



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 SONRASI POLİKLİNİK KONTROLÜNE GELEN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ŞULE YILDIZ

DÜZCE, 2022



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 SONRASI POLİKLİNİK KONTROLÜNE GELEN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ŞULE YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

PROF. DR. PERİ MERAM ARBAK

DÜZCE, 2022

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimimde ve bu tezin hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli hocam Prof. Dr. Peri Meram ARBAK 'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Pınar YILDIZ, Prof. Dr. Ege Güleç BALBAY, Prof. Dr. Öner Abidin BALBAY, Prof. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA' ya şükranlarımı sunarım.

Bu çalışma boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve çalışma arkadaşlarım başta Salih ÖZENÇ, Nevra Ezgi YAŞLI olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

09 Mart 2022

Şule YILDIZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1.Etken.....	3
2.1.1. S proteini.....	4
2.1.2. M proteini.....	4
2.1.3. E proteini.....	4
2.1.4. N proteini.....	4
2.1.5. Hemoglütinin esteraz proteini.....	5
2.2.Koronavirüsler.....	5
2.3.Epidemiyoloji.....	6
2.4.Bulaşma yolu.....	7
2.5.Klinik belirtiler ve risk faktörleri.....	9
2.6.Tanı.....	10
2.6.1.Rt-pcr.....	10
2.6.2.Antijen ve antikor testleri.....	11
2.7.Laboratuvar bulguları.....	12
2.7.1.Prokalsitonin.....	13
2.7.2.C-reaktif protein (CRP).....	13
2.7.3.Ferritin.....	13
2.7.4.D-dimer.....	14
2.7.5.Laktat dehidrojenaz (LDH).....	14
2.7.6.Lökosit.....	15
2.7.7.Nötrofil.....	15
2.7.8.Lenfosit.....	15

2.7.9.Trombosit.....	16
2.7.10.Interlökin-6 (IL-6).....	16
2.7.11.Aspartat aminotransferaz-Alanin aminotransferaz (AST-ALT).....	17
2.8.Radyolojik bulgular.....	17
2.9.Tedavi ve tedavide kullanılan ajanlar	19
2.9.1.Favipravir.....	20
2.9.2.Klorokin/Hidroksiklorokin.....	20
2.9.3.Lopinavir/Ritonavir.....	21
2.9.4.Remdesivir.....	21
2.9.5.Tocilizumab.....	21
2.9.6.Anakinra.....	22
2.9.7.Azitromisin.....	22
2.9.8.İmmün (konvelesan) plazma.....	23
2.9.9.Kortikosteroidler.....	23
2.9.10.Antikoagulanlar.....	25
2.10.Aşı.....	26
2.11.Post COVID / Long COVID.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1.Çalışma dizaynı ve popülasyonu.....	28
3.1.1. Dahil edilme kriterleri.....	28
3.1.2.Dışlanma kriterleri.....	29
3.2.İstatiksel yöntem.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Koronavirüsün yapısı.....	1
Şekil 2: Üç farklı koronovirüsün salgınının karşılaştırılması.....	6
Şekil 3: Bilgisayarlı tomografide (BT) COVID-19 pnömonisinin tipik bulguları..	18



TABLO LİSTESİ

No

Tablo 1: Sağlık bakanlığı COVID-19 rehberi antikoagulasyon profilaksisi

Tablo 2: COVID-19 tanılı hastaların özellikleri

Tablo 3: Hastaların başvuru ve kontroldeki şikayetlerinin sıklığı

Tablo 4: Hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki laboratuvar sonuçları

Tablo 5: Kadın ve erkek COVID-19 hastalarının şikayetleri

Tablo 6: Kadın ve erkek hastaların karşılaştırmalı laboratuvar bulguları

Tablo 7: Kadın ve erkek hastaların başvuru ve kontrol sırasında şikayetlerinin sıklığı

Tablo 8: Kadın ve erkek hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 9: Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların şikayetlerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 11: Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki şikayetleri

Tablo 12: Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki laboratuvar bulguları

Tablo 13: Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasında şikayetleri

Tablo 14: Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasında laboratuvar bulguları

KISALTMALAR

ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACE2:	Anjiotensin dönüştürücü enzim 2
ALT:	Alanin aminotransferaz
AR:	Androjen reseptörleri
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST:	Aspartat aminotransferaz
BMI:	Vücut kitle indeksi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
COVID-19:	Coronavirus Hastalığı-2019
CrCl:	Kreatin klirensi
CRP:	C-reaktif protein
CRS:	Sitokin salınım sendromu
DHT:	Dihidrotestosteron
DIC:	Disemine intravasküler koagulasyon
DMAH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
Hb:	Hemoglobin
HCoV 229E:	İnsan koronavirüs 229E
HCoV OC43:	İnsan koronavirüs OC43
HCoV NL63:	İnsan koronavirüs NL63
HCoV HKU1:	İnsan koronavirüs HKU1
HT:	Hipertansiyon
IL:	İnterlökin
LDH:	Laktat dehidrojenaz
MERS:	Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu
MERS-CoV:	Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu ile ilgili virüs
mRNA:	Mesajcı RNA
NIMV:	Noninvaziv mekanik ventilasyon
NİCE:	İngiltere sağlık ve klinik mükemmellik enstitüsü

P-A:	Posterior-anterior
PACS:	Post akut covid sendromu
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT:	Prokalsitonin
RAAS:	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RNA:	Ribonükleik asit
RT-PCR:	Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS:	Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu
SARS-CoV:	Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu ile ilgili virüs
SARS-CoV-2	Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu ile ilgili virüs 2
TMPRSS2:	Transmembran protez serin 2
TNFa:	Tümör nekroz protein alfa
WBC:	Lökosit sayısı
WHO:	Dünya sağlık örgütü

ÖZET

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), 2019 yılının Aralık ayında Hubei'de görülmeye başlayan, dünyaya hızla yayılan bir enfeksiyondur. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 2020 yılının Mart ayında pandemi olarak ilan edilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası hastalarda klinik şikayetlerin devam ettiği dikkati çekmiştir. Çalışmamızda hastalığın uzun dönem etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmaya 2020 yılı Kasım ayının başından 2021 yılının Ocak ayının sonu arasında kliniğimizde izlenen ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) (+) ve RT-PCR (-) bilgisayarlı tomografide (BT) COVID-19 (Coronavirus Hastalığı-2019) pnömonisiyle uyumlu akciğer tutulumu olan 94 hasta dahil edildi. Hastaların sosyo-demografik özellikleri (yaşadıkları yer, medeni durum), yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, aldıkları tedaviler, başvuru sırasında bakılan hemoglobin (Hb), D-dimer, ferritin, C-reaktif protein (CRP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), parmak ucu saturasyon değerleri incelendi. Toraks BT' de akciğer tutulumları, pnömoninin ağırlık derecesi, kontrolde çekilen P-A (Posteror-anterior) akciğer grafileri ve aldıkları anti-viral, antibiyotik, kortikosteroid, immünmodulator, destek tedaviler değerlendirildi. Değerlendirmeler hastalar kontrole çağrıldıklarında da tekrarlandı. Hastaların başvuru ve kontrolleri arasındaki ortalama süre 38.2 ± 30.2 gün idi. Çalışmamızda 59 erkek (orta yaş 61.5), 35 kadın (ort yaş 59.5) hasta yer aldı. Hastaların en sık gözlenen başvuru şikayetleri sırasıyla; nefes darlığı (%47.9), halsizlik (%47.9), öksürük (%46.8), ateş yüksekliği (%29.8), kas ağrısı (%19.1) ve koku kaybı (%19.1). Hastaların %70 'i en sık hipertansiyon (HT), diyabet, ve kardiyak iskemi gibi COVID-19 dışı ek hastalığa sahipti. COVID-19 dışı hastalığı bulunanların ortalama yaşları (64.4) bulunmayanlardan (51.2) anlamlı olarak fazlaydı ($p=0.001$). Hastaların %75'inden fazlasında tedavi yatarak gerçekleşirken, benzer orandaki hastalara oksijen tedavisi uygulanmıştı. Antikoagulan ve favipravir tedavileri %90'ın üstündeki oranlarda uygulanmıştı. Kortikosteroidler hastaların yaklaşık olarak %65'inde uygulanırken, anti IL-6 tedavisi %8.5 oranında uygulanmıştı.

Hastaların %10.6'sına NIMV (servis veya yoğun bakım ünitesi) uygulanmış, %11.7'si ise yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. Hastaların 1.ay kontrollerinde %60'ında radyolojik patoloji sürerken (erkeklerde kadınlarda daha sık radyolojik patoloji vardı), %35'inin üzerinde nefes darlığının olduğu (erkeklerde nefes darlığı kontrolde anlamlı düzeyde azalmamıştı), öksürük-halsizlik şikayetlerinin de %20'nin üzerinde devam ettiği tespit edildi.

Sonuçta; COVID-19 aşısının henüz uygulanmaya başlanmadığı dönemde izlenen hasta grubunda yaklaşık 40 gün sonra yapılan kontrollerde dispnenin, öksürük ve halsizlik şikayetlerinin, radyolojik patolojinin sürdüğü gözlemlendi. Erkeklerde kontrolde dispnenin anlamlı düzeyde azalmaması, radyolojik patolojinin %60 üstünde sürmesi, enfeksiyonun erkeklerde daha ağır seyrettiğini bildiren literatürle uyumlu bulundu. Uzamış COVID-19 tablosu bulunan hastaların dikkatle izlenmeleri gerektiği vurgulandı.

Anahtar sözcükler : Post COVID-19, uzamış COVID-19, cinsiyet, kontrol süresi

ABSTRACT

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) is an infection that started to appear in Hubei in December 2019 and spread rapidly around the world. It was declared a pandemic by WHO (World Health Organization) in March 2020. It was noted that clinical complaints continued in patients after SARS-coV2 infection. In our study, it was aimed to examine the long-term effects of the disease. The study included 94 patients with pulmonary involvement compatible with COVID-19 pneumonia in RT-PCR (+) and RT-PCR (-) with thorax CT followed up in our clinic between the beginning of November 2020 and the end of January 2021. Socio-demographic characteristics of the patients (where they live, marital status), age, gender, comorbidities, treatments, hemoglobin (Hb), D-dimer, ferritin, C-reactive protein (CRP), Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST), Lactate dehydrogenase (LDH), fingertip saturation values at admission were

examined. Pulmonary involvement in thorax CT, severity of pneumonia, P-A (Posteror-anterior) chest radiographs taken in the control and anti-viral, antibiotic, corticosteroid, immunomodulatory and supportive treatments taken were evaluated. Evaluations were repeated when the patients were called for control. The mean time between patients' admission and controls was 38.2 ± 30.2 days. Our study included 59 male (mean age 61.5 years), 35 female (mean age 59.5 years) patients. The most common complaints of the patients are respectively; dyspnea (47.9%), fatigue (47.9%), cough (46.8%), fever (29.8%), myalgia (19.1%), and loss of smell (19.1%). 70% of the patients had comorbidity other than COVID, most commonly HT, diabetes, and cardiac ischemia. The mean age of those with non-COVID disease (64.4) was significantly higher than that of those without (51.2) ($p=0.001$). While more than 75% of the patients received inpatient treatment, a similar proportion of patients received oxygen therapy. Anticoagulants and favipravir treatments were administered at rates above 90%. While corticosteroids were administered in approximately 65% of the patients, anti-IL-6 treatment was administered in 8.5% of the patients. NIMV (service or intensive care unit) was applied to 10.6% of the patients, and 11.7% were followed up in the intensive care unit. While radiological pathology persisted in 60% of the patients in the first month follow-ups (men had more frequent radiological pathologies in women), more than 35% had dyspnea (shortness of breath in men did not decrease significantly during control), cough-fatigue complaints continued in more than 20%. In conclusion; it was observed that dyspnea, cough and fatigue complaints, and radiological pathology continued in the controls performed approximately 40 days later in the patient group who were followed up in the period when the COVID vaccine was not yet started to be administered. The fact that dyspnea did not decrease significantly in the control group in men, and that the radiological pathology persisted above 60% was found to be consistent with the literature reporting that the infection was more severe in men. It was emphasized that patients with prolonged COVID-19 should be followed carefully.

Key words: Post COVID-19, prolonged COVID-19, gender, control period

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirüsler, hayvanlarda gastrointestinal, solunum ve merkezi sinir sistemi tutulumu yaparak, ensefalomyelit, hepatit, nefritten, peritonite kadar değişen klinik semptomlarla seyreden hastalık yapmaktadır [1]. Bu virüsler açıklanamayan nedenlerle insanda soğuk algınlığı benzeri şikayetlere sebep olabilir. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) ve Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) salgınlarında olduğu gibi ciddi pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olup ölümlerle sonuçlanabilir.

Mart 2020 yılında Çin'in Hubei eyaletinde ciddi pnömoni vakalarının görülmesiyle ve bu hastalardan alınan solunum yolu örneklerinden izole edilen yeni tip coronavirüsün Severe Acute Syndrome Related Coronavirüse (SARS –coV) benzerliği nedeniyle Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-coV-2) olarak adlandırılmıştır [2] 11 Mart 2020' de Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından küresel salgın olarak kabul edilmiştir [3]. Salgının başlangıcından günümüze kadar dünyada 404.910.528 vaka, ülkemizde ise şubat ayı itibariyle 12.652.385 vaka görülmüştür [4]. Hergün dünyada ve ülkemizde vaka sayıları artmaktadır.

SARS-coV-2 damlacık yoluyla ya da kontamine yüzeylerle temasla bulaşmaktadır. Genellikle boğaz ve burundan alınan örneklerde RT-PCR (Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu) ile tanı koyulmaktadır. Hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi, pnömoni, solunum yetmezliği, ARDS gibi ölüme yol açabilecek geniş bir yelpazede seyredebilir. Hastalar daha çok ateş, öksürük, halsizlik, nefes darlığı şikayeti ile başvurmaktadır. Semptomlar daha çok 2-14 gün içinde ortaya çıkmaktadır. COVID-19 (Coronavirus Hastalığı-2019), pnömoni ile seyrettiğinde P-A (Postero Anterior) akciğer grafisinde periferik tutulum gösteren heterojen opasiteler görülmektedir. Bu hastaların toraks bilgisayarlı tomografilerinde (BT) bilateral yaygın yamasal daha çok periferik seyreden buzlu cam alanları görülür. COVID-19 tanısı koyulan hastalarda laboratuvar parametrelerine, prognostik belirteçlere, komorbiditeye ve hastanın kliniğine bakılarak ayaktan ya da hastanede yatırılarak tedavi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), D-dimer, pıhtılaşma testleri, laktat dehidrojenaz (LDH),

ferritin ve prokalsitonin (PCT) gibi laboratuvar testleri, daha şiddetli hastalık riskini öngörmekte faydalı olabilir [5]. Hastalığın seyri yaşlılık ve 2 den fazla komorbiditenin varlığı COVID-19 un varlığı ile ilişkili bulunmuştur [6].

SARS-coV-2 enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi bulunamamıştır. Bu nedenle hastalıktan korunmada aşı, maske kullanımı, mesafe, el hijyeni önem kazanmıştır. COVID-19 tedavisinde faydalı olduğu düşünülen ilaçlar kullanılmaktadır. Hastanın durumu ve hastalığın derecesine göre antiviral, immünmodulatör, antikoagulan tedavi verilmektedir. Solunum yetmezliğinin eşlik ettiği hipoksik durumlarda kortikosteroid tedavisi önerilmektedir.

COVID-19 sonrası kontrole gelen hastalarda öksürük, nefes darlığı, halsizlik gibi klinik şikayetlerin ve radyolojik değişikliklerin devam ettiği gözlenmektedir.

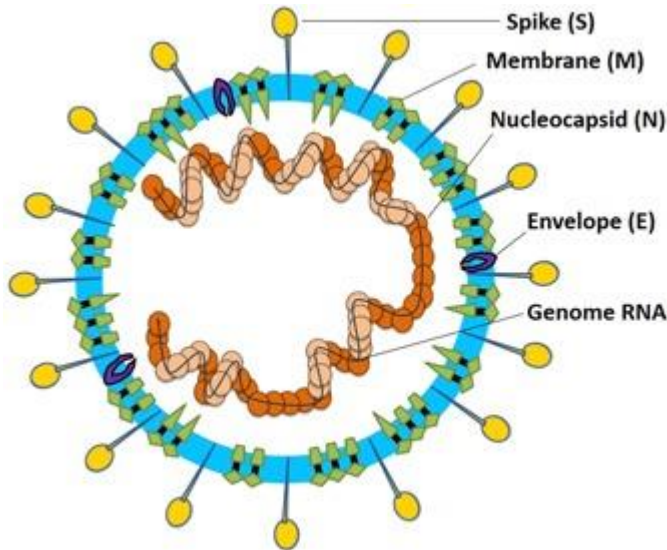
Bu çalışma COVID 19 sonrası , hastalığın uzun dönem etkileri üzerine yol gösterici olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Etken

Koronavirüsler, Nidovirales takımının Coronaviridae ailesine ait zarflı, segmentsiz pozitif polariteli RNA virüsleridir [7]. Büyüklüğü 26 ila 32 kilobaz aralığında değişen bilinen en büyük viral RNA genomunu içermektedir [8]. Genom RNA sının elektriksel yükünün 5' ucundan 3' ucuna doğru olması nedeniyle pozitif polariteli olarak adlandırılır. Bu nedenle RNA genomu, mRNA olarak görev yapabilir ve kalıp olarak doğrudan protein sentezinde kullanılır. Replikasyonu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir. Koronavirüsün şematik yapısı şekilde gösterilmiştir (Şekil 1).

Şekil 1: Koronavirüsün yapısı [8]



Virion zarfında nükleokapsid bulunur. Koronavirüs partikülleri dört ana

yapısal protein içerir. Bunlar spike-çıkıntı (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleridir.

2.1.1 S proteini

Virüs yüzeyinde, viral zarfın üzerinde çıkıntılar şeklinde olup, reseptöre bağlanma ve membran füzyonu ile virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır. Bu çıkıntılara Latince’de “taç” anlamına gelen “corona” isminden dolayı virüse Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir [8].

2.1.2 M proteini

N protein ile birlikte virüs oluşumu ve salınımda çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Üç adet transmembran bölümü vardır ve viriyonları (Viriyon=tam virus partikülü) şekillendirir, membran kavisini artırır ve nükleokapside bağlanır. Nükleokapsit proteininin stabilizasyonunu sağlar [9].

2.1.3 E proteini

Viral parçaların bir araya getirilmesi (assembly), virüs salınımı ve patogeneizde rol oynar. Virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol oynayan önemli bir virülans faktörüdür [9].

2.1.4 N proteini

Viral RNA’nın replikasyon ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar [9].

2.1.5 Hemaglütinin esteraz proteini

Virüs zarfı üzerinde bulunur, Daha spesifik olarak beta koronavirüslerde bulunan bir proteindir. Siyalik asit içeren reseptörlere virüsün tutunmasını sağlar.

2.2 Koronavirüsler

Koronavirüsler, kökeninin yarasalar ve kümes hayvanları olduğu düşünülen zoonotik ajanlardır. Hayvanlarda solunum, bağırsak, karaciğer ve nörolojik hastalıklara neden olurlar [10].

Koronavirüsler ; Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Deltacoronavirus olmak üzere 4 sınıfa ayrılmaktadır. SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV (Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü) betacoronavirüs sınıfındadır.

1960 yıllarından itibaren günümüze kadar insanda enfeksiyona yol açan altı farklı koronavirüs tanımlanmıştır. Bunlar sırasıyla HCoV 229E, HCoV OC43, SARS-CoV, HCoV NL63, HCoV HKU1 ve MERS-CoV'dur. SARS-CoV salgını öncesinde, koronavirüsler insanlarda sadece hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurdu ve ölümcül değillerdi [11]. Ancak daha sonra virüslerin mutasyona uğrayarak ölümcül olduğu düşünülmektedir. Bu virüslerden özellikle SARS-CoV, MERS-CoV ve günümüzde yeni tanımlanmış olan SARS-CoV-2 oldukça tehlikeli olan koronavirüslerdir. SARS-CoV için %10 ve MERS-CoV için %37 ölüm oranları ile son yirmi yılda 10.000'den fazla kümülatif vakaya neden olmuştur [10].



Şekil 2: Üç farklı Koronavirüs salgınının karşılaştırılması [12]

COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2 de koronavirüs ailesinden olup ciddi solunum yetmezliği oluşturmaktadır. Koronavirüsün ölüm oranı ise % 3-4 olarak tahmin edilmektedir [13].

2.3 Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen ciddi pnömoni vakaları ortaya çıkmıştır. Pandeminin başında bildirilen birkaç şiddetli solunum sıkıntısı vakasının tipik bir karakteristik radyolojik paternle ortaya çıktığı gözlenmişti. Vakalar, toraks BT'de yaygın olarak hava bronkogramı ve konsolidasyonları ya da buzlu cam alanları ile başvurmuştu. Daha çok alt lobların baskın olarak tutulduğu görüldü [14]. Pnömoni vakalarının geldiği bölge incelendiğinde, Wuhan'ın güneyindeki farklı tür balık ve hayvanların satıldığı Wuhan Güney Deniz Ürünleri Şehir Pazarı'nda çalışanlarda kümelenme olduğu belirtilmiştir [15]. Bu hastaların alt solunum yolu örneklerinden bilinmeyen bir

betakoronavirüs keşfedildi [7]. 2019–novel Coronavirus (2019–nCoV) olarak adlandırılan yeni koronavirüsün, filogenetik olarak SARS (~%79 benzerlik) ve MERS (~%50 benzerlik) dahil olmak üzere insanları enfekte eden koronavirüslerden iki yarasaya kaynaklı koronavirüs suşuna (~%88 benzerlik) daha benzer olduğu bulundu [16]. 11 Şubat 2020'de filogeni ve taksonomiye dayanarak, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Coronaviridae çalışma grubu, virüsü SARS–CoV-2 olarak adlandırdı [2]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ortaya çıkan hastalığı Koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak tanımladı.

COVID-19 hızla birçok ülkeye yayılmıştır ve 11 Mart 2020 tarihinde 4000'den fazla insanın ölümüne yol açmasıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu tarihte resmen pandemi olarak ilan edilmiştir [3]. Dünya geneline yayılan COVID-19 salgınının Türkiye'deki ilk tespit edilen vakası Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Mart günü açıklanmıştır. Ülkedeki virüse bağlı ilk ölüm ise 15 Mart 2020'de gerçekleşmiştir. Sağlık Bakanlığı 1 Nisan 2020'de yaptığı açıklamada koronavirüs vakalarının tüm Türkiye'ye yayıldığını açıklamıştır. Şubat 2022 itibariyle ülkemizde görülen toplam vaka sayısı:10.808.770 toplam vefat sayısı:85.650 dir [15].

2.4 Bulaşma yolu

Salgının başlangıcında Wuhan'da yapılan araştırmaların çoğu ilk hastaların, Wuhan'da deniz ürünleri satan bir pazarda çalıştığını ya da ziyaret ettiğini göstermiştir.

Enfeksiyonun ilk önce yılanlardan kaynaklandığı düşünülmüş, daha sonraki çalışmalarda ise yarasalardan kaynaklandığına dair daha fazla kanıt bulunmuştur [17]. Salgın ilerledikçe bu virüs enfeksiyonunun insandan insana damlacık yoluyla ve kirlenmiş zeminlerle temas eden ellerin yüze sürülmesi yoluyla bulaştığı gösterilmiştir. SARS-CoV-2 nin esas olarak solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. Enfeksiyonlu bir kişi öksürdüğünde, hapşırduğunda veya konuştuğunda solunum salgularından salınan virüs, solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde başka bir

kişiyeye bulaşabilir. Bir kişinin elleriyle bu salgılarla veya kontamine yüzeylere temas ettikten sonra gözlerine, burnuna veya ağzına dokunmasıyla enfeksiyon gelişebilir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemektedir [18]. SARS-CoV-2 ayrıca hava yoluyla (zaman ve mesafe içinde havada kalan parçacıkların solunması yoluyla) daha uzun mesafelere bulaşabilir, ancak bu bulaşma biçiminin pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir [19] [20]. Bazı çalışmalarda bulaşmanın solunum yolu dışında fekal-oral yolla da olduğu tespit edilmiştir [21]

Dokuz COVID-19 hastasını içeren ayrıntılı virolojik analiz yapılan başka bir çalışmada faringeal bulaşın semptomların ilk haftasında yüksek olduğu bulunmuş. Hastalardan 4.gün alınan boğaz sürüntülerinde yüksek virüs RNA konsantrasyonuna rastlanmıştır. Ancak aynı çalışmada dışkı, kan, idrar örneklerinde virüs tespit edilememiştir [22].

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. COVID 19 teması ve semptomu olan 181 doğrulanmış vakanın inkübasyon periyodlarının değerlendirildiği bir çalışmada, inkübasyon periyodunun 5.1 gün olduğu tespit edilmiştir [23] Genel olarak inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmektedir [15] SARS-CoV-2 enfeksiyonlu kişiler en çok enfeksiyonun erken evrelerinde (semptomların gelişmesinden birkaç gün önce başlayarak) bulaştırıcıdır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bu kişiler de bulaştırıcı olabilmektedir.

Semptomatik ve asemptomatik hastaların bulaştırıcılığı nedeniyle temizlik, maske, mesafe, izolasyon gibi önleyici tedbirlere uymak önem kazanmaktadır.

2.5 Klinik belirtiler ve risk faktörleri

COVID-19 enfeksiyonunun semptomları spesifik değildir. Asemptomatik seyredebileceği gibi hastalarda pnömoni, solunum yetmezliği, hatta ölümlerle sonuçlanabilecek multiorgan yetmezliği gelişebilir. Semptomların ortaya çıkışı virüsle karşılaştıktan sonra 2-14 gün içindedir.

En sık görülen semptomlar, ateş, öksürük, halsizlik, nefes darlığı, koku-tat kaybıdır. Daha az sıklıkta baş ağrısı, ishal, bulantı-kusma da görülebilmektedir.

Kırk bir hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların en yaygın semptomlarının ateş (%98), öksürük (%76), kas ağrısı veya kas güçsüzlüğü (%44); atipik semptomlarının ise balgam (%28), baş ağrısı (%8), hemoptizi (%5) ve diyare (%3) olduğu tespit edilmişti. Hastaların yaklaşık yarısında dispnenin bulunduğu, (başlangıçtan dispneye kadar geçen medyan süre 8 gündü) %63'ünde lenfositopeni olduğu gözlenmişti. Tüm hastalarda pnömoni saptanmıştı. Çalışmadaki hastalarda görülen komplikasyonlar arasında akut solunum sıkıntısı sendromu (%29), akut kalp hasarı (%12) ve ikincil enfeksiyonlar (%10) saptanırken, hastaların %32'sinin yoğun bakım ünitesinde tedaviye ihtiyacının olduğu görülmüştür [7].

Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkez'inin hazırladığı raporda, doğrulanmış 44500 olgunun ağırlık dereceleri incelenmiş. Pnömoni saptanmamış ya da hafif pnömoni saptanmış vakaların oranı %81 iken, %14 oranında ağır hastalık (dispne, hipoksi, 24-48 saat içinde %50'den fazla akciğer tutulumu, solunum sayısı ≥ 30 /dk, oksijen saturasyonu $\leq 93\%$ gibi bulgular), %5 olguda ise kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok veya multiorgan yetmezliği) bildirilmiştir [24].

Küresel veriler, COVID-19 hastalığının klinik sonuçlarında cinsiyete dayalı bir eşitsizliğin bulunduğunu [25] ve erkeklerin ilk SARS CoV-2 enfeksiyonundan, hastaneye yatıştan ve kötü klinik sonuçlardan daha fazla etkilendiğini güçlü bir şekilde göstermektedir.

Epidemiyolojik veriler, COVID-19'un klinik sonuçlarında kadınların daha düşük enfeksiyon ve hastaneye yatış oranları ile birlikte daha iyi prognoz ve daha az mortaliteye sahip olduklarını göstermiştir. Bu eşitsizlik, doğuştan gelen ve adaptif

başıklık tepkilerindeki farklılıklar, genetik faktörler ve cinsiyet hormonları ile başıklık efektörleri arasındaki etkileşimin yanı sıra, cinsiyete özgü davranış farklılıkları gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Viral enfeksiyona immünolojik yanıt farklılığı, potansiyel olarak yalnızca COVID-19 patogenezi ve hastalığın seyri değil, aynı zamanda antiviral ilaçlara ve aşıya yanıtı da etkileyebilir [26].

Birkaç araştırmaya göre, yaşlılarda, özellikle erkeklerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ciddi alveolar hasar ve solunum yetmezliği ile sonuçlanma olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [16]. Yaş ve cinsiyetin COVID-19'un seyrinde etkili olduğu görüldüğü gibi hastalardaki komorbiditelerin de buna katkısı gözardı edilemez. Komorbiditeler arasında en sık görülenler kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı ve kanserdir.

Şiddetli ve şiddetli olmayan vakalarda kronik komorbiditeler arasındaki ilişkiyi tahmin etmeyi amaçlayan bir çalışmada laboratuvar onaylı COVID-19'lu 3286 hastayı içeren toplam 22 çalışma analiz edilmiştir. Bu meta-analiz, kronik komorbiditelerin COVID-19 hastalarında ciddi sonuçlara katkıda bulunabileceği bulgusunu desteklemektedir. Bu çalışmanın bulgularına göre, Çin'de hastanede yatan hastalarda yaşlılık ve 2 veya daha fazla komorbiditenin varlığının COVID-19 sonuçları üzerinde önemli ölçüde etkili olduğu tespit edilmiştir [16].

2.6 Tanı

2.6.1 RT-PCR

Covid-19'un altın standart tanı yöntemidir, Burun ve boğaz sürüntü örnekleme veya diğer solunum yolu örneklerinde gerçek zamanlı PCR ile nükleik asit tespiti ve yeni nesil dizileme ile bunun doğrulanmasıdır [27].

RT-PCR için üst solunum yollarından (orofaringeal-nazofaringeal) ve alt solunum yollarından (endotrakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj) örnekler alınmaktadır.

Yapılan bir çalışmada 205 COVID-19 hastasından alınan örneklerdeki pozitiflik oranları değerlendirilmiştir, Bronkoalveoler lavaj sıvısında (%93), balgamda (%72), nazal sürüntüde (%63), fiberoptik fırça biyopsisinde (%46), faringeal sürüntüde (%32), dışkıda (%29), kanda (%1) olarak bulunmuştur. İdrar örneklerinde hiç pozitiflik tespit edilmemişti [28].

RT-PCR pozitifliği tanıda önemli olmasına rağmen, bir veya daha fazla negatif sonuç ile COVID-19 olasılığı dışlanamaz. Hastalarda yanlış negatif test sonucu oranları %20 ile %67 aralığında değişmektedir. Yanlış negatifliğin testin kalitesine ve alınma zamanına bağlı olduğu düşünülmektedir [6]. COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastadan negatif sonuç elde edildiğinde, özellikle sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, mümkünse alt solunum yolu örneklerini içeren ek örnekler uygun koşullarda alınmalı ve çalışılmalıdır.

2.6.2 Antijen ve antikor testleri

Virüsün varlığını, akut enfeksiyonu gösteren testlerden biri de antijen testleridir. Hızlı antijen testleri 15-20 dakikalık bir zamanda sonuçlanması ve düşük maliyetli olması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak tanıda RT-PCR dan daha az duyarlıdır.

Antikor testleri ise hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. COVID-19'u asemptomatik veya semptomatik geçirenlerde genel olarak belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Chavatal-Medina ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada IgM ve IgG'nin serokonversiyonunun, semptomların başlangıcından yaklaşık 12 gün sonra meydana geldiği ve çoğu hastanın büyük titre değişkenliğinin 14-20. günlerde nötralize edici titrelere sahip olduğu bulunmuştur. Nötralize edici antikorlar, yaş, erkek cinsiyet ve hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir. Antikor yanıtının süresi ise tam olarak belirlenememiştir [29].

COVID 19 aşısı sonrası antikor düzeyleri artmakta,bir süre yükseklik devam edip sonra antikor düzeyleri düşmektedir. BNT162b2 mRNA aşısı 2 doz yapılmış

sağlıkçılarda yapılan bir çalışmada aşıdan 3 ay sonra önemli bir antikor düşüşü olduğu saptanmıştır [30]. Rutin aşılama sonrası belirli zaman aralıklarında hatırlatıcı doz aşı yapılması önerilmektedir.

2.7 Laboratuvar bulguları

COVID-19 şüphesinde ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmede laboratuvar parametreleri kullanılmıştır ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır.

Çin'de yapılan bir araştırmada başvuru sırasında hastaların %83,2'sinde lenfositopeni, %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni mevcuttu. Hastaların çoğunda yüksek C-reaktif protein seviyeleri vardı; alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz ve D-dimer düzeylerinde yükselme daha az sıklıkta gözlenmişti. Şiddetli hastalığı olan hastalarda, ciddi olmayan hastalığı olanlara göre daha belirgin laboratuvar anormallikleri (lenfositopeni ve lökopeni dahil) olduğu tespit edilmiştir [31]. Şiddetli ve şiddetli olmayan COVID 19 hastalarının karşılaştırıldığı meta-analiz çalışmasında hastanede yatan ve solunum sıkıntısı olan hastalarda, WBC sayısını, lenfosit sayısını, trombosit sayısını, IL-6'yı ve serum ferritini yakından izlemeleri önerilmiştir [32]. Bu belirteçlere ek olarak artan D-dimer ve protrombin zamanı düzeyleri yoğun bakım hizmetine ihtiyaç duyan yani ciddi seyirli hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür [31].

Sonuç olarak COVID-19 enfeksiyonunda kötü prognozu gösteren parametrelerin erken dönemde ve hastalık sonrası takibi hastalığın seyrini tespit etmede önemli olacaktır.

2.7.1 Prokalsitonin (PCT)

Tiroidin C hücreleri tarafından üretilen kalsitonin hormonunun 116 amino asitlik öncüsüdür [33]. Tiroidin yanısıra akciğer ve bağırsağın nöroendokrin hücreleri tarafından da üretilir . Sağlıklı bireylerde serum PCT seviyeleri genellikle düşüktür veya saptanamaz [34]. PCT seviyeleri bakteriyel enfeksiyonlarda artar ve viral enfeksiyonlarda nispeten düşüktür. Bu nedenle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasında ayırım yapmak için kullanılabilir [35].

Şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek PCT seviyeleri, eşlik eden bakteriyel enfeksiyonların varlığını düşündürmektedir [36]. Yapılan bazı çalışmalarda PCT'nin COVID-19'da hastalığın şiddetinin bir göstergesi olabileceği ve SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların ciddiyetinin belirlenmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Ayrıca seri PCT ölçümleri de prognozu tahmin etmekte faydalı olabilmektedir [37].

2.7.2 C-Reaktif protein (CRP)

Yaygın olarak kullanılan inflamatuvar belirteçtir. Akut faz reaktanı olarak daha çok tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır.

Yayınlanan bir çalışmada toraks BT'de tutulumlarına göre hafif –orta-şiddetli pnömonisi olan COVID-19 hastalarının, CRP düzeyleri değerlendirildiğinde, plazma CRP seviyesinin COVID-19 pnömonisinin ciddiyeti ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir [38].

2.7.3 Ferritin

Demir depolayan hücre içi proteindir. Serum ferritin yaygın olarak kullanılan akut faz reaktanıdır. Akut ve kronik inflamasyonun belirteci olarak kabul edilir. Kronik böbrek hastalığı , romatoid artrit , otoimmün bozukluklar [39], akut

enfeksiyon dahil olmak üzere çok çeşitli inflamatuvar koşullarda spesifik olmayan bir şekilde yükselir .Çok yüksek ferritin düzeyleri sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, multiorgan disfonksiyonu, makrofaj aktivasyon sendromu gibi inflamatuvar bir durumu akla getirmelidir [40].

Kandaki ferritin düzeyi çoğunlukla COVID-19 hastalığının şiddetine bağlıdır. COVID-19 'un seyrini gösteren bir gösterge olarak kullanılabilir.

2.7.4 D-dimer

D-dimer, fibrin yıkım ürünüdür. Trombotik olaydan sonra veya pıhtılaşma sürecinin anormal bir aktivasyonunun varlığında kanda dolaşan fibrin fragmanlarının ailelerinden birine verilen addır.

Dolaşımdaki D-dimer konsantrasyonlarının belirlenmesi, klinik uygulamada pulmoner emboli ve DIC (dissemine intravasküler koagülasyon) dahil olmak üzere trombotik durumları teşhis etmek için hassas bir testtir [40]. Venöz tromboembolizmin ekarte edilmesinde negatif sonuç anlamlıdır.

COVID-19 hastalarında D-dimer seviyelerindeki yükselmeler, protrombotik bir durumda hastalığın şiddetini, pulmoner komplikasyonları ve venöz tromboembolizm riski yüksek olanları hızla tanımlamaya yardımcı olabilir. Böylece morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek önlemlerin erken uygulanmasında yardımcı olabileceği belirtilmiştir [41].

2.7.5 Laktat dehidrojenaz (LDH)

LDH, neredeyse tüm canlı hücrelerde bulunan bir enzimdir. Kan hücreleri ve kalp kası gibi vücut dokularında yoğun olarak eksprese edilir. Doku hasarı sırasında salındığından, yaygın yaralanmaların ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların göstergesidir.

COVID-19 enfeksiyonu doğrulanan 87 hastada yapılan çalışmada toraks BT

de şiddetli ve şiddetli olmayan akciğer tutulumu yapan gruplar arasında tanı ve takip sırasındaki LDH düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. LDH'daki artışın radyografik ilerlemeyle, LDH daki azalmanın ise toraks BT' de iyileşmeyle uyumlu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada serum LDH' ın, COVID-19 pnömonisinde klinik şiddeti değerlendirmek ve tedavi yanıtını izlemek için kullanılan belirteçlerden biri olduğu belirtilmiştir [41].

2.7.6 Lökosit

Lökositler, vücudu çeşitli mikroplardan ve zararlı toksinlerden koruyan vücuttaki savunma sistemimizin savaşçı hücreleridir. Kısmen kemik iliğinde üretilirler. Enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine taşınırlar. Lökositlerin %62'sini polimorf nüveli lökositler, %30'unu lenfositler, %8'ini eozinofiller, bazofiller ve monositler oluşturur.

2.7.7 Nötrofil

Bakteriler ve virüslerle savaşan , lökosit grubunun çoğunu oluşturan hücrelerdir. Akut enfeksiyonda kanda nötrofil düzeyleri artar. COVID-19 enfeksiyonu sırasında yapılan tam kan sayımlarında lenfopeni ile birlikte nötrofil sayısında artış gözlenmiştir. Hastaların %25'inde başvuru anında nötrofil (>5x10⁹ /L) olabilirse de 1 hafta içinde nötrofillerde azalma eğilimi ortaya çıkmaktadır [42].

2.7.8 Lenfosit

Lenf düğümü ve diğer lenfoid dokulardan dolaşıma katılır. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'de olduğu gibi esas olarak lenfositler, özellikle T lenfositler üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Virüs partikülleri solunum yoluyla yayılır ve diğer hücreleri enfekte eder, bir dizi bağışıklık tepkisini indükler ve lenfositler gibi

periferik beyaz kan hücrelerinin sayısında değişikliklere neden olur [43]. Bazı araştırmalar, toplam lenfosit sayısındaki önemli bir düşüşün, koronavirüsün birçok bağışıklık hücrelerini etkilediğini ve hücresel bağışıklık fonksiyonunu engellediğini gösterdiğini öne sürmektedir [43].

2.7.9 Trombosit

Trombositler doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla immün yanıtta yer alır ve enfeksiyonla mücadelede birçok önemli role sahiptir. Ayrıca, fonksiyonel trombosit aktivasyonunun, inflamasyon veya enfeksiyon durumunda tedavi yanıtını artırabildiği saptanmıştır [44]. COVID-19 enfeksiyonunda trombositopeni gelişme olasılığı %13 civarındadır [45].

Trombositopeninin mekanizması multifaktöryeldir. Viral enfeksiyon ve mekanik ventilasyonun endotel hasarına neden olmasıyla trombosit aktivasyonu ve bu aktivasyonda trombositlerin kullanılması ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca kemik iliğinin virüsle enfekte olması, damar içi pıhtılaşma, megakaryositlerden trombosit salgılanmasının azalması da trombositopeniyi tetikleyen faktörlerdir [46].

2.7.10 Interlökin-6 (IL-6)

IL-6, proinflamatuvar sitokindir. Romatizmal hastalıklar ve sitokin salınım sendromu gibi çeşitli inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarda serum seviyeleri yükselir [47].

SARS-CoV-2, interlökin (IL)-1, IL-.6, IL-12 ve IL-18, tümör nekroz faktörü alfa (TNFa) gibi proinflamatuvar sitokinleri harekete geçirir. Çoğu durumda, bu inflamatuvar reaksiyonla akciğer enfeksiyonu iyileşir. Fakat, bazı durumlarda proteazların salgılanması, serbest radikal üretimi yoluyla yaygın pulmoner inflamasyona ve akciğer hasarına yol açan sitokinlerin abartılı salınımı olur. "Sitokin Salınım Sendromu" (CRS) olarak adlandırılan [48] bu durum septik şok, DIC,

multiorgan yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilir. Pro-inflamatuar sitokinlerin baskılanması, viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok inflamatuvar durumda terapötik olarak faydalı olmuştur [48].

2.7.11 Aspartat Aminotransferaz-Alanin Aminotransferaz (AST-ALT)

Aminotransferaz enzim grubu içinde yer alır. ALT ve AST, hepatoselüler hasarı gösterir. Serumda her iki aminotransferaz da normalde düşük konsantrasyonlarda bulunur (30-40 IU/l). Hepatosit yıkımının artması ile artan permeabilite sonucu bu enzimler hücre zarı dışına çıkar ve serum düzeyleri yükselir [49].

Bugüne kadar, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı hiçbir ciddi akut karaciğer yetmezliği tanımlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinin başvuru anında karaciğer tutulumu gösterdiği, bu durumun virüsün karaciğer üzerinde doğrudan sitopatik etkisine bağlı olabileceği düşünölmüştür. Ancak kritik hemodinamisi olan solunum yetmezlikli, sepsisteki hastalarda mevcut olan diğer patofizyolojik mekanizmaların karaciğer hasarına katkıda bulunmasının daha olası olduğu bildirilmiştir [50].

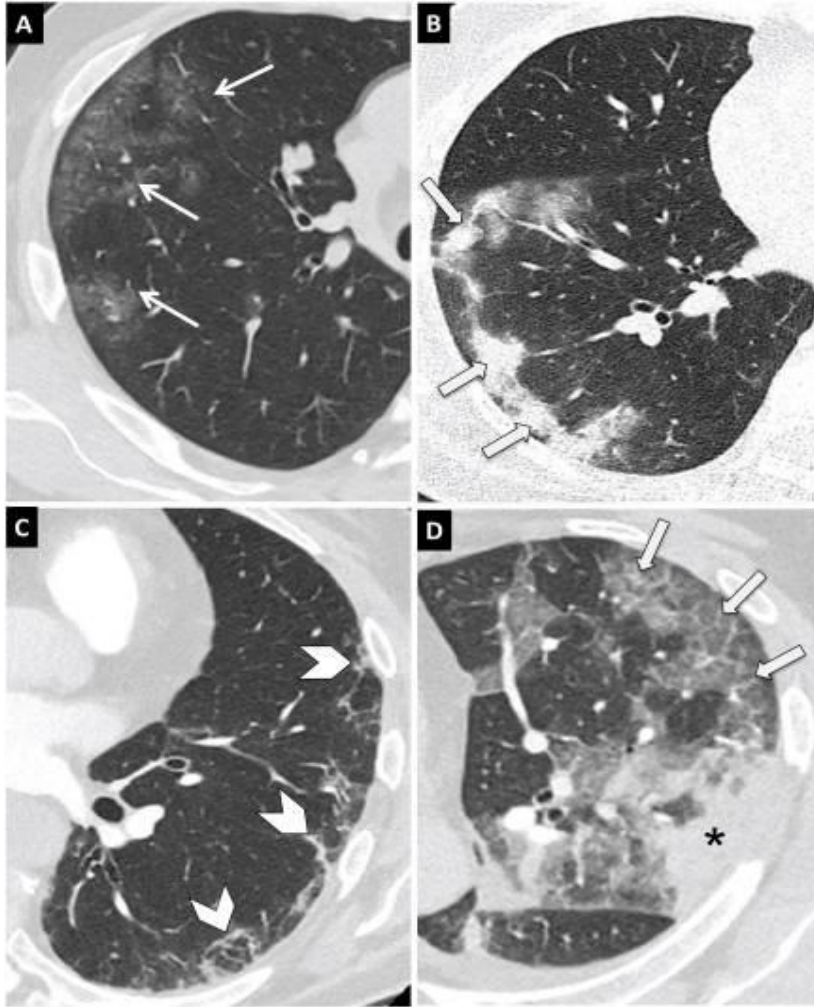
2.8 RADYOLOJİK BULGULAR

Sağlık Bakanlığı'nın önerisi ile komorbid hastalığı olmayan veya ciddi semptomları olmayan vakalarda, özellikle çocuklarda ilk olarak P-A (Postero Anterior) akciğer grafisi tercih edilmektedir [15]. Akciğer grafisi erken dönemde ya da hafif şiddetteki hastalıkta normal olabilmektedir. Akciğer grafisinde en sık saptanan bulgu ise genellikle alt zon hakimiyeti olan periferik, bilateral, hava bronkogramı içeren opasitelerdir.

COVID-19 tanısında öncelikli olarak RT-PCR kullanılmaktadır. Ancak RT-PCR (-) ve akciğer tutulumu olan olgular da mevcuttur. COVID-19 tanısında BT'nin

duyarlılığı %98 olarak bildirilmiştir [51].

COVID-19 pnömonisi akciğer BT taramalarında iki taraflı, subplevral yerleşimli, hava bronkogramı ve buzlu cam opasiteleri şeklinde görülmektedir. (Şekil:3) Daha baskın olarak sağ alt lobda tutulum yapmaktadır. Asemptomatik hastalarda da anormal akciğer BT bulguları olabilir. Semptomların başlangıcından 2 hafta sonra bulgular zirveye ulaşır. İleri yaş, erkek cinsiyet, alta yatan komorbiditeler ve takip BT'sinde ilerleyici radyografik bozulma, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda kötü prognoz için risk faktörleri olabilmektedir [52].



Şekil 3: Bilgisayarlı tomografide (BT) COVID-19 pnömonisinin tipik bulguları [53]

a) Yuvarlak bir morfolojide, periferik ve subplevral dağılıma sahip buzlu cam opasiteleri (oklar).

- b) Periferik ve subplevral konsolidasyonlar (oklar).
- c) Periferik ve subplevral retikülasyon (ok başları).
- d) Bir parke taşı desenine göre üst üste binen interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşma ile periferik buzlu cam opasiteleri (ok). Periferik konsolidasyon da gözlenir (yıldız) [53]

Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından açıklanan resmi tanı ve tedavi protokolüne göre, BT incelemesi yalnızca COVID-19 teşhisinde değil, aynı zamanda hastalığın ağırlığında, ilerlemesinin izlenmesinde ve terapötik etkinliğin değerlendirilmesinde de büyük öneme sahiptir [54].

2.9 TEDAVİ VE TEDAVİDE KULLANILAN AJANLAR

COVID-19 tedavisi için çalışmalar yapılmaktadır. Ancak henüz spesifik bir tedavi bulunamamıştır. Tedavide fayda sağladığı öngörülen ilaçlar kullanılmaktadır.

SARS-CoV-2 tanısı koyulmasından sonra hastanın mevcut durumu, hastalığın ciddiyeti belirlenerek evde izolasyon, hastaneye yatış, yoğun bakım açısından değerlendirilmeli ve tedavi başlanmalıdır.

SARS-CoV-2 tanısı koyulan ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24 , $SpO_2 > \%93$ oda havasında) ,akciğer filmi ve /veya akciğer tomografisi normal olan hastalar komplike olmamış hastalık olarak değerlendirilir. Bu hastalara evde izolasyon önerilir. Semptom ve bulgularının artması ,klinik kötüleşme halinde hastaneye yatırılması önerilmektedir [55].

Klinik semptomları olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar hafif seyirli pnömoni (ağır pnömoni bulgusu olmayan) olarak değerlendirilir. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $10mg/L$ x Normal değer üst sınırı veya ferritin $>500ng/ml$ veya D-Dimer $>1000 ng/ml$, vb) bulunmayan, solunum sayısı $< 24/dakika$ olan, oda havasında SpO_2 düzeyi $> \%93$ olan hastalar, akciğer

görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayanlar hastane dışında izolasyon önerisi ile; eve veya ilgili izolasyon alanlarına gönderilebilmektedir. Yukarıdaki ölçütleri uymayan ve özellikle solunum sayısı ≥ 24 /dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi \leq %93 olan hastaların yatırılarak izlenmesi tercih edilmelidir. Hafif-orta pnömoni olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara klinik bulguları doğrultusunda uygun tedaviler başlanır [55].

Klinik semptomları ,takipnesi mevcut (≥ 30 /dakika) ve oda havasında SpO2 düzeyi \leq %90'ın altında olan ve akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan ağır pnömonili hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilir [55].

2.9.1 Favipravir

İnfluenza tedavisinde 2014 yılında Japonya'da kullanımına onay verilmiş, hücre içerisinde aktif forma dönüşebilen anti-viral ön ilaçtır. Favipravir viral RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini hedef almaktadır. Bu nedenle influenzanın yanı sıra RNA virüslerine de etkili olduğu gösterilmiştir [56].

Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde, ilk gün favipravir 2x1600 mg po yükleme, sonra 5-10 gün 2x600 mg idame olmak üzere tedavi önerilmektedir. Favipravir tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler ishal, ürik asit düzeyinde artış, serum transaminaz (AST,ALT), alkalen fosfataz ve total bilirubin düzeylerinde artış, nötrofil düzeyinde azalma olmakla beraber, sindirim sistemi yan etkileri (bulantı,gaz artışı) ve psikiyatrik semptomların da görülebildiği belirtilmiştir[55].

2.9.2 Klorokin/Hidroksiklorokin

TC. Sağlık Bakanlığı rehberi önerileri doğrultusunda COVID-19 enfeksiyonunun ilk dönemlerinde hidroksiklorokin tedavisi 2x400 yükleme 2x200

mg idame olmak üzere önerilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda hidrosiklorokin monoterapisinin hastanede yatan COVID-19'lu hastalarda kısa süreli mortaliteyi azaltmakta veya COVID-19'lu ayaktan hastalarda hastaneye yatış riskini azaltmakta etkili olmadığını göstermektedir [57].

Sağlık Bakanlığı tarafından 7 Mayıs 2021 yılında yayınlanan covid rehberi güncellemesinde ilacın kullanımını kaldırılmıştır.

2.9.3 Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir proteaz inhibitörüdür. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. Sık görülen yan etkiler PR ve QT mesafesinde uzama, gastrointestinal sistem şikayetleridir. Lopinavir/ritonavir kullanan hastalarda hepatotoksisite de görülebilmektedir.

2.9.4 Remdesivir

Remdesivir, viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Ebola ve Marburg virüs enfeksiyonlarının tedavisi amacı ile geliştirilmiştir. SARS-CoV-2' yi in vitro inhibe etme yeteneği nedeniyle COVID-19 için terapötik aday olduğu düşünülmektedir [58].

Remdesivir SARS-CoV-2'ye karşı in vitro ve in-vivo hayvan deneylerinde oldukça etkili bulunmuştur. Tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde remdesivirin orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceği düşünülmüştür [59].

Remdesivirin yarılanma ömrü uzundur ve tek doz kullanılır. COVID-19 için kullanılan tedavi dozu; intravenöz yolla birinci gün 200 mg/gün, sonraki günler 100 mg/gün olmak üzere 10 günlük tedavi uygulaması şeklindedir [60].

2.9.5 Tocilizumab

İnterlökin-6 reseptör antagonistedir. IL-6, proinflamatuvar sitokinler arasında yer alır ve bağışıklığın regülasyonunda görev almaktadır. SARS-CoV-2'nin inflamasyonu sürekli tetiklemesi ve sitokin düzeylerini artırması sitokin fırtınası ile sonuçlanır. Sitokin fırtınası gelişen hastalarda tocilizumab kullanımının fayda getireceği düşünülmüştür. Yapılan sistematik bir derlemede, tocilizumab tedavisinin COVID-19 hastaları arasında düşük mortalite ve mekanik ventilasyon gereksinimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [61].

Sağlık Bakanlığı rehberinde sitokin fırtınası tespit edilen olgularda tocilizumabın kullanımı önerilmekte ve maksimum doz 800 mg olarak belirtilmektedir [62]. Tocilizumab kullanımı sırasında AST-ALT yüksekliği, nötropeni, trombositopeni görülebilmektedir. Divertikülit olan hastalarda perforasyon açısından dikkatli olunmalıdır. İmmün sistemin baskılanması nedeniyle tüberküloz dahil üzere bakteriyel, viral, fungal ve fırsatçı enfeksiyonların görülebileceği bildirilmektedir [63].

2.9.6 Anakinra

IL-1 antagonistidir. IL-6 antagonisti gibi, sitokin fırtınası tespit edilen olgularda kullanılabilir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir.

2.9.7 Azitromisin

Azitromisin, antienflamatuvar ve antiviral özelliklere sahip, oral olarak kullanılan aktif bir sentetik makrolid antibiyotiktir.

Sağlık Bakanlığı'nın ilk yayınlanan COVID-19 tedavi rehberlerinde yatış endikasyonu olan hastalarda azitromisin kullanımını 5 gün boyunca ilk gün 500 mg/gün, takip eden 4 gün 250 mg/gün olacak şekilde önerilmektedirken Temmuz 2020 tarihindeki güncelleme ile rehberlerde önerilerden çıkarılmıştır [55].

2.9.8 İmmün (Konvalesan) plazma

İmmün plazma bir enfeksiyonu geçirip iyileşmiş olan kişilerde bu enfeksiyon etkenine karşı gelişen antikörlerin hastaya nakledilmesi amacıyla alınan plazmayı ifade eder. Kullanım amacı iyileşmeye katkı sağlamaktır.

İnfluenza salgınları, SARS, MERS ve Ebola salgınında olduğu gibi pek çok enfeksiyon hastalığında kullanılmıştır.[64] [65]

Sağlık Bakanlığı rehberinde konvalesan plazma dozu 200 ml olup, gerektiğinde 48 saat sonra ikinci bir kez verilebilir. İmmünplazma ile tedavi edilen hastaların serum viral yüklerinde belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir [64]

2.9.9 Kortikosteroidler

İnflamatuvar, alerji ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere tıpta pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, proinflamatuvar sitokin, prostaglandin, lökotrien düzeylerinde azalmaya neden olur. COVID-19' un ikinci haftasından itibaren kontrolsüz inflamatuvar yanıtı bağılı olarak ARDS gelişebilmektedir. ARDS gelişen hastalarda kortikosteroid kullanımının sitokin salınımını azaltıp, inflamasyonu azaltabileceği düşünülmektedir. Yayınlanan bir çalışmada deksametazonun erken dönemde uygulanmasının, orta-şiddetli ARDS'si olan hastalarda mekanik ventilasyon süresini ve genel mortaliteyi azaltabileceği belirtilmiştir [66].

COVID-19 dahil olmak üzere ARDS' li 2826 hastayı içeren 18 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde herhangi bir etiolojiye sahip

ARDS' li hastalarda kortikosteroid kullanımının mortaliteyi azalttığı, 7 günlük kortikosteroid kullanımının daha kısa kortikosteroid kullananlara göre daha yüksek sağkalım sağladığı bulunmuştur [67].

Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hastalarda günde 6 mg deksametazon veya eş değeri kortikosteroid (30-40 mg metilprednizolon, prednizolon veya prednizon) tedavisi başlanması ve en fazla 10 gün kadar uygulanması önerilmektedir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, 3 güne kadar daha yüksek dozda glukokortikoid (pulse, ≥ 250 mg/gün metil prednizolon) verilmesi önerilmektedir [62].

2.9.10 Antikoagulan tedavi

COVID-19 hastalığının seyrinde hiperkoagulabiliteye yatkınlık vardır. Mikrovasküler değişiklikler, virüsün yaptığı endotelial hasar, sistemik inflamatuvar durum ve hastanede yatan hastalarda hareketsizlik gibi pek çok sebebin hiperkoagulabiliteye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Bu durum sepsis kaynaklı koagülopatiden daha karmaşık bir süreçtir. COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu sitokin fırtınası, mikro ve makrovasküler tromboz ve organ yetmezliğinin gelişmesine neden olmaktadır [68].

COVID-19 enfeksiyonunda artmış D-dimer düzeyleri koagülopati belirtisi olarak mortalite ile ilişkilidir. D-dimer normalden >2 kat yüksek ise hastada tromboembolik olay riski yüksektir ve antikoagulan profilaksi 45 güne uzatılmalıdır [62]. Sağlık Bakanlığı rehberinde hastaneye yatırılan tüm hastalara profilaksi önerilmektedir [62].

Tablo 1: Sağlık bakanlığı COVID-19 rehberi antikoagulasyon profilaksisi [62]

AĞIR DERECELİ OLMAYAN COVID-19	AĞIR DERECELİ COVID-19
BMI <40kg/m ² : Enoksaparin 40mg/gün sc BMI > 40/kg/m ² Enoksaparin 40mg 2x1 sc	CrCl> 30 ml/dak enoksaparin 40mg 2x1 sc, veya standart heparin 7500 U/; 3x1
CrCl < 30ml/dak. : Enoksaparin kullanılması önerilmez Standat heparin önerilir. 5000 U SC 2x1 veya 3 x1	CrCl < 30ml/dak. : Enoksaparin kullanılması önerilmez

BMI: Vücut kitle indeksi, **CrCl:** Kreatin klirensi

Tromboz profilaksisinde önerilen DMAH' dir (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin). Oral antikoagülan ilaç etkileşimi, uzun yarı ömrü, etkisinin geri döndürülmesi için gerekli etken maddenin her yerde bulunmaması gibi nedenlerle önerilmemektedir [62]

COVID-19 hastalarında trombüs oluşumunu önlemek için antikoagulan dozu, profilaksi süresi farklılık göstermektedir. Optimal antikoagülan rejimi değerlendirmek daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.10 Aşı

Bir enfeksiyona karşı bağışıklık sağlamak için hazırlanmış, vücuda çeşitli yollarla verilen biyolojik ürünlere aşı denir.

Aşı sağlam ve enfeksiyonu ağır geçirme riski olan kişilere yapılır. Vücut aşı ile karşılaştığında aşıya karşı bağışıklık geliştirir. Kişi aynı hastalık etkeni ile tekrar karşılaştığında vücut mikrobu tanır ve hastalığa yakalanmaz. Bu kişi artık o hastalığa karşı bağışıklık kazanmıştır [69] Aşılar, virüslerin yapı ve özelliklerine göre canlı

zayıflatılmış veya inaktive edilmiş, protein bazlı, viral vektör ve nükleik asit içerebilir.

- Canlı atenüe (zayıflatılmış) aşılar: zayıflatılmış, değıştirilmiş ,daha az virülan patojenler içermektedir.Genellikle hastalığa sebep olmazlar.
- Nükleik asit aşıları: Hedeflenen mikroorganizmanın antikor oluşturan antijenik yapısının mRNA'sını ya da DNA'sını içeren aşılardır.Nükleik asit aşıları hızlı ve ucuz bir şekilde üretilebilir ve canlı virüs içermez.
- Vektör aşıları : Vektör bazlı aşılar, mevcut başarılı ve güvenli viral vektörleri (örneğin, veziküler stomatit virüsü, adenovirüs, MVA, kızamık) bağışıklama sırasında koronavirüs proteinlerini eksprese edecek şekilde uyarlayan canlı zayıflatılmış aşılardır.
- Alt birim aşılar: Alt birim aşılar, viral proteinlerden veya protein parçalarından oluşur. Bulaşıcı virüsün olmaması, güvenlik profilini arttırmaktadır.

Tüm COVID-19 aşıları, şiddetli enfeksiyon, hastaneye yatış ve ölümün önlenmesinde güvenli ve etkili araçlar gibi görünmektedir [70] Aşının yanısıra maske takmak,ellerimizi temizlemek, fiziksel mesafeyi korumak ve kalabalıklardan kaçınmaya devam etmek gerekmektedir [69].

2.11 POST COVID/LONG COVID

COVID-19 sonrası semptomların varlığını tanımlamak için şu anda farklı terimler kullanılmaktadır. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rehberine göre semptomların 4 haftaya kadar sürmesi akut COVID-19 olarak adlandırılmıştır. COVID-19 sonrası alternatif bir tanı ile açıklanamayan semptom ve bulguların 12 haftadan uzun sürdüğü dönem post COVID-19 sendromu (PCS) olarak tanımlanmıştır . Bu tanımlamalara ek olarak, uzamış COVID-19 (long COVID-19) terimi de hem devam eden-subakut (4-12 hafta) hem de post COVID-19 (12 haftadan uzun süren) dönemini içermektedir [71].

Yayınlanan bir çalışmada COVID-19'dan kurtulanların yaklaşık %10-

30'unda, kalıcı semptomlar (en yaygın olarak yorgunluk, dispne ve bilişsel) ile karakterize uzun COVID-19 veya post COVID-19 sendromu görüldüğü bildirilmiştir. Bu semptomlar akut COVID-19'dan sonra 3 ay veya daha uzun süre devam etmektedir [72].

Son aylarda, COVID-19 sonrası semptomların varlığını değerlendiren artan sayıda çalışma yayınlanmıştır.

İspanya da yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında, SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastanede yatan 15.244 ve yatmayan 9011 hastanın %60'undan fazlasında COVID-19 sonrası semptomların mevcut olduğu gösterilmiştir. Yorgunluk ve nefes darlığı, özellikle 60 gün ve ≥ 90 gün sonra, COVID-19 sonrası görülen en yaygın semptomlardandır [73].

İtalya'da 143 hastayla yapılan başka bir çalışmada, hastalar ilk COVID-19 semptomunun başlangıcından ortalama 60,3 (SD, 13,6) gün sonra değerlendirildi; değerlendirme sırasında, yalnızca 18'inde (%12,6) COVID-19 ile ilgili herhangi bir semptom görülmezken, %32'sinde 1 veya 2 semptom ve %55'inde 3 veya daha fazla semptom görüldüğü bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde ateş veya herhangi bir akut hastalık belirtisi veya semptomu yoktu. Hastaların %44.1'inde kötüleşen yaşam kalitesi gözlemlendi. Bu çalışma hastaların yüksek bir oranının hala yorgunluk (%53,1), nefes darlığı (%43,4), eklem ağrısı (%27,3) ve göğüs ağrısı (%21,7) şikayetlerinin devam ettiğini göstermektedir [28].

COVID-19'un akut dönem sonrası sekeli, şiddetli akut COVID-19 gelişen hastaların yanısıra sadece hafif veya asemptomatik tablo yaşayan hastalarda da görülmektedir. COVID-19 sonrası belirtilerin şiddeti, aynı zamanda komorbiditelerin varlığıyla da ilişkili bulunmuştur [74] [75].

Daha önce de bir koronavirüsün etken olduğu SARS ve MERS salgınları sonrası hastalarda uzun dönem solunumsal şikayetler devam etmiştir. Örneğin, Kore' de 2015 yılındaki MERS salgımından kurtulan 73 kişide solunum fonksiyonları ve radyolojik sekeller değerlendirilmiş, 1 yıllık takipte şiddetli pnömonisi olanların pnömonisi olmayan ya da hafif pnömonisi olanlara göre daha fazla pulmoner fonksiyon bozukluğuna sahip olduğu tespit edilmiştir [76]. SARS, MERS ve COVID-19 sonrası komplikasyonların uzun vadeli etkisi benzerdir. Bu nedenle

iyileşen hastaların uzun süreli izlemiden geçirilmesi önerilmektedir [77].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.03.2021 tarihli 2021/ 81 karar numarası ile onaylanmıştır.

Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma Dizayını ve Popülasyonu

01.11.2020 ile 01.02.2021 tarih aralığında RT-PCR (+) ve RT-PCR (-) toraks BT'si COVID pnömonisi ile uyumlu Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine kontrole gelen 94 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların sosyo-demografik özellikleri (yaşadıkları yer, medeni durum), yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, başvuru şikayetleri, kontrole kadar geçen süre, hastane yatışı varsa taburculuk ve kontrolde bakılan hemoglobin (Hb), D-dimer, ferritin, CRP, ALT, AST, LDH, parmak ucu saturasyon değerleri incelendi. Toraks BT' deki akciğer tutulumları, pnömoninin ağırlık derecesi, kontrolde çekilen P-A akciğer grafileri, aldıkları tedaviler ve kontrol sırasında şikayetleri değerlendirildi.

Çalışmamızda COVID-19 sonrası kontrole gelen hastaların laboratuvar parametreleri, pnömoninin ağırlığı, başvuru ve kontrol sırasındaki şikayetlerin değerlendirilerek, hastalığın uzun dönem etkileri araştırılmıştır.

3.1.1 Dahil edilme kriterleri

Çalışmaya hasta grubunu oluşturan olgular daha önce tanı alıp tedavisi düzenlenerek takip edilen veya başka merkezde tedavi verilip kontrole gelen hastalar

kabul edilmiştir. Başka merkezlerde tedavi edilen hastaların kayıtlarına e-nabızdan ulaşılmıştır. Çalışmaya alınmadan önce çalışmaya dahil edilen bireylere tetkiğin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirilip yazılı onayları alınan hastalar dahil edilmiştir.

3.1.2 Dışlanma kriterleri

Çalışmaya dahil olmak istemeyen ve yazılı onam vermeyen bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2 İstatistik yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 21 programı kullanıldı. Çalışmada yer alan tüm verilerin türlerine göre uygun tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Independent Samples t test, sağlamayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Fisher Exact, Pearson Chi-square testleri kullanıldı. Nicel değişkenlerin bağımlı değerlerinin karşılaştırılmasında paired t-test, nitel değişkenlerin bağımlı değerlerinin karşılaştırılmasında Mc Nemar testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

Toplam 94 COVID-19 hastasının demografik ve klinik özellikleri 2. Tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2: COVID-19 tanıli hastaların özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	59	62.8
Kadın	35	37.2
Yaşadığı yer		
İl merkezi	47	50.0
İlçe	16	17.0
Köy	31	33.0
Komorbidite		
Var	68	72.3
Yok	26	27.7
Tedavi		
Yatarak	72	76.6
Ayaktan	22	23.4
Oksijen tedavisi		
Var	71	75.5
Yok	23	24.5
Antikoagulan		
Var	85	90.4
Yok	9	9.6
Kortikosteroit		
Var	61	64.9
Yok	33	35.1
Favipravir		
Var	91	96.8
Yok	3	3.2
Tocilizumab		
Var	8	8.5
Yok	86	91.5
NIMV		
Var	10	10.6
Yok	84	89.4
Yoğun bakım		
Var	11	11.7
Yok	83	88.3

Hastaların %60'tan fazlasının erkek olduğu, %70'ten fazla oranda komorbiditenin bulunduğu gözlemlendi. Hastaların %75'inden fazlasında tedavi yatarak gerçekleşirken, gene benzer orandaki hastalara oksijen tedavisi uygulanmıştı. Antikoagulan ve favipravir tedavileri %90'ın üstündeki oranlarda uygulanmıştı. Kortikosteroidler hastaların yaklaşık olarak %65'inde uygulanırken, anti IL-6 tedavisi %8.5 oranında uygulanmıştı. Hastaların %10.6'sına NIMV (servis veya yoğun bakım ünitesi) uygulanmış, %11.7'si ise yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. Hastaların %31.9'unda (30/94) diyabet, %40.4'ünde HT (38/94), %9.6'sında iskemik kalp hastalığı (9/94), %42.6'sında (40/94) diğer ek hastalıklar vardı.

Hastaların başvuruları ile kontrolleri arasında geçen ortalama süre 38.2 ± 30.2 (minimum 5, maximum 180) gün idi. Hastaların başvuru sırasındaki şikayetleri ile kontrol sırasındaki şikayetleri 3. Tabloda karşılaştırılmıştır.

Tablo 3: Hastaların başvuru ve kontroldeki şikayetlerinin sıklığı

Klinik şikayetler	Başvuruda şikayetler		Kontrolde şikayetler		p
	n	%	n	%	
Ateş yüksekliği	28	29.8	0	0.0	<0.001
Nefes darlığı	45	47.9	35	37.2	0.155
Öksürük	44	46.8	20	21.3	<0.001
Baş ağrısı	7	7.4	2	2.1	0.180
Boğaz ağrısı	8	8.5	0	0.0	0.008
Kas ağrısı	18	19.1	6	6.4	0.004
Halsizlik	45	47.9	22	23.4	<0.001
Koku kaybı	18	19.1	1	1.1	<0.001
İshal	4	4.3	0	0.0	0.125
Bulantı	5	5.3	1	1.1	0.219

Hastaların en sık gözlenen başvuru şikayetleri sırasıyla; nefes darlığı (%47.9), halsizlik (%47.9), öksürük (%46.8), ateş yüksekliği (%29.8), kas ağrısı (%19.1) ve koku kaybı (%19.1). Nefes darlığı şikayeti kontrolde de anlamlı düzeyde azalmamıştı (%47.9'a %37.2). Öksürük şikayeti ve halsizlik anlamlı olarak azalma gösterse de sırasıyla hastaların %21.3'ünde ve %23.4'ünde devam etmekteydi.

Kontrol sırasında çekilen grafilerin %59.6'sında nonhomojen opasite vardı. Hastaların başvuru ve kontrol dönemlerinde incelenen biyokimyasal ve kan parametreleri 4. Tabloda görülmektedir.

Tablo 4: Hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki laboratuvar sonuçları

Laboratuvar	Başvuru sırasında		Kontrol sırasında		p
	Ort	(SS)	Ort	(SS)	
Ferritin	454.4	387.1	213.8	231.9	<0.001
D-dimer	1.2	2.2	0.6	0.8	<0.001
CRP	1.7	2.6	1.1	1.9	0.029
O ₂ sat	93.0	3.2	93.3	12.3	0.001
LDH	285.8	168.5	224.0	117.9	<0.001
AST	34.1	98.3	19.2	11.6	0.001
ALT	60.8	171.5	27.9	30.9	<0.001
Hb	12.3	1.7	15.4	16.1	<0.001

CRP: C-reaktif protein, **O₂ sat:** Parmak ucu saturasyonu, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **Hb:** Hemoglobin

Hastaların ferritin, D-dimer, CRP, LDH, AST, ALT düzeyleri anlamlı olarak azalırken, O₂ satürasyonu ve hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak artmıştı. Kadın (59.5 ± 17.6) ve erkek (61.5 ± 13.3) hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.551). Kadın (%74.3) ve erkek (%71.2) hastalar arasında komorbidite açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.815).

Kadın ve erkek hastaların başvuru dönemindeki şikayetleri karşılaştırmalı olarak 5. Tabloda görülmektedir.

Tablo 5: Kadın ve erkek COVID-19 hastalarının şikayetleri

Klinik şikayetler	Kadın		Erkek		p
	n	%	n	%	
Ateş yüksekliği	9	25.7	19	32.2	0.642
Nefes darlığı	25	71.4	20	33.9	0.001
Öksürük	21	60.0	23	39.0	0.057
Baş ağrısı	4	11.4	3	5.1	0.418
Boğaz ağrısı	6	17.1	2	3.4	0.049
Kas ağrısı	12	34.3	6	10.2	0.006
Halsizlik	15	42.9	30	50.8	0.524
Koku kaybı	9	25.7	9	15.3	0.279
İshal	2	5.7	3	5.1	1.000
Bulantı	5	5.3	1	1.1	1.000

Nefes darlığı (%71.4'e %33.9), boğaz ağrısı (%17.1'e %3.4), kas ağrısı (%34.3'e %10.2) şikayetleri kadınlarda anlamlı düzeyde fazlaydı. Kadın ve erkek hastaların başvuru dönemindeki laboratuvar bulguları karşılaştırmalı olarak 6. Tabloda görülmektedir.

Tablo 6: Kadın ve erkek hastaların karşılaştırmalı laboratuvar bulguları

Laboratuvar	Kadın		Erkek		p
	Ort	(SS)	Ort	(SS)	
Ferritin	252.2	181.1	565.9	418.6	<0.001
D-dimer	0.8	1.0	1.4	2.6	0.228
CRP	1.1	1.6	2.0	3.0	0.095
O ₂ sat	93.5	3.5	92.6	3.0	0.276
LDH	293.9	238.8	282.8	111.4	0.777
AST	22.2	10.1	40.5	122.0	0.425
ALT	33.6	31.9	75.7	211.4	0.291
Hb	11.6	1.7	12.6	1.6	0.012

CRP: C-reaktif protein **O₂ sat:** Oda havasında parmak ucu saturasyonu **LDH:** Laktat dehidrogenaz **AST:** Aspartat aminotransferaz **ALT:** Alanin aminotransferaz **Hb:** Hemoglobin

Ferritin (565.9 ‘a 252.2) ve hemoglobin (12.6 ‘ya 11.6) düzeyleri erkeklerde anlamlı olarak fazlaydı. Kadın ve erkek hastaların başvuru ile kontrol dönemlerindeki şikayetlerinin sıklığı 7. Tabloda görülmektedir.

Tablo 7: Kadın ve erkek hastaların başvuru ve kontrol sırasında şikayetlerinin sıklığı

Cinsiyet	Başvuru sırasında		Kontrol sırasında		p
	n	%	n	%	
Ateş yüksekliği					
Erkek	19	32.2	0	0.0	<0.001
Kadın	9	25.7	0	0.0	0.004
Nefes darlığı					
Erkek	20	33.9	19	32.2	1.000
Kadın	25	71.4	16	45.7	0.049
Öksürük					
Erkek	23	39.0	14	23.7	0.039
Kadın	21	60.0	6	17.1	0.064
Baş ağrısı					
Erkek	3	5.1	2	3.4	1.000
Kadın	4	11.4	0	0.0	0.125
Boğaz ağrısı					
Erkek	2	3.4	0	0.0	0.500
Kadın	6	17.1	0	0.0	0.031
Kas ağrısı					
Erkek	6	10.2	1	1.7	0.063
Kadın	12	34.3	5	14.3	0.065
Halsizlik					
Erkek	30	50.8	14	23.7	0.003
Kadın	15	42.9	8	22.9	0.092
Koku kaybı					
Erkek	9	15.3	1	1.7	0.021
Kadın	9	25.7	0	0.0	0.004
İshal					
Erkek	3	5.1	0	0.0	0.250
Kadın	1	2.9	0	0.0	1.000
Bulantı					
Erkek	3	5.1	0	0.0	0.250
Kadın	2	5.7	1	2.9	1.000

Nefes darlığı sıklığı erkeklerde kontrolde anlamlı düzeyde azalmamıştı. Kadınlarda kontrolde öksürük ve halsizlik sıklıkları anlamlı düzeyde azalmamıştı. Ateş yüksekliği ve koku kaybı sıklıkları kontrolde erkeklerde de kadınlarda da anlamlı düzeyde azalmıştı. Nefes darlığı ve boğaz ağrısı sıklıkları kadınlarda anlamlı düzeyde azalırken, öksürük ve halsizlik sıklıkları erkeklerde anlamlı düzeyde azalmıştı.

Kontrol döneminde erkeklerin %66.1'inde (39/59) grafide nonhomojen opasite varken, kadınların %48.6'sında opasite vardı (17/35). Farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.128$). Akciğer grafisinde nonhomojen opasite bulunanların ortalama yaşları (61.1 ± 14.7) ile bulunmayanların yaşları (60.3 ± 15.5) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.808$).

Kadın ve erkek hastaların başvuru ile kontrol dönemlerindeki laboratuvar bulgularının değerleri 8. Tabloda görülmektedir.

Tablo 8: Kadın ve erkek hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar	Başvuru sırasında		Kontrol sırasında		p
	Ort	(SS)	Ort	(SS)	
Ferritin					
Kadın	252.2	181.1	111.6	138.3	<0.001
Erkek	565.9	418.6	271.3	255.1	< 0.001
D-dimer					
Kadın	0.8	1.0	0.6	1.0	0.065
Erkek	1.4	2.6	0.6	0.6	0.001
CRP					
Kadın	1.1	1.6	0.8	1.3	0.103
Erkek	2.0	3.0	1.3	2.2	0.104
O₂ sat					
Kadın	93.5	3.5	95.4	2.5	0.049
Erkek	92.7	3.1	94.9	3.1	<0.001
LDH					
Kadın	293.9	238.8	244.1	179.0	0.029
Erkek	282.8	111.4	215.8	49.4	<0.001
AST					
Kadın	22.2	10.1	17.8	6.9	0.133
Erkek	40.5	122.1	19.9	13.6	0.004

ALT					
Kadın	33.6	31.9	17.9	8.0	0.014
Erkek	75.7	211.4	33.5	37.2	<0.001
Hb					
Kadın	11.6	1.7	12.4	1.4	0.002
Erkek	12.6	1.7	13.3	1.5	0.001

CRP: C-reaktif protein, **O₂ sat:** Parmak ucu saturasyonu, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **Hb:** Hemoglobin

Erkeklerde ve kadınlarda kontrol sırasında anlamlı düzeyde azalan parametreler; ferritin, LDH, ALT idi. Erkeklerde ve kadınlarda kontrol sırasında anlamlı düzeyde artan parametreler; oksijen saturasyonu ve hemoglobin idi. D-dimer ve AST erkeklerde anlamlı düzeyde azalmıştı. CRP düzeyleri her iki cinste de anlamlı düzeyde azalmamıştı.

Komorbiditesi bulunanların ortalama yaşları (64.4 ± 12.4) bulunmayanlardan (51.2 ± 17.0) anlamlı olarak fazlaydı ($p=0.001$).

Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların şikayetleri 9. Tabloda karşılaştırılmıştır.

Tablo 9: Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların şikayetlerinin karşılaştırılması

Klinik şikayetler	Komorbidite var		Komorbidite yok		p
	n	%	n	%	
Ateş yüksekliği	20	29.4	8	30.8	1.000
Nefes darlığı	39	57.4	6	23.1	0.005
Öksürük	35	51.5	9	34.6	0.170
Baş ağrısı	4	5.9	3	11.5	0.391
Boğaz ağrısı	6	8.8	2	7.7	1.000
Kas ağrısı	13	19.1	5	19.2	1.000
Halsizlik	32	47.1	13	50.0	0.821
Koku kaybı	11	16.2	7	26.9	0.252
İshal	4	5.9	0	0.0	0.573
Bulantı	5	7.4	0	0.0	0.318

Sadece nefes darlığı komorbiditesi bulunanlarda anlamlı olarak yüksekti (%57.4'e %23.1).

Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların laboratuvar bulguları 10. Tabloda karşılaştırılmıştır.

Tablo 10: Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar	Komorbidite var Ort (SS)		Komorbidite yok Ort (SS)		p
Ferritin	428.1	343.6	529.6	486.8	0.722
D-dimer	1.3	2.4	0.8	0.7	0.717
Crp	1.7	2.6	1.6	2.6	0.709
O ₂ sat	92.9	3.3	93.2	3.0	0.577
LDH	291.6	180.9	271.5	118.2	0.560
AST	22.5	11.5	70.3	199.0	0.314
ALT	35.7	31.8	139.7	339.8	0.003
Hb	12.0	1.6	13.2	1.8	0.014

CRP: C-reaktif protein, **O₂ sat:** Oda havasında parmak ucu saturasyonu, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **Hb:** Hemoglobin

Komorbidite bulunmayanlarda ALT ve hemoglobin anlamlı düzeyde yüksekti.

Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki şikayetleri 11. Tabloda görülmektedir.

Tablo 11: Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki şikayetleri

Komorbidite	Başvuru sırasında		Kontrol sırasında		p
	n	%	n	%	
Ateş yüksekliği					
Var	20	29.4	0	0.0	<0.001
Yok	8	30.8	0	0.0	0.008
Nefes darlığı					
Var	39	57.4	27	39.7	0.045
Yok	6	23.1	8	30.8	0.754
Öksürük					
Var	35	51.5	15	22.1	<0.001
Yok	9	34.6	5	19.2	0.344
Baş ağrısı					
Var	4	5.9	1	1.5	0.375
Yok	3	11.5	1	3.8	0.625
Boğaz ağrısı					
Var	6	8.8	0	0.0	0.031
Yok	2	7.7	0	0.0	0.500
Kas ağrısı					
Var	13	19.1	5	7.4	0.021
Yok	5	19.2	1	3.8	0.219
Halsizlik					
Var	32	47.1	18	26.5	0.011
Yok	13	50.0	4	15.4	0.022
Koku kaybı					
Var	11	16.2	1	1.5	0.006
Yok	7	26.9	0	0.0	0.016
İshal					
Var	4	5.9	0	0.0	0.125
Yok	0	0.0	0	0.0	1.000
Bulantı					
Var	5	7.4	1	1.5	0.219
Yok	0	0.0	0	0.0	1.000

Ateş yüksekliği, halsizlik ve koku kaybı sıklıkları komorbiditesi bulunanlarda da bulunmayanlarda da kontrolde anlamlı düzeyde azalmıştı. Nefes darlığı, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı sıklıkları komorbiditesi bulunanlarda anlamlı olarak azalmıştı.

Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki laboratuvar bulguları 12. Tabloda görülmektedir.

Tablo 12: Komorbiditesi bulunan ve bulunmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasındaki laboratuvar bulguları

Laboratuvar	Başvuru sırasında		Kontrol sırasında		p
	Ort	(SS)	Ort	(SS)	
Ferritin					
Komorbidite var	428.1	343.7	195.0	211.4	<0.001
Komorbidite yok	529.6	486.8	255.9	277.1	0.001
D-dimer					
Komorbidite var	1.3	2.4	0.6	0.9	0.004
Komorbidite yok	0.8	0.7	0.4	0.3	0.019
CRP					
Komorbidite var	1.7	2.6	1.2	2.2	0.048
Komorbidite yok	1.6	2.7	0.7	0.9	0.266
O₂ sat					
Komorbidite var	92.9	3.3	95.0	2.9	<0.001
Komorbidite yok	93.2	3.0	95.3	2.9	0.055
LDH					
Komorbidite var	291.6	180.9	238.6	129.8	<0.001
Komorbidite yok	271.5	118.2	194.3	57.1	0.007
AST					
Komorbidite var	22.5	11.5	18.7	12.5	0.006
Komorbidite yok	70.3	199.0	20.4	8.9	0.095
ALT					
Komorbidite var	35.7	31.8	23.8	27.2	<0.001
Komorbidite yok	139.7	339.8	38.0	37.1	0.013
Hb					
Komorbidite var	12.0	1.6	12.7	1.6	<0.001
Komorbidite yok	13.2	1.8	13.7	1.2	0.157

CRP: C-reaktif protein, **O₂ sat:** Parmak ucu saturasyonu, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **Hb:** Hemoglobin

Ferritin, D-dimer, LDH, ALT komorbiditesi bulunanlarda da bulunmayanlarda da kontrolde anlamlı düzeyde düşmüştü. CRP ve AST komorbiditesi bulunanlarda kontrolde anlamlı düzeyde düşmüştü. Oksijen

satürasyonu ve hemoglobin komorbiditesi bulunanlarda kontrolde anlamlı düzeyde yükselmişti.

Ayaktan tedavi olanların ortalama yaşları (52.8 ± 17.1) yatarak tedavi olanlardan (63.2 ± 13.5) anlamlı olarak düşüktü ($p=0.004$). Ayaktan tedavi olanlarda komorbidite sıklığı (%54.5) yatarak tedavi olanlardan (%77.8) daha az olsa da farklılık anlamlı değildi ($p=0.054$).

Kortikosteroid tedavisi kullanan hastalarla (60.4 ± 15.1) kullanmayanların ortalama yaşları (61.4 ± 15.0) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.771$). Kortikosteroid tedavisi kullanan hastalarda cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu (kadınların %71.4'ünde, erkeklerin %61'inde, $p=0.374$). Kortikosteroid tedavisi kullanan hastalarda komorbidite varlığı dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu (komorbiditesi olanların %66.2'sinde, olmayanların %61.5'unda kortikosteroid kullanımı vardı, $p=0.810$).

Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasında şikayetleri 13. Tabloda görülmektedir.

Tablo 13: Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasında şikayetleri

Klinik belirtiler	Başvuru sırasında		Kontrol sırasında		p
	n	%	n	%	
Ateş yüksekliği					
Kortikosteroid kullanmış	16	26.2	0	0.0	<0.001
Kortikosteroid kullanmamış	12	36.4	0	0.0	<0.001
Nefes darlığı					
Kortikosteroid kullanmış	32	52.5	24	39.3	0.152
Kortikosteroid kullanmamış	13	39.4	11	33.3	0.804
Öksürük					
Kortikosteroid kullanmış	27	44.3	8	13.1	<0.001
Kortikosteroid kullanmamış	17	51.5	12	36.4	0.227
Başağrısı					
Kortikosteroid kullanmış	6	9.8	2	3.3	0.289
Kortikosteroid kullanmamış	1	3.0	0	0.0	1.000
Boğaz ağrısı					

Kortikosteroid kullanmış	6	9.8	0	0.0	0.031
Kortikosteroid kullanmamış	2	6.1	0	0.0	0.500
Kas ağrısı					
Kortikosteroid kullanmış	9	14.8	4	6.6	0.180
Kortikosteroid kullanmamış	9	27.3	2	6.1	0.016
Halsizlik					
Kortikosteroid kullanmış	30	49.2	17	27.9	0.026
Kortikosteroid kullanmamış	15	45.5	5	15.2	0.002
Koku kaybı					
Kortikosteroid kullanmış	11	18.0	1	1.6	0.006
Kortikosteroid kullanmamış	7	21.2	0	0.0	0.016
İshal					
Kortikosteroid kullanmış	2	3.3	0	0.0	0.500
Kortikosteroid kullanmamış	2	6.1	0	0.0	0.500
Bulantı					
Kortikosteroid kullanmış	4	6.6	1	1.6	0.375
Kortikosteroid kullanmamış	1	3.0	0	0.0	1.000

Ateş yüksekliği, halsizlik, koku kaybı sıklığı kortikosteroid kullananlarda da kullanmayanlarda da kontrolde anlamlı düzeyde azalmıştı. Öksürük, boğaz ağrısı sıklığı kortikosteroid kullananlarda kontrol sırasında anlamlı olarak azalmıştı. Kortikosteroid kullanmayanlarda kas ağrısı anlamlı olarak azalmıştı.

Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasında laboratuvar bulguları 14. Tabloda görülmektedir.

Tablo 14: Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların başvuru ve kontrol sırasında laboratuvar bulguları

Laboratuvar	Başvuru sırasında		Kontrol sırasında		p
	Ort	(SS)	Ort	(SS)	
Ferritin					
Kortikosteroid kullanmış	427.8	319.3	242.1	246.3	<0.001
Kortikosteroid kullanmamış	525.4	530.3	155.9	192.5	< 0.001
D-dimer					
Kortikosteroid kullanmış	1.2	2.3	0.6	0.9	< 0.001
Kortikosteroid kullanmamış	1.0	1.5	0.5	0.5	0.222
CRP					
Kortikosteroid kullanmış	1.4	2.1	1.3	1.9	0.713
Kortikosteroid kullanmamış	2.6	3.6	0.8	1.9	0.001
O₂ sat					
Kortikosteroid kullanmış	92.8	3.5	94.8	2.6	0.001
Kortikosteroid kullanmamış	93.4	2.3	95.6	3.3	0.014
LDH					
Kortikosteroid kullanmış	294.4	183.4	245.6	136.5	<0.001
Kortikosteroid kullanmamış	264.1	108.2	190.8	45.4	0.001
AST					
Kortikosteroid kullanmış	22.6	10.6	18.5	8.7	0.005
Kortikosteroid kullanmamış	67.6	194.3	20.3	15.7	0.150
ALT					
Kortikosteroid kullanmış	45.8	38.4	28.1	27.8	<0.001
Kortikosteroid kullanmamış	104.3	336.9	27.0	36.1	0.046
Hb					
Kortikosteroid kullanmış	12.3	1.8	13.0	1.5	<0.001
Kortikosteroid kullanmamış	12.1	1.6	13.0	1.6	0.004

CRP: C-reaktif protein, **O₂ sat:** Parmak ucu saturasyonu, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **Hb:** Hemoglobin

Ferritin, LDH, ALT steroid kullananlarda da kullanmayanlarda da kontrolde anlamlı olarak azalmıştı. Kortikosteroid kullananlarda D-dimer, AST kontrolde anlamlı düzeyde azalmıştı. Kortikosteroid kullanmayanlarda CRP kontrolde anlamlı düzeyde azalmıştı. Oksijen saturasyonu ve hemoglobin kortikosteroid kullananlarda da kullanmayanlarda da artmıştı.

5.TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonundan 1 ay sonra da varolan ve aylarca sürebilen post akut COVID sendromu (PACS) (uzamış COVID olarak da bilinir), yoğun bakımda izlenen COVID sendromundan pulmoner fibrozise uzanan farklı görünümünde hastalık tablolarını içermektedir. Ancak PACS sadece ağır tablolara değil, uzun süren ve açıklanamayan bazı diğer belirtilerle de sürebilmektedir. Uzun süren belirtiler ve bulgular arasında; yorgunluk, nefes darlığı, beyin sisi olarak adlandırılan bilişsel fonksiyonların kaybı, ağrı, anksiyete, depresyon ve gastrointestinal belirtiler yer almaktadır [77].

Çalışmamız 94 COVID-19 pnömoni tanılı olguda ilk belirtilerden 1 ay sonra nefes darlığı şikayetinin anlamlı düzeyde azalmadığını göstermişti (%37.2). Öksürük şikayeti ve halsizlik anlamlı olarak azalma gösterse de sırasıyla hastaların %21.3'ünde ve %23.4'ünde devam etmekteydi. Hastaların %60'a yakınında kontrol akciğer grafisinde nonhomojen opasite devam etmekteydi. Ancak opasitesi devam edenler yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. COVID aşısının henüz uygulanmadığı bir dönemde yapılan çalışmamız PACS tablosunun uzun dönemli izlem için uyarıcı olduğunu göstermiştir.

COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların cinsiyetlerine göre karşılaştırılmasında; kadın hastalarda nefes darlığı, boğaz ağrısı, kas ağrısı şikayetleri erkeklerden daha sıktı. Kontrol sırasında nefes darlığı ve boğaz ağrısı sıklıkları kadınlarda anlamlı düzeyde azalırken, öksürük ve halsizlik sıklıkları erkeklerde anlamlı düzeyde azalmıştı. Ancochea ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif, çok merkezli kayıt taraması çalışmasında (4780 hastayı içeren) kadınlarda; öksürük, ateş ve nefes darlığı belirtileri erkeklerden daha az sıklıkta görülmüştü. Çalışmada kadınlarda baş ağrısı, koku kaybı ve tat alamama gibi üst solunum yolu tutulumu belirtileri daha sık gözlenmişti. Aynı çalışmada akciğer grafisi ve kan testlerinin kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında daha az sıklıkta yapıldığı gözlemlendi. Gene erkek hastalarda hastaneye yatışın ve yoğun bakım yataklarının kullanımının daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu durumun da örneğin hastaneye daha az yatmış kadın hastaların ilk basamak sağlık hizmetlerinde izlenirken daha çok üst hava yolu

tutulumu belirtilerini bildirmiş olabileceği şeklinde açıklandı. Erkek hastalar ise hastaneleri daha sık kullandıkları için solunumsal yakınmaları daha çok belirtmişlerdi [78]. Jin ve arkadaşlarının 4 ayrı veri kaynağı kullandıkları çalışmalarında gözledikleri sonuçlar; erkeklerin kadınlardan daha sık olarak ağır klinik tablo yaşadıkları ve mortalitenin erkeklerde daha fazla olduğu idi [79]. Ueyama ve ark da 3494 hastayı içeren meta analizlerinde erkeklerde ağır COVID enfeksiyonu geçirme riskinin (1.3 kat fazla) kadınlardan daha fazla olduğunu gösterdiler [80]. Çalışmamızda ilk değerlendirme sırasında kadınlarda nefes darlığı erkeklerden anlamlı olarak fazla olsa da kontrolde erkeklerde nefes darlığı şikayetinin anlamlı düzeyde azalmadığı ancak kadınlarda azaldığı gözlemlendi. Erkeklerde grafiide kontrol sırasında (ortalama 38 gün sonra) nonhomojen opasite saptama sıklığı kadınlardan fazlaydı (kontrol döneminde erkeklerin %66.1'inde, kadınların %48.6'sında opasite vardı).

COVID-19'dan sorumlu virüs olan SARS-CoV-2, vücuda anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) yoluyla girmektedir [81]. Cinsiyet hormonlarının neden olduğu ACE2 ekspresyonundaki farklılıklar, COVID-19 enfeksiyonu, şiddeti ve ölümdaki cinsiyet eşitsizliklerini açıklamaya yardımcı olabilmektedir. ACE2, kan basıncının düzenlenmesinde, doku perfüzyonunda ve vücudun hücre dışı ortamının dengesinde rol oynayan bir hormon sistemi olan renin anjiyotensin aldosteron sisteminde (RAAS) yer alan bir enzimdir. RAAS sürecinde, renin hormonu, anjiyotensinojeni, bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'nin (Ang II) biyolojik olarak inert öncüsü olan hormon anjiyotensin I'e (Ang I) dönüştürür. Ang I'in Ang II'ye dönüştürülmesine anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılık eder. ACE2 ise bir vazodilatör olan Ang-(1-7) hormonuna hidrolize ederek RAAS'ta Ang II oluşumunu negatif olarak düzenler [82]. COVID-19'un büyük ölçüde bir solunum yolu hastalığı olduğu anlaşılrsa da, ortaya çıkan kanıtlar vücuttaki diğer organları doğrudan etkileyebileceğini göstermiştir. ACE2 vücutta eksprese edilir ve akciğerlerde, kardiyovasküler sistemde, merkezi sinir sisteminde, bağırsaklarda, böbreklerde ve yağ dokusunda bulunabilir. ACE2'nin vücutta yaygın ekspresyonu nedeniyle, çalışmalar SARS-CoV-2'nin tüm bu organları etkileyebileceğini öne sürmüştür [83].

Sonuçta, cinsiyet hormonları nedeniyle vücutta ACE2'nin değişen ekspresyonu,

COVID-19 sonuçlarındaki cinsiyet farklılıklarını açıklayabilmektedir. Veriler, ACE2'nin daha yüksek ekspresyonunun ve aktivitesinin, COVID-19 enfeksiyonuna ve ölüme karşı savunmasızlığı artırabileceğini göstermektedir. Bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu için daha yüksek risk ile ilişkili komorbiditeleri olan hastaların akciğerlerinde ACE2 ekspresyonunun yüksek olduğunu bulunmuştur [84]. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek ACE2 ekspresyonu ve aktivitesinin, COVID-19 enfeksiyonu ve ölümlerinde cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunabileceği bulunmuştur. Birçok çalışma, ACE2 aktivitesinin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir [83],[85],[86].

COVID-19'un hücreye girişindeki bir diğer önemli özellik, transmembran proteaz serin 2'dir (TMPRSS2). TMPRSS2, COVID-19'un viral S proteininin hazırlanması için gereklidir ve COVID-19'un vücutta yayılması için gereklidir [81]. Androjen reseptörleri (AR'ler), TMPRSS2'nin transkripsiyonunda kilit bir rol oynar. Bu, erkeklerin dihidrotestosteron (DHT) varlığından dolayı kadınlardan daha yüksek AR ekspresyonuna ve aktivasyonuna sahip olma eğiliminde olduğundan, erkeklerin COVID-19 enfeksiyonuna, ölüme ve ciddiyetine olan baskınlığını açıklayabilir. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin akciğerlerde Tip II pnömositleri enfekte ettiği gösterilmiştir ve bu hücrelerde androjen ve AR'lerin varlığı TMPRSS2 ekspresyonu ile ilişkilidir [87],[88]. Androjenlerin TMPRSS2 ekspresyonu üzerindeki olumlu etkileri, erkek hastalarda COVID-19'un farklı sonuçlarının olasılığının artması için daha fazla açıklama sağlayabilmektedir.

Cinsiyete dayalı alışkanlıkların farklı olması da COVID-19 sonuçlarında görülen cinsiyet eşitsizliği için bir açıklama sağlayabilmektedir. Örneğin, araştırmalar sigara içmenin COVID-19'un olumsuz sonuçları için artan bir risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Araştırmalar, sigara içmenin akciğerlerde SARS-CoV-2 reseptörü ACE2'nin ekspresyonunu artırdığını ve bunun da olası viral giriş bölgelerini artırdığını göstermiştir. En çok etkilenen ülkeler olan Amerika Birleşik Devletleri, İtalya ve Çin'den alınan örnekler, erkeklerin kadınlardan daha yüksek sigara içme oranlarına sahip olduğunu göstermektedir [86],[89]. Bu eğilim küresel olarak da tanımlanmış olup, COVID-19 sonuçlarındaki cinsiyete dayalı farklılıklar için ek gerekçe sağlayabilmektedir [90].

COVID-19 enfeksiyonu sırasında gözlenen laboratuvar değerlerini cinsiyete göre karşılaştıran bazı çalışmalarda erkeklerde; AST, ALT, üre, kreatinin, kreatinin kinaz, ferritin, CRP değerleri kadınlardan daha anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu tablo erkeklerde ACE2 (anjiyotensin enzim) reseptörlerinin ekspresyonunun ve Transmembran Proteaz Serin 2 (TMPRSS2) değerlerinin yüksekliğine bağlanmıştır. SARS-CoV2 hücreye giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) devreye sokar ve S proteini hazırlamak için hücre sel serin proteaz TMPRSS2'yi kullanır [91],[78],[92].

Hb [93],[94] ve lenfosit seviyeleri azaldıkça [95], LDH [96],[97], D-dimer [98],[99], ferritin [100],[101] seviyeleri arttıkça hastalık şiddetinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda erkeklerle kadınlar arasında AST, ALT, LDH, D-dimer, CRP, O₂ satürasyonu ortalama değerleri arasında farklılık yoktu. D-dimer ve AST kontrol sırasında erkeklerde anlamlı düzeyde azalmış olarak gözlemlendi. ALT, LDH ve ferritin her iki cins de kontrolde anlamlı olarak düşmüş bulundu. Hemogloblin değeri erkeklerde beklendiği üzere ilk tanı sırasında da kadınlardan anlamlı olarak yüksekken, kontrolde erkeklerde de, kadınlarda da hemogloblin ve O₂ satürasyonları anlamlı düzeyde artmıştı. COVID dışında ek hastalıkların varlığının hastalığın daha progressif ve ölümcül seyretmesine yol açtığı bildirilmiştir. Toplam 102 yayını içeren bir meta analizde COVID'e en sık eşlik eden hastalığın hipertansiyon olduğu gözlemlendi. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve renal hastalıklar da onu izlemekteydi. COVID'in ileri yaştaki bireylerde ölümcül seyretmesinin nedeninin yaş ilerledikçe komorbiditenin artması olduğu da vurgulandı [102].

Çalışmamızda veriler komorbidite varlığında COVID belirtilerinin gözlenme ve kontrolde kaybolma oranları ve laboratuvar değişikliklerini de incelediği için klinisyenlere ışık tutabilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak COVID dışı hastalığı bulunanların ortalama yaşları (ortalama 64.5) bulunmayanlardan (ortalama 51) anlamlı olarak fazlaydı. Çalışmamızda da sırasıyla HT, diyabet, iskemik kalp hastalıkları eşlik eden hastalıklardı. Nefes darlığı COVID dışı ek hastalığı bulunanlarda anlamlı olarak yüksekti (%57.4'e %23.1). Kontrol muayenesinde nefes darlığı da içinde olmak üzere hastalığın belirtilerinin COVID

dışı hastalığı bulunanlarda anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Laboratuvar parametrelere bakıldığında COVID dışı hastalığı bulunanlarda hemoglobin düzeyi ek hastalığı olmayanlardan daha düşüktü. Diğer laboratuvar parametrelerde anlamlı farklılık yoktu. COVID dışı ek hastalığı bulunanlarda kontrolde laboratuvar parametrelerin düzelmesi ek hastalığı bulunmayanlarla benzeri seyir göstermekteydi. Çalışmamızda ayaktan tedavi olanların ortalama yaşları (ortalama 53) yatarak tedavi olanlardan (ortalama 63) anlamlı olarak düşüktü. Ayaktan tedavi olanlarda COVID dışı hastalık sıklığı (%54.5) yatarak tedavi olanlardan (%77.8) daha azdı.

RECOVERY çalışmasında, deksametazonun, solunum cihazına bağlı ve oksijen desteği alan hastalarda ölüm oranını anlamlı bir biçimde azalttığı bildirildi. Ancak oksijen desteği almayan hastalarda bu yararlı etki saptanmadı. Deksametazon'un hafif hastalığı olanlarda ya da hastalığın önlenmesinde saptanmış herhangi bir yararlı etkisi bulunmadı [103].

Thakur ve arkadaşları, 9922 hastayı içeren bir meta-analizde steroidlerin ve özellikle alt grubu olan metilprednizolonun mortaliteyi anlamlı olarak düşürdüğünü bildirdiler [104]. Kortikosteroidler inflamasyonu baskılayan etkileriyle, özellikle de kritik hastalarda mortaliteyi azaltan önemli bir ilaç olarak öne çıkmıştır. Ancak kortikosteroidlerin COVID'de yararlı etkileri kısa dönemli mortalite üstünde açığa çıkmakta ve mekanik ventilasyon gereksinimi azalmaktadır. Uzun süreli ve oksijen saturasyonu normal olan toplulukta kullanımında viral temizlenmeyi azaltmakta ve sekonder enfeksiyonlara yol açmaktadır [105]. Çalışmamızda kortikosteroid kullananlarda nefes darlığı ve kas ağrısı yakınmalarının 1. ay kontrolünde anlamlı olarak azalmadığı gözlemlendi. Kortikosteroid kullananlarda 1. ay sonunda sadece CRP anlamlı olarak azalmamıştı. Ferritin, LDH, ALT kortikosteroid kullananlarda da kullanmayanlarda da kontrolde anlamlı olarak azalmıştı. Kortikosteroid kullananlarda D-dimer, AST kontrolde anlamlı düzeyde azalmıştı. Çalışmamızda bakılan parametreler Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 Rehberi'nde önerilen parametreler idi [106].

Çalışmamızın sınırlılıkları; çalışma grubunun az sayıda hastadan oluşması ve hastaların daha uzun dönemli izlem sonuçlarının incelenmemesidir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

COVID-19 pnömonisi geçiren 1. aydan sonra kontrolü yapılan hastaların %60'ında radyolojik patoloji sürerken, %35'in üstünde nefes darlığı şikayetleri sürmekteydi, öksürük ve halsizlik şikayetleri de %20 üstünde seyretmekteydi. İlk değerlendirmede kadın hastalarda genel olarak solunumsal ve konstitüsyonel şikayetlerin daha fazla olduğu gözlemlendi. Kontrolde erkek hastalarda nefes darlığı anlamlı olarak azalmamıştı. Radyolojik patolojinin de erkek hastalarda daha fazla görülmesi hastalığın erkeklerde daha ağır seyrettiğini bildiren literatürle uyumluydu. Grubumuzda en sık HT, diyabet ve kardiyak iskemi COVID dışı ek hastalıklar olarak eşlik etmekteydi. Bu gruptaki hastaların daha yaşlı olduğu, daha sık olarak yatarak izlendikleri gözlemlendi. Kortikosteroid tedavisi kullananlarda 1. ayda nefes darlığı ve kas ağrısı yakınmaları anlamlı olarak azalmamıştı. Bu da araştırmacılara kortikosteroid kullanımına sekonder olarak solunum kaslarını da içeren miyopati olasılığını akılda tutmak gerektiğini düşündürdü.

7.KAYNAKLAR

- [1] Animal Coronavirus Diseases: Parallels with COVID-19 in Humans Chao-Nan Lin,1,2,* Kuan Rong Chan,3 Eng Eong Ooi,3,4,5 Ming-Tang Chiou,1,2 Minh Hoang,6 Po-Ren Hsueh,7,8,[1] C.-N. Lin *et al.*, “Animal Coronavirus Diseases: Parallels with COVID-19 in Humans,” 2021, doi: 10.3390/v13081507.
- [2] A. E. Gorbalenya *et al.*, “related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 Coronaviridae,” *Nat. Microbiol.*, doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- [3] S. E. Park, “Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-COV-2; Coronavirus Disease-19),” *Korean Journal of Pediatrics*, vol. 63, no. 4. Korean Pediatric Society, pp. 119–124, 2020, doi: 10.3345/cep.2020.00493.
- [4] “Koronavirüs hastalığı (COVID-19).” <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed Feb. 15, 2022).
- [5] E. S. Goudouris, “Laboratory diagnosis of COVID-19,” *J. Pediatr. (Rio. J.)*, vol. 97, no. 1, pp. 7–12, 2021, doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.001.
- [6] W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock, H. C. Prescott, and W. Joost Wiersinga, “A Review,” *JAMA*, vol. 324, no. 8, pp. 782–793, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- [7] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [8] G. Li *et al.*, “Coronavirus infections and immune responses,” *J Med Virol*, p. 92, 2020, doi: 10.1002/jmv.25685.
- [9] H. E. Alıcılar and M. Çöl, *COVID-19’den Korunmada Etkili Yaklaşımlar*. 2020.
- [10] B. Shanmugaraj, A. Malla, and W. Phoolcharoen, “pathogens Emergence of Novel Coronavirus 2019-nCoV: Need for Rapid Vaccine and Biologics Developmentin (A,” doi: 10.3390/pathogens9020148.
- [11] D. X. Liu, J. Q. Liang, and T. S. Fung, “Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae),” *Encycl. Virol.*, no. January, pp. 428–440, 2021, doi: 10.1016/b978-0-12-809633-8.21501-x.
- [12] P. K. Samudrala *et al.*, “Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 883, no. May, p. 173375, 2020, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173375.
- [13] K. Buruk, “New Coronavirus: SARS-CoV-2 Yeni Koronavirus: SARS-CoV-2,” vol. 3, no. 1, pp. 1–4, 2020, doi: 10.33204/mucosa.706906.

- [14] P. Mahdavi Sharif, M. Nematizadeh, M. Saghadzadeh, A. Saghadzadeh, and N. Rezaei, “Computed tomography scan in COVID-19: a systematic review and meta-analysis,” *Polish J. Radiol.*, vol. 87, no. 1, pp. 1–23, 2022, doi: 10.5114/pjr.2022.112613.
- [15] G. Bilgiler, V. E. Tani, B. Danışma, and K. Çalışması, “COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).”
- [16] R. Lu *et al.*, “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding,” *Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [17] P. Zhou *et al.*, “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin,” *Nature*, vol. 579, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [18] “(No Title),” doi: 10.1126/science.1086616.
- [19] L. Morawska and D. K. Milton, “Morawska-2020-It Is Time to Address Airborne T,” 2020.
- [20] C. Kamps BS, Hoffmann, *COVID Reference*. 2021.
- [21] hao Zhang *et al.*, “Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process,” *Gut*, vol. 69, pp. 1010–1018, 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320953.
- [22] R. Wölfel *et al.*, “Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019,” *Nature*, vol. 581, p. 465, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [23] S. A. Lauer *et al.*, “The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 172, no. 9, pp. 577–582, 2020, doi: 10.7326/M20-0504.
- [24] S. Dhar Chowdhury, A. M. Oommen, and D. Chowdhury, “Epidemiology of COVID-19,” doi: 10.1055/s-0040-1712187.
- [25] C. Mangia, A. Russo, S. Civitelli, and E. A. L. Gianicolo, “[Sex/gender differences in COVID-19 lethality: what the data say, and do not say],” *Epidemiol. Prev.*, vol. 44, no. 5-6 Suppl 2, pp. 400–406, Sep. 2020, doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.145.
- [26] H. A. Raza, P. Sen, · Omaima, A. Bhatti, and L. Gupta, “Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19,” vol. 41, pp. 1375–1386, 2021, doi: 10.1007/s00296-021-04873-9.
- [27] Y.-R. Guo *et al.*, “The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status,” *Mil. Med. Res.*, vol. 7, p. 11, 2020, doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- [28] A. Medical Association, “Letters Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens,” 2020, doi: 10.1001/jama.2020.3786.
- [29] M. Chvatal-Medina, Y. Mendez-Cortina, P. J. Patiño, P. A. Velilla, and M. T.

- Rugeles, “Antibody Responses in COVID-19: A Review,” doi: 10.3389/fimmu.2021.633184.
- [30] J. Favresse *et al.*, “Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2,” *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 10, no. 1, pp. 1495–1498, 2021, doi: 10.1080/22221751.2021.1953403.
- [31] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, Apr. 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.
- [32] B. M. Henry, M. H. Santos De Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, and G. Lippi, “Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 58, no. 7, pp. 1021–1028, 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- [33] J. Davies, “Procalcitonin,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 68, no. 9, pp. 675–679, Sep. 2015, doi: 10.1136/JCLINPATH-2014-202807.
- [34] P. Lefeng Zhang, Xiaohong Zhang* Serum sTREM-1, “Serum sTREM-1, PCT, CRP, Lac as biomarkers for death risk within 28 days in patients with severe sepsis Lefeng Zhang and Xiaohong Zhang),” 2018, doi: 10.1515/biol-2018-0006.
- [35] A. Rodríguez *et al.*, “Relationship between acute kidney injury and serum procalcitonin (PCT) concentration in critically ill patients with influenza infection,” *Med. Intensiva*, vol. 42, no. 7, pp. 399–408, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.MEDIN.2017.12.004.
- [36] F. Liu *et al.*, “Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19,” *J. Clin. Virol.*, vol. 127, no. April, p. 104370, 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
- [37] R. Hu, C. Han, S. Pei, M. Yin, and X. Chen, “Procalcitonin levels in COVID-19 patients,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, no. 2, pp. 8–10, 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.
- [38] W. Chen, K. I. Zheng, S. Liu, Z. Yan, C. Xu, and Z. Qiao, “Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19,” *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, vol. 19, p. 18, 2020, doi: 10.1186/s12941-020-00362-2.
- [39] G. Zandman-Goddard and Y. Shoenfeld, “Ferritin in autoimmune diseases,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 6, no. 7, pp. 457–463, Aug. 2007, doi: 10.1016/J.AUTREV.2007.01.016.
- [40] W. Wang, M. A. Knovich, L. G. Coffman, F. M. Torti, and S. V Torti, “Serum Ferritin: Past, Present and Future,” 2010, doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
- [41] M. Sadeghi *et al.*, “D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Front. Public Heal.* / *www.frontiersin.org*, vol. 1, p. 432, 2019, doi: 10.3389/fpubh.2020.00432.
- [42] G. Zini, S. Bellesi, F. Ramundo, and | Giuseppe D’onofrio, “Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19,” 2020, doi: 10.1002/ajh.25824.

- [43] N. Chen *et al.*, “Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [44] O. Sonmez and M. Sonmez, “Porto Biomedical Journal Rostrum Role of platelets in immune system and inflammation,” *Porto Biomed. J.*, vol. 2, no. 6, pp. 311–314, 2017, doi: 10.1016/j.pbj.2017.05.005.
- [45] S. Bingwen Eugene Fan, Department of Haematology, Tan Tock Seng Hospital, “Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection,” 2020, doi: 10.1002/ajh.25774.
- [46] O.-19) infections: A. Meta-analysis *et al.*, “Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections_ A meta-analysis | Elsevier Enhanced Reader.” <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0009898120301248?token=19F34ED1C0C717235C3203FF88A4DE8B7E8ABED1F84E6128F2E29793665EAF9C106C2E59D7FD705B2F51C3D037A566AF&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220217152659> (accessed Feb. 17, 2022).
- [47] A. Shimabukuro-Vornhagen *et al.*, “Journal for ImmunoTherapy of Cancer,” doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- [48] S. Atal and Z. Fatima, “IL-6 Inhibitors in the Treatment of Serious COVID-19: A Promising Therapy?,” *Pharmaceut. Med.*, vol. 34, pp. 223–231, 123AD, doi: 10.1007/s40290-020-00342-z.
- [49] A. Uygun and Z. Polat, “Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar,” *Güncel Gastroenteroloji*, pp. 211–224, 2009.
- [50] L. Téllez, R. María, and M. Mateos, “Gastroenterología y Hepatología Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática,” *Gastroenterol Hepatol*, vol. 43, no. 8, pp. 472–480, 2020, doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.006.
- [51] Y. Fang *et al.*, “Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR,” *Radiology*, vol. 296, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200432.
- [52] H. Shi *et al.*, “Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 4, pp. 425–434, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- [53] E. Martínez Chamorro, A. Díez Tascón, L. Ibáñez Sanz, S. Ossaba Vélez, and S. Borruel Nacenta, “Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19,” *Radiologia*, vol. 63, pp. 56–73, 2021, doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001.
- [54] NHC, “Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 7),” 2020. Accessed: Feb. 17, 2022. [Online]. Available: http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm.
- [55] B. Danışma and K. Çalışması, “ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.”
- [56] L. Delang, R. Abdelnabi, and J. Neyts, “Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses,” *Antiviral Res.*, vol. 153, pp. 85–94, May 2018, doi: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2018.03.003.

- [57] Z. Kashour *et al.*, “Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis,” doi: 10.1093/jac/dkaa403.
- [58] E. de Wit *et al.*, “Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 117, no. 12, pp. 6771–6776, Mar. 2020, doi: 10.1073/pnas.1922083117.
- [59] S. Şimşek-Yavuz *et al.*, “COVID-19’UN ANTI-VİRAL TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Derneği Genel Sekreteri.”
- [60] L. Dong, S. Hu, and J. Gao, “Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19),” *Drug Discov. Ther.*, vol. 14, no. 1, pp. 58–60, Feb. 2020, doi: 10.5582/DDT.2020.01012.
- [61] Q. Wei *et al.*, “Improvement cues of lesion absorption using the adjuvant therapy of traditional Chinese medicine Qinbudan tablet for retreatment pulmonary tuberculosis with standard anti-tuberculosis regimen,” 2020, doi: 10.1186/s40249-021-00857-w.
- [62] B. Danışma and K. Çalışması, “ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ.”
- [63] M. C. Genovese *et al.*, “Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis,” *Arthritis Rheumatol.*, vol. 69, no. 9, pp. 1751–1761, 2017, doi: 10.1002/art.40176.
- [64] G. National and H. Pillars, “Safety and efficacy of convalescent plasma therapy in severely and critically ill patients with COVID-19: a systematic review with meta- analysis,” [Online]. Available: www.aging-us.com.
- [65] Y. Cheng *et al.*, “Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong,” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 24, pp. 44–46, 2005, doi: 10.1007/s10096-004-1271-9.
- [66] J. Villar *et al.*, “Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial,” *Lancet. Respir. Med.*, vol. 8, no. 3, pp. 267–276, Mar. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
- [67] D. Chaudhuri *et al.*, “SYSTEMATIC REVIEW Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis,” *Intensive Care Med*, vol. 47, pp. 521–537, 2021, doi: 10.1007/s00134-021-06394-2.
- [68] T. Hadid, Z. Kafri, and A. Al-Katib, “Coagulation and anticoagulation in COVID-19,” *Blood Rev.*, vol. 47, p. 100761, 2021, doi: 10.1016/j.blre.2020.100761.
- [69] unknown, “Vaccines and immunization: What is vaccination?,” *World Health Organization*, 2021. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination> (accessed Feb. 19, 2022).
- [70] T. Fiolet, Y. Kherabi, C. J. MacDonald, J. Ghosn, and N. Peiffer-Smadja, “Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and

- effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 28, no. 2, pp. 202–221, 2022, doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005.
- [71] “COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19,” *COVID-19 rapid Guidel. Manag. long-term Eff. COVID-19*, Dec. 2020, Accessed: Feb. 19, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>.
- [72] S. J. Yong and S. Liu, “Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies,” 2021, doi: 10.1002/rmv.2315.
- [73] C. Fernández-de-las-Peñas *et al.*, “Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 92, no. April, pp. 55–70, 2021, doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.009.
- [74] Z. Wu and J. M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [75] S. A. Jones and R. J. Cerfolio, “Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City,” no. 646, 2020.
- [76] W. B. Park *et al.*, “Brief Communication Correlation between Pneumonia Severity and Pulmonary Complications in Middle East Respiratory Syndrome,” *J Korean Med Sci*, vol. 33, no. 24, p. 169, 2018, doi: 10.3346/jkms.2018.33.e169.
- [77] M. Kamal, M. Abo Omirah, A. Hussein, and H. Saeed, “Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 75, no. 3, 2021, doi: 10.1111/ijcp.13746.
- [78] J. Ancochea, S. Lumbreras, and J. B. Soriano, “Evidence of gender differences in the diagnosis and management of coronavirus disease 2019 patients: An analysis of electronic health records using natural language processing and machine learning,” *J. Women’s Heal.*, vol. 30, no. 3, pp. 393–404, 2021, doi: 10.1089/jwh.2020.8721.
- [79] J. Carbajo-Lozoya *et al.*, “Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality,” *Focus Sev. Mortality. Front. Public Heal.*, vol. 8, p. 152, 2020, doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.
- [80] H. Ueyama *et al.*, “Gender Difference Is Associated With Severity of Coronavirus Disease 2019 Infection: An Insight From a Meta-Analysis,” *Crit. Care Explor.*, vol. 2, no. 6, p. e0148, 2020, doi: 10.1097/cce.0000000000000148.
- [81] M. Hoffmann *et al.*, “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*,

- vol. 181, no. 2, pp. 271-280.e8, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [82] C. Vickers *et al.*, “Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase,” *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 17, pp. 14838–14843, 2002, doi: 10.1074/jbc.M200581200.
- [83] S. Mukherjee and K. Pahan, “Is COVID-19 Gender-sensitive?,” doi: 10.1007/s11481-020-09974-z.
- [84] B. G. G. Pinto *et al.*, “The Journal of Infectious Diseases ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19,” doi: 10.1093/infdis/jiaa332.
- [85] X. Luciane, H. Gargaglioni, and D. A. Marques, “MINI-REVIEW,” *J Appl Physiol*, vol. 128, pp. 1533–1538, 2020, doi: 10.1152/jappphysiol.00335.2020.-In.
- [86] H. Cai, “Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, no. 4, p. e20, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
- [87] “What does androgenetic alopecia have to do with COVID-19? An insight into a potential new therapy Dear Editor,” 2020, doi: 10.1111/dth.13365.
- [88] C. G. Wambier *et al.*, “Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity,” 2020, doi: 10.1002/ddr.21688.
- [89] L. A. Walter and A. J. Mcgregor, “Sex-and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19,” *West J Emerg Med*, vol. 21, no. 3, pp. 507–509, 2020, doi: 10.5811/westjem.2020.4.47536.
- [90] F. C. Pampel, “Global patterns and determinants of sex differences in smoking,” *Int. J. Comp. Sociol.*, vol. 47, no. 6, pp. 466–487, 2006, doi: 10.1177/0020715206070267.
- [91] C. del conocimiento Epidemiológico, “STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cross-sectional studies,” *Univ. los Andes*, no. 1, pp. 1–2, 2020, [Online]. Available: <http://www.epidem.com/>.
- [92] M. M. Ahmed, A. M. Sayed, D. El Abd, S. Fares, M. S. M. Said, and E. Elsayed Sedik Ebrahim, “Gender Difference in Perceived Symptoms and Laboratory Investigations in Suspected and Confirmed COVID-19 Cases: A Retrospective Study,” *J. Prim. Care Community Heal.*, vol. 12, 2021, doi: 10.1177/21501327211039718.
- [93] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.
- [94] Z. Tao *et al.*, “Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study,” *J Med Virol*, vol. 93, pp. 1478–1488, 2021, doi: 10.1002/jmv.26444.
- [95] L. Tan *et al.*, “Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study,” *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 5, no. 1. 2020, doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.

- [96] F. Zheng, W. Tang, H. Li, Y. X. Huang, Y. L. Xie, and Z. G. Zhou, "Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 24, no. 6, pp. 3404–3410, 2020, doi: 10.26355/eurrev_202003_20711.
- [97] C. Zhang *et al.*, "Development of a predictive model for mortality in hospitalized patients with COVID Development of a Predictive Model for Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19," p. 19, doi: 10.1017/dmp.2021.8.
- [98] S. Shah *et al.*, "Elevated d -dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis," *Cardiol. Rev.*, vol. 28, no. 6, pp. 295–302, 2020, doi: 10.1097/CRD.0000000000000330.
- [99] M. Ozen *et al.*, "D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 40, pp. 55–59, 2021, doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.023.
- [100] C. Zhou ABC, Y. B. Chen, Y. A. Ji, X. He AFG, D. Xue Corresponding Authors, and D. Xue, "Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19," 2020, doi: 10.12659/MSM.926178.
- [101] F. Deng *et al.*, "Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19," *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 156, no. 7, pp. 324–331, 2021, doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.030.
- [102] M. Fathi *et al.*, "The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study," 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0246190.
- [103] O. Abani *et al.*, "Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial," *Lancet*, vol. 397, no. 10285, pp. 1637–1645, 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- [104] M. Thakur, A. K. Datusalia, and A. Kumar, "Use of steroids in COVID-19 patients: A meta-analysis," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 914, no. July 2021, p. 174579, 2021, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174579.
- [105] J. Van Paassen, J. S. Vos, E. M. Hoekstra, K. M. I. Neumann, P. C. Boot, and S. M. Arbous, "Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes," 2020, doi: 10.1186/s13054-020-03400-9.
- [106] B. Dan, "Erişkin hasta tedavisi," 2022.

