab kullanımı mortaliteyi azaltmış iken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamız COVID-19 hastalarında başvuru anındaki demografik verilerin, alta yatan hastalıkların, klinik özelliklerinin, laboratuvar değerlerinin, takiplerinde gereken oksijen desteklerinin, aldıkları tedavilerin prognostik değerini araştırmış olup; hastanede yatış süresince şiddetli-kritik seyir ve mortalite öngörüsü açısından incelenmesi ile literatüre katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. John, T.J., W.E.S. Wear, and M. Seshadri, *I See the coronavirus section of the Worldometer website, [https://www. worldometers. info/coronavirus/](https://www.worldometers.info/coronavirus/), viewed on 3 May 2020. 'Our'Law and 'Their'Lives: p. 17.*
2. Zhou, Y., et al., *Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain*. Viruses, 2019. 11(1): p. 60.
3. Hasöksüz, M., F. Saraç, and M. Yıldırım, *COVID-19: Virüsün Özellikleri ve Kökeni*. 2020.
4. Song, Z., et al., *From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight*. viruses, 2019. 11(1): p. 59.
5. Perlman, S., *Pathogenesis of coronavirus-induced infections*. Coronaviruses and arteriviruses, 1998: p. 503-513.
6. Satija, N. and S.K. Lal, *The molecular biology of SARS coronavirus*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2007. 1102(1): p. 26.
7. Aydın, İ. and S. Aydın, *Dijital Dergi*.
8. Park, S.E., *Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19)*. Clinical and experimental pediatrics, 2020. 63(4): p. 119.
9. Dong, Y., et al., *Epidemiology of COVID-19 among children in China*. Pediatrics, 2020. 145(6).
10. McIntosh, K., M.S. Hirsch, and A. Bloom, *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. UpToDate Hirsch MS Bloom, 2020. 5: p. 1-1.
11. Harrison, A.G., T. Lin, and P. Wang, *Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis*. Trends in immunology, 2020. 41(12): p. 1100-1115.
12. Hammett, E., *How long does Coronavirus survive on different surfaces?* BDJ Team, 2020. 7(5): p. 14-15.

13. Zheng, S., et al., *Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study*. Bmj, 2020. 369.
14. Hong, K., et al., *Prolonged presence of viral nucleic acid in clinically recovered COVID-19 patients was not associated with effective infectiousness*. Emerging microbes & infections, 2020. 9(1): p. 2315-2321.
15. Thibeault, C., et al., *Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: a prospective observational study*. Infection, 2021: p. 1-12.
16. COVID, T.S.B., *Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı*. Erişim Adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39060/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf> (Son Erişim Tarihi: 15.11.2020).
17. Cevik, M., et al., *Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2*. bmj, 2020. 371.
18. Tang, N., et al., *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia*. Journal of thrombosis and haemostasis, 2020. 18(4): p. 844-847.
19. Yang, L., et al., *COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics*. Signal transduction and targeted therapy, 2020. 5(1): p. 1-8.
20. El-Arif, G., et al., *Angiotensin II Type I Receptor (AT1R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases*. Molecules, 2022. 27(7): p. 2048.
21. Wiersinga, W.J., et al., *Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review*. Jama, 2020. 324(8): p. 782-793.
22. Verity, R., et al., *Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis*. The Lancet infectious diseases, 2020. 20(6): p. 669-677.
23. Yang, J., et al., *Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis*. International Journal of Infectious Diseases, 2020. 94: p. 91-95.

24. Zheng, Z., et al., *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis*. Journal of Infection, 2020.
25. Peng, Y., et al., *Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV*. Zhonghua xin xue guan bing za zhi, 2020. 48: p. E004-E004.
26. Pendergrass, K.D., et al., *Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen. Lewis but not normotensive Lewis rats*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2008. 295(1): p. H10-H20.
27. Zhang, H., et al., *Expression of the SARS-CoV-2 ACE2 receptor in the human airway epithelium*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2020. 202(2): p. 219-229.
28. Luo, X., et al., *Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus 2019*. Clinical Infectious Diseases, 2020. 71(16): p. 2174-2179.
29. Guan, W.-j., et al., *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. New England journal of medicine, 2020. 382(18): p. 1708-1720.
30. Wang, D., et al., *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China*. Jama, 2020. 323(11): p. 1061-1069.
31. Verity, R., L. Okell, and I. Dorigatti, *Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis (vol 20, pg 669, 2020)*. 2020.
32. Göker, H., et al., *The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome*. Turkish journal of medical sciences, 2020. 50(4): p. 679-683.
33. Lauer, S.A., 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): p. 577-582.
34. Stokes, E.K., et al., *Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2020. 69(24): p. 759.

35. Song, J., et al., *Self-reported taste and smell disorders in patients with COVID-19: distinct features in China*. MedRxiv, 2020.
36. da Costa, K.V., et al., *Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review*. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2020. 86(6): p. 781-792.
37. Jamshaid, H., et al., *Diagnostic and treatment strategies for COVID-19*. AAPS PharmSciTech, 2020. 21(6): p. 1-14.
38. Awulachew, E., et al., *Computed tomography (CT) imaging features of patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis*. Radiology Research and Practice, 2020. 2020.
39. Bai, H.X., et al., *Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT*. Radiology, 2020. 296(2): p. E46-E54.
40. Petrilli, C.M., et al., *Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study*. Bmj, 2020. 369.
41. Tian, S., et al., *Characteristics of COVID-19 infection in Beijing*. Journal of infection, 2020. 80(4): p. 401-406.
42. Ye, Z., et al., *Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review*. European radiology, 2020. 30(8): p. 4381-4389.
43. Wu, C., et al., *Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China*. JAMA internal medicine, 2020. 180(7): p. 934-943.
44. Liao, S.-C., et al., *Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Critical Care, 2020. 24(1): p. 1-5.
45. Cheung, K.S., et al., *Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology, 2020. 159(1): p. 81-95.
46. Silva, F.A.F.d., et al., *COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2020. 53.

47. Song, E., et al., *Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain*. Journal of Experimental Medicine, 2021. 218(3): p. e20202135.
48. Matschke, J., et al., *Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series*. The Lancet Neurology, 2020. 19(11): p. 919-929.
49. Helms, J., et al., *Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection*. New England Journal of Medicine, 2020. 382(23): p. 2268-2270.
50. Connors, J.M. and J.H. Levy, *Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. 18(7): p. 1559-1561.
51. Chen, T., et al., *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study*. bmj, 2020. 368.
52. Bader, F., et al., *Heart failure and COVID-19*. Heart failure reviews, 2021. 26(1): p. 1-10.
53. Gianotti, R., et al., *Cutaneous clinico-pathological findings in three COVID-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy*. Acta dermato-venereologica, 2020. 100(6-7): p. 1-2.
54. Klok, F., et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thrombosis research, 2020. 191: p. 145-147.
55. Li, G., et al., *Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms*. International Journal of Endocrinology, 2021. 2021.
56. Diao, B., et al., *Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Frontiers in immunology, 2020. 11: p. 827.
57. Rodriguez-Morales, A.J., et al., *Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. Travel medicine and infectious disease, 2020. 34: p. 101623.
58. Stockdale, A.J., et al., *Sensitivity of SARS-CoV-2 RNA polymerase chain reaction using a clinical and radiological reference standard*. Journal of Infection, 2021. 82(6): p. 260-268.
59. Bozdayı, G., K. Çağlar, and I. Fidan, *COVID-19 Pandemisi: Tibbi Viroloji Laboratuvarının Rolü*. GMJ, 2020. 31: p. 251-254.

60. Carter, L.J., et al., *Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis*. 2020, ACS Publications.
61. Deeks, J.J., et al., *Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(6).
62. Arkhipova-Jenkins, I., et al., *Antibody response after SARS-CoV-2 infection and implications for immunity: a rapid living review*. *Annals of internal medicine*, 2021.
63. Perreault, J., et al., *Waning of SARS-CoV-2 RBD antibodies in longitudinal convalescent plasma samples within 4 months after symptom onset*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2020. 136(22): p. 2588-2591.
64. Long, Q.-X., et al., *Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections*. *Nature medicine*, 2020. 26(8): p. 1200-1204.
65. Bektaş, M. and G. Özdemir, *Protracted or recurrent COVID-19 associated cytokine storm in a patient with chronic lymphocytic leukemia receiving rituximab-based chemotherapy*. *Clinical Immunology*, 2022: p. 108936.
66. Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor*. *cell*, 2020. 181(2): p. 271-280. e8.
67. Zengin, R., et al., *Adverse cardiac events related to hydroxychloroquine prophylaxis and treatment of COVID-19*. *Infect Dis Clin Microbiol*, 2020. 1: p. 24-26.
68. Ivashchenko, A.A., et al., *AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial*. medRxiv, 2020.
69. Cai, Q., et al., *Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study*. *Engineering*, 2020. 6(10): p. 1192-1198.
70. Zhao, H., et al., *Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021. 133: p. 110825.

71. Cinarka, H., et al., *The comparison of favipiravir and lopinavir/ritonavir combination in COVID-19 treatment*. Turkish Journal of Medical Sciences, 2021. 51(4): p. 1624-1630.
72. Udhwadia, Z.F., et al., *Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial*. International Journal of Infectious Diseases, 2021. 103: p. 62-71.
73. Beigel, J.H., et al., *Remdesivir for the treatment of Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020. 383(19): p. 1813-1826.
74. Kalil, A.C., et al., *Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2021. 384(9): p. 795-807.
75. Consortium, W.S.T., *Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results*. New England journal of medicine, 2021. 384(6): p. 497-511.
76. Wang, Y., et al., *Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. The Lancet, 2020. 395(10236): p. 1569-1578.
77. Ghosn, L., et al., *Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(3).
78. Abani, O., et al., *Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. The Lancet, 2021. 397(10285): p. 1637-1645.
79. Malgie, J., J.W. Schoones, and B.G. Pijls, *Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies*. Clinical Infectious Diseases, 2021. 72(11): p. e742-e749.
80. Stone, J.H., et al., *Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020. 383(24): p. 2333-2344.
81. Salama, C., et al., *Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia*. New England Journal of Medicine, 2021. 384(1): p. 20-30.

82. Salvarani, C., et al., *Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial*. JAMA internal medicine, 2021. 181(1): p. 24-31.
83. Marconi, V.C., et al., *Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2021.
84. Guimarães, P.O., et al., *Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia*. New England Journal of Medicine, 2021.
85. O'Brien, M.P., et al., *Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2022.
86. Joyner, M.J., et al., *Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2021. 384(11): p. 1015-1027.
87. Janiaud, P., et al., *Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2021. 325(12): p. 1185-1195.
88. Ruch, Y., et al., *CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients*. Clinical Microbiology and Infection, 2020. 26(10): p. 1417.e5-1417.e8.
89. Romero Starke, K., et al., *The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis*. 2021.
90. Covid, C., et al., *Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020*. Morbidity and mortality weekly report, 2020. 69(12): p. 343.
91. Dessie, Z.G. and T. Zewotir, *Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients*. BMC Infectious Diseases, 2021. 21(1): p. 1-28.

92. Williamson, E.J., et al., *Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY*. *Nature*, 2020. 584(7821): p. 430-436.
93. Goronzy, J.J. and C.M. Weyand, *Successful and maladaptive T cell aging*. *Immunity*, 2017. 46(3): p. 364-378.
94. Gaskins, A.J., et al., *Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study*. *American journal of epidemiology*, 2012. 175(5): p. 423-431.
95. Hilliard, L.M., et al., *Sex differences in AT2R expression and action*, in *The Protective Arm of the Renin-Angiotensin System: Functional Aspects and Therapeutic Implications*. 2015, Elsevier. p. 125-130.
96. Wei, X., et al., *Sex differences in severity and mortality among patients with COVID-19: evidence from pooled literature analysis and insights from integrated bioinformatic analysis*. arXiv preprint arXiv:2003.13547, 2020.
97. Bwire, G.M., *Coronavirus: why men are more vulnerable to Covid-19 than women?* *SN comprehensive clinical medicine*, 2020. 2(7): p. 874-876.
98. Eythorsson, E., et al., *Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: population based cohort study*. *bmj*, 2020. 371.
99. Li, L.q., et al., *COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis*. *Journal of medical virology*, 2020. 92(6): p. 577-583.
100. Izcovich, A., et al., *Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review*. *PloS one*, 2020. 15(11): p. e0241955.
101. Guo, W., et al., *Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19*. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2020. 36(7): p. e3319.
102. Ge, E., et al., *Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study*. *PloS one*, 2021. 16(10): p. e0258154.
103. Yang, D., et al., *COVID-19 and chronic renal disease: clinical characteristics and prognosis*. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2020. 113(11): p. 799-805.

104. Flythe, J.E., et al., *Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States*. American Journal of Kidney Diseases, 2021. 77(2): p. 190-203. e1.
105. Antos, A., et al., *Unusually High Risks of COVID-19 Mortality with Age-Related Comorbidities: An Adjusted Meta-Analysis Method to Improve the Risk Assessment of Mortality Using the Comorbid Mortality Data*. Infectious disease reports, 2021. 13(3): p. 700-711.
106. Liang, W., et al., *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China*. The lancet oncology, 2020. 21(3): p. 335-337.
107. Malik, P., et al., *Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis*. BMJ evidence-based medicine, 2021. 26(3): p. 107-108.
108. Liao, Y.-C., et al., *IL-19 induces production of IL-6 and TNF- α and results in cell apoptosis through TNF- α* . The Journal of Immunology, 2002. 169(8): p. 4288-4297.
109. Li, L., et al., *Association of clinical and radiographic findings with the outcomes of 93 patients with COVID-19 in Wuhan, China*. Theranostics, 2020. 10(14): p. 6113.
110. Tomazini, B.M., et al., *Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial*. Jama, 2020. 324(13): p. 1307-1316.
111. Wang, Y., et al., *A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia*. Signal transduction and targeted therapy, 2020. 5(1): p. 1-3.
112. Sterne, J.A., et al., *Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis*. Jama, 2020. 324(13): p. 1330-1341.
113. Brattsand, R. and M. Linden, *Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 1996. 10(Sup2): p. 81-90.

114. Sarfraz, A., et al., *Tocilizumab and COVID-19: a meta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clinical trial methodologies*. Turkish journal of medical sciences, 2021. 51(3): p. 890-897.
115. Celik, I., et al., *Low-dose tocilizumab is associated with improved outcome and a low risk of secondary infection in severe COVID-19 pneumonia*. International journal of clinical practice, 2021: p. e14997.

