



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 TANILI CİDDİ/KRİTİK HASTALARDA
KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNE CEVABI
DEĞERLENDİRMEDE KULLANILACAK PARAMETRELERİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ahmet Akcan

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Münire Çakır

ISPARTA-2022

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında ilgisini, emeğini ve desteğini esirgemeyen birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli tez danışmanım Prof. Dr. Münire Çakır hocama,

Bilgi ve tecrübelerini her fırsatta bizimle paylaşan, iyi bir hekim olmak adına hep yol gösteren, her türlü sıkıntıda hem hoca olarak hem abi olarak yanımda olan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Önder Öztürk'e,

Uzmanlık eğitimime olan katkı ve desteklerinden dolayı sayıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Akkaya'ya,

Aynı klinikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her türlü fedakarlıkta bulunarak beni bugünlere getiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme ve babama,

Varlığıyla ve sevgisiyle bana güç veren, hayatımdaki en büyük şansım canım eşime,

Sonsuz teşekkürü bir borç bilirim...



KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CK	: Kreatinin Kinaz
CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRP	: C-Reaktif Protein
DIC	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
GISAID	: Küresel İnfluenza Verilerini Paylaşma Girişimi
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IG	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAS	: Makrofaj Aktivasyonu Sendromu
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu
MV	: Mekanik Ventilasyon
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PAAG	: Posteroanterior Akciğer Grafisi
PCT	: Prokalsitonin
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
RNA	: Ribonükleik Asid
RT-PCR	: Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	: Ağır Akut Solunum Sendromu
SII	: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
SS	: Standart Sapma
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım-Epidemiyoloji	4
2.2. Etken	5
2.3. Bulaş	7
2.4. Patogenez	8
2.5. COVID-19 Hastalığının Klinik Bulguları	9
2.6. COVID-19'a Bağlı Komplikasyonlar	11
2.7. Risk Faktörleri	14
2.8. Tanı	15
2.9. COVID-19'da Görüntüleme.....	16
2.10. COVID-19 Hastalığının Laboratuvar Bulguları	18
2.10.1. Lenfopeni	18
2.10.2. Trombositopeni	19
2.10.3. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO)	20
2.10.4. CRP	21
2.10.5. Prokalsitonin	21
2.10.6. D-Dimer	22
2.10.7. Ferritin	22
2.10.8. LDH.....	23
2.10.9. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)	23
2.10.10. Diğer Çalışmalar	23
2.11. Tedaviler	24
2.11.1. Kortikosteroid Dışı Tedaviler	24
2.11.1.1.Hidroksiklorokin / Klorokin	24
2.11.1.2. Azitromisin	24

2.11.1.3. Favipiravir	25
2.11.1.4. Lopinavir/ritonavir	25
2.11.1.5. Remdesivir	26
2.11.1.6. Ivermectin	26
2.11.1.7. Baricitinib	26
2.11.1.8. Molnupiravir	26
2.11.1.9. İnterferonlar	28
2.11.1.10. Konvalesan Plazma Uygulaması	29
2.11.1.11. Anti-sitokin İlaçlar	29
2.11.1.11.1. Tosilizumab (IL-6 Reseptör Antagonisti)	29
2.11.1.11.2. Anakinra (IL-1 Reseptör Antagonisti)	31
2.11.1.12. Kolşisin	32
2.11.1.13. Anti-Trombotik Tedavi	32
2.11.2. COVID-19’da Kortikosteroid Tedavisi	33
3. MATERYAL-METOD	37
3.1. Etik Kurul Onayı ve İzinler	37
3.2. Araştırma Tipi ve Yeri	37
3.3. Verilerin Toplanması	37
3.3.1. Hasta Seçimi	37
3.3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	37
3.3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	38
3.4. Araştırma Verileri	38
3.5. Verilerin Analizi	39
3.6. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	42
4.1. Sosyodemografik Veriler	42
4.1.1. Cinsiyet ve Yaş	42
4.2. Komorbiditeler ve Sigara Öyküsü	43
4.3. Görüntüleme Parametreleri	46
4.4. Yatış Yeri	47
4.5. Tedaviler	48
4.5.1. Kortikosteroid Tedavisi	48
4.5.2. Antibiyotik Tedavisi	50
4.5.3. Diğer Tedaviler	50

4.6. Laboratuvar Parametreleri.....	51
4.6.1. Biyokimyasal Parametreler.....	52
4.6.2. Hücresel Parametreler.....	55
4.7. Kortikosteroid Tedavisine Yanıtı Değerlendirme.....	57
4.8. Prokalsitonin Negatif Olan Hastaların Analizi	65
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ	83
ÖZET	85
SUMMARY	86
KAYNAKLAR	87





TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19'a Bağlı Ağır Hastalık Gelişimi İçin Risk Faktörleri	15
Tablo 2. COVID-19'da Ağır Hastalık Gelişimi ile İlgili Laboratuvar Parametreleri	18
Tablo 3. Hasta Grubunda Yaş ve Cinsiyetin Prognozla İlişkisi.	43
Tablo 4. Prognoz Sigara İlişkisi.	44
Tablo 5. Tüm Grupta, İyi ve Kötü Prognoz Gruplarında Eşlik Eden Komorbiditelerin Oranı.....	44
Tablo 6. Eşlik Eden Hastalıkların Kötü Prognoz ile İlişkisi.	45
Tablo 7. Eşlik Eden Hastalık Varlığı ile Prognoz İlişkisi.	45
Tablo 8. Toraks BT'deki Bulguların Yaygınlığı ile Prognoz İlişkisi.....	46
Tablo 9. Toraks BT'deki Lezyonların Türü ile Prognoz İlişkisi.	47
Tablo 10. Yatış Yeri ile Prognoz İlişkisi.....	48
Tablo 11. Kortikosteroid Başlangıç Dozu ile Prognoz İlişkisi.....	48
Tablo 12. Hastalara Uygulanan Steroid Molekülünün Türü ile Takip Günlerindeki Prognoz İlişkisi.	49
Tablo 13. Antibiyotik Kullanımı ile Prognoz İlişkisi.....	50
Tablo 14. Kortikosteroid Dışı Tedaviler ile Prognoz İlişkisi	51
Tablo 15. Anti-Sitokin Tedavinin; Kortikosteroid Tedavisine Göre Zamanı ve Prognoz Gruplarına Dağılımı.....	51
Tablo 16. Kötü Prognoz Grubunda Olan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Kortikosteroid Tedavi Günlerine Göre Ortalama Değerleri.	52
Tablo 17. İyi Prognoz Grubunda Olan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Kortikosteroid Tedavi Günlerine Göre Ortalama Değerleri.	52
Tablo 18. Herhangi Bir Günde Saptanan Prokalsitonin Pozitifliğinin Prognoz ile İlişkisi.....	53
Tablo 19. Kortikosteroid Tedavisi Süresince Ölçülen Biyokimyasal Parametre Ortalama Değerlerinin Anlamlı Farklı Bulunduğu İlk Günün Prognoz ile İlişkisi....	54
Tablo 20. Kötü Prognoz Grubunda Olan Hastaların Hücresel Parametrelerinin Kortikosteroid Tedavi Günlerine Göre Ortalama Değerleri.	55

Tablo 21. İyi Prognoz Grubunda Olan Hastaların Hücresel Parametrelerinin Kortikosteroid Tedavi Günlerine Göre Ortalama Değerleri.	56
Tablo 22. Kortikosteroid Tedavisi Süresince Ölçülen Hücresel Parametrelerin Prognozla İlişkisi.....	57
Tablo 23. CRP Değeri Değişimlerinin ROC Analizi.	58
Tablo 24. CRP Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.	59
Tablo 25. Prokalsitonin Değeri Değişimlerinin ROC Analizi.	59
Tablo 26. Prokalsitonin Değeri Değişiminin Anlamlı Olan Günlerinin Lojistik Regresyonu.....	59
Tablo 27. LDH Değeri Değişimleri ROC Analizi.....	60
Tablo 28. LDH Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.	60
Tablo 29. D-Dimer Değeri Değişimleri ROC Analizi.....	61
Tablo 30. Ferritin Değeri Değişimleri ROC Analizi.	61
Tablo 31. Ferritin Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu....	61
Tablo 32. Nötrofil Değeri Değişimleri ROC Analizi.	62
Tablo 33. Nötrofil Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu...	62
Tablo 34. Lenfosit Değeri Değişimleri ROC Analizi.....	62
Tablo 35. Lenfosit Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu. .	63
Tablo 36. NLO Değişimleri ROC Analizi.....	63
Tablo 37. NLO Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.	63
Tablo 38. SII Değeri Değişimleri ROC Analizi.	64
Tablo 39. SII Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.....	64
Tablo 40. Kortikosteroid Tedavisine Yanıtsızlığı Değerlendirmede Kullanılabilecek Parametreler ve Değerlendirileceği Günler İçin Eşik Değerleri.	64
Tablo 41. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların CRP 5. Gün ve CRP 7. Gün Değeri Farkının ROC Analizi.	65
Tablo 42. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların CRP 5. Gün ve CRP 7. Gün Değeri Farkının Lojistik Regresyon Analizi	66
Tablo 44. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların Prokalsitonin 5. Gün ve Prokalsitonin 7. Gün Değeri Farkının Lojistik Regresyon Analizi.....	66
Tablo 45. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların Nötrofil 5. Gün ve Nötrofil 7. Gün Değeri Farkının ROC Analizi.	67

Tablo 46. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların LDH 3. Gün ve LDH 5. Gün Değeri Farkının ROC Analizi.	67
Tablo 47. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların LDH 3. Gün ve LDH 5. Gün Değeri Farkının Lojistik Regresyon Analizi.	67



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koronavirüs virion yapısı.....	5
Şekil 2. SARS-CoV-2 bağlanma, hücreye giriş ve replikasyon döngüsü.....	6
Şekil 3. ACE-2 Reseptörü ile SARS-CoV-2 Etkileşimi ve hücresel proteaz TMPRSS2 kullanımı	7



1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinden etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. Etken, 7 Ocak 2020 tarihinde insanlarda daha önce tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. DSÖ, COVID-19 salgını 30 Ocak 2020'de "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020'de salgın, pandemi olarak tanımlamıştır. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 de görülmüştür (1).

2019 yılı aralık ayında ilk olgunun tanımlanmasından bu yana, dünyada 6 milyondan fazla insanın ölümüne yol açan COVID-19 pandemisi, SARS-CoV-2 virüsünün yeni varyantlarının da ortaya çıkmasıyla halen tüm dünyada ve ülkemizde ölümlere neden olmaktadır (1, 2).

Hastalık esas olarak damlacık inhalasyonu yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerden öksürme, hapşıırma yoluyla ortaya saçılan damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürerek temas etmesi ile de bulaşabilmektedir (1).

Enfeksiyonun yaygın belirtileri; üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları, ateş, öksürük ve dispne'dir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir (1).

COVID-19'a bağlı ölümün başlıca nedenleri akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve/veya septik şok'tur. Hastalığın etkinliği kanıtlanmış bir tedavisi henüz mevcut değildir. Etkili olması muhtemel tedavilerin değerlendirildiği iki mega çalışmada (RECOVERY ve SOLIDARITY çalışmaları), hastaneye yatan COVID-19 hastalarında, lopinavir-ritonavir, remdesivir, hidroksiklorokin ve interferon-beta'nın mortalite üzerine etkili olmadığı ortaya konulmuştur (3, 4). COVID-19'a bağlı oluşan hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasının kontrolünde kortikosteroidlerin etkili olabileceği düşünülmüş ve klinik çalışmalar bu grup ilaçların mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili olduklarını göstermiştir (5-7). Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü ve T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi kılavuzlarında kortikosteroidler yer almaktadır (8, 9). Ancak bu tedaviye rağmen, sitokin fırtınası kontrol edilemeyen ve solunum yetmezliği derinleşen hastalara anti-IL1 ve anti-IL6 tedavileri gerekebilmektedir (8, 10).

Literatürde, COVID-19'da kötü prognozla ilişkili birçok parametre tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları hastaların radyolojik bulguları ile ilgili olup, bazıları da kanda ölçülen CRP düzeyi, prokalsitonin düzeyi, D-Dimer düzeyi, ferritin düzeyi, LDH düzeyi, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO (nötrofil/lenfosit oranı) ve SII (Sistemik immün-inflamasyon indeksi) gibi parametrelerdir (11-20). Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda günler içinde sayılan bu laboratuvar parametrelerinde değişiklikler olması ve hastalığa bağlı prognozun da bu değişikliklerle paralellik göstermesi muhtemeldir. COVID-19'da kullanılacak kortikosteroid tedavisinin süresi, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, diğer ilaçlarla birlikte kullanımı veya tedavide kullanılan diğer ilaçların (antisitokin tedaviler) ne zaman başlanacağı konularında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışma, özellikle kortikosteroid tedavisine cevabı olmayan hastalarda, tedaviye cevapsızlığın erken

tespitinde kullanılabilir kan parametrelerinin belirlenmesi kapsamında planlanmıştır. Çalışmadaki amacımız, COVID-19 tanılı ciddi/kritik hastalarda başlanan kortikosteroid tedavisine cevabı olan ve cevabı olmayan hastaların kısa süre içinde belirlenmesine yardımcı olabilecek bir belirtecin saptanmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım-Epidemiyoloji

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ilk olarak 2019 yılı sonlarında Çin'in Hubaei eyaleti Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni olguları olarak görülmüş, 2020 yılının ilk aylarında doğu Asya ve Avrupa'ya yayılmıştır (21).

Virüsün genom dizisi saptanarak 12 Ocak 2020'de Küresel İnfluenza Verilerini Paylaşma Girişimi (Global Initiative on Sharing All Influenza Data-GISAID) tarafından hazırlanan viral sekans veri tabanında paylaşılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "2019 yeni koronavirüs" (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır (22). DSÖ tarafından 11 Şubat 2020'de hastalık COVID-19 olarak adlandırılmış ve aynı tarihte hastalık etkeni Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (23, 24). 11 Mart 2020 tarihinde ise, DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (25).

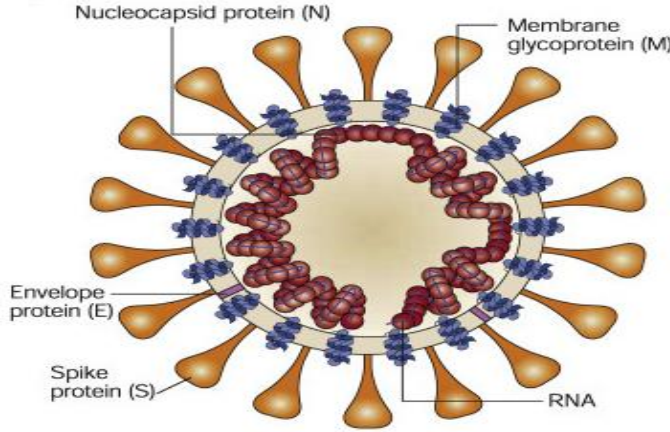
Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020'de açıklanmıştır. Ülkemizde COVID-19 nedenli ilk ölüm ise 15 Mart 2020 tarihinde meydana gelmiştir (26).

COVID-19 pozitif bireylerden, öksürme, hapsirme veya konuşma sırasında damlacık yoluyla salınan virüs, mukoza zarlarıyla doğrudan temasla başka bir kişiye bulaşabilmekte ya da kişinin virüsün bulunduğu enfekte yüzeylere dokunması sonrası ellerini ağız, burun veya göz mukozasına temas ettirmesi sonucu da kişiyi enfekte edebilmektedir (27). Yapılan bir çalışmada bulaştırıcılık katsayısı (R_0) 2,2 olarak tahmin edilmiştir, bu da ortalama olarak her hastanın 2,2 kişiye enfeksiyon yaydığı anlamına gelmektedir (28).

Küresel olarak, 23 Temmuz 2022 itibarıyla, DSÖ'ye bildirilen 6.373.739 ölüm dahil 565.207.160 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur (29). Türkiye'de, 3 Ocak 2020-23 Temmuz 2022 arasında, DSÖ'ye bildirilen 99.184 ölümle birlikte 15.524.071 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur (29).

2.2. Etken

Koronavirüsler 120 nm çapında, zarflı, helikal simetrik, sferik yapıda bir nükleokapsite sahip pozitif polariteli, nonsegmenter RNA virüsleridir. Yüzeylerinden çıkan 21-22 adet spike proteini mevcuttur. Virüsün taca benzetilmesi nedeniyle virüse Latince taç anlamına gelen ‘corona’ adı verilmiştir (30).

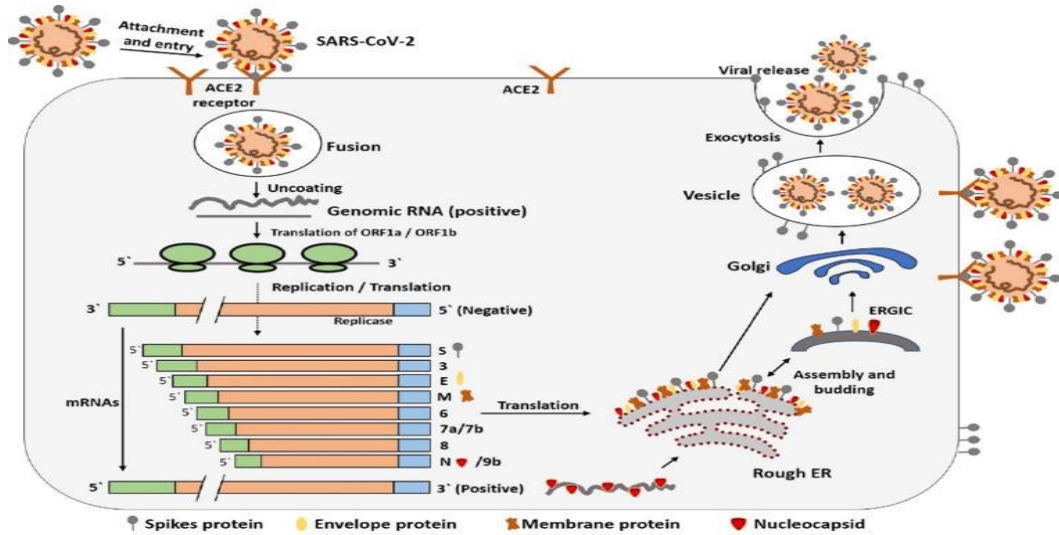


Şekil 1. Koronavirüs virion yapısı (31)

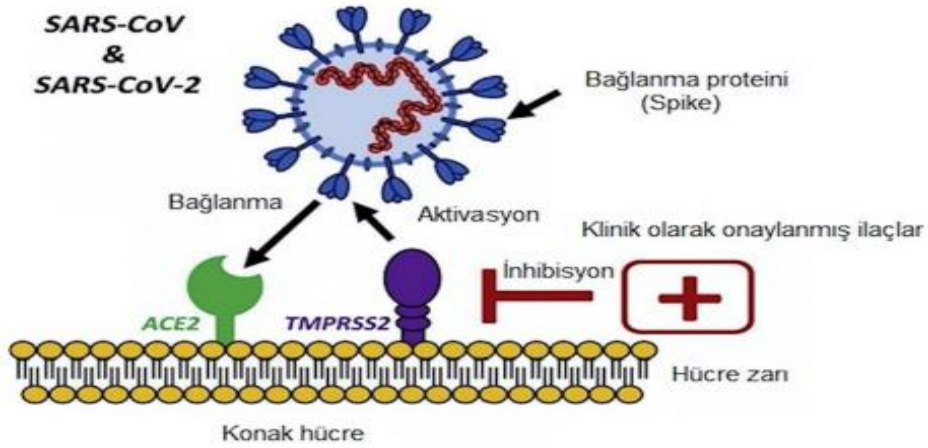
2019 yılında SARS-CoV-2'nin tespit edilmesiyle birlikte insanlarda enfeksiyon oluşturan yedinci koronavirüs suşu tanımlanmıştır. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1 koronavirüsleri nadiren ciddi hastalık sebebi olmakla birlikte çoğunlukla hafif üst solunum yolu hastalığına yol açmaktadır. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 ise alt solunum yolu enfeksiyonu yapabilmekte ve ciddi hastalık tablosuna ilerleyebilmektedir. Hayvan koronavirüslerinin yarasaları, kuşları, fareleri ve diğer birçok vahşi hayvanı etkilediği bilinmektedir. Koronavirüsler; hayvanlardan insanlara bulaşabilen, yeni koronavirüslerin oluşumuna imkan veren, hızlı mutasyon ve rekombinasyon yeteneğine sahiptir. Mevcut sekans veritabanları temelinde, tüm insan koronavirüslerinin hayvan kökenleri vardır. SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E kökeninin yarasalar olduğu kabul edilmektedir. HKU1 ve HCoV-OC43'ün ise kemiricilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Evcil hayvanlar da virüsle enfekte olabilir ve doğal, vahşi hayvan konakçılarından insanlara virüs bulaşmasını sağlayan ara konakçı olarak rol oynayabilmektedir (30, 32, 33).

Sars-CoV-2 virüsünün yaşam döngüsü temelde dört adımdan oluşmaktadır (Şekil 2). SARS-CoV-2 dış yüzeydeki spike (S) protein aracılığı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) ye bağlanır ve SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine izin verir. SARS-CoV-2'nin hücreye girişini tamamlamak için, TMPRSS2 (transmembranaz serin) proteazı kullanımı Şekil 3'te görülmektedir (34). S proteini, reseptöre bağlandıktan sonra virüsün hücreye füzyonunu ve kılıfını çıkarmasını kolaylaştırmak için yapısını değiştirir ve SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır. Polimeraz zincir reaksiyonu ile transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına atılır (35).

SARS-CoV-2'nin S proteini Van der Waals bağlarını korumayı sağlayan, 3 boyutlu reseptör bağlayıcı kısım (Receptör Binding domain RBD) içermektedir (36). SARS-CoV-2'nin RBD bölgesindeki 394 glutamin insan ACE2 reseptörü üzerindeki alfa-heliks 1'deki lizin 31 tarafından tanınır (37). Daha sonra benzer mekanizmalar ile konakçı hücreye girer, SARS-CoV-2 RBD-ACE-2 etkileşimi, SARS-CoV-ACE-2 etkileşiminden 10 kat daha güçlüdür. Bu durumun SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV'dan daha yüksek hızda bulaşma hızına sahip olmasında etkili olduğu düşünülmektedir (38, 39).



Şekil 2. SARS-CoV-2 bağlanma, hücreye giriş ve replikasyon döngüsü (35).



Şekil 3. ACE-2 reseptörü ile SARS-CoV-2 etkileşimi ve hücresel proteaz TMPRSS2 kullanımı (40).

2.3. Bulaş

COVID-19, enfekte kişilerin dış ortama saçtığı damlacıklar yoluyla bulaşmaktadır. Bu damlacıkların hem solunum yolu aracılığıyla alınmasıyla hem de yüzeyde kalan damlacıkların mukoza ile temas etmesiyle enfeksiyon bulaştığı bilinmektedir (41). Kan ve dışkıda virüs tespit edilen çalışmalar olmasına rağmen DSÖ'ye göre fekal-oral bulaş olduğuna dair kanıtlar yeterli değildir (42). Transplasental geçiş ise gösterilmemiştir (43).

SARS-CoV-2 zarflı bir RNA virüsüdür. Zarflı bir virüs olması nedeniyle, yüksek sterilizasyon önlemlerine gerek olmadan sabun, alkol, çamaşır suyu, deterjan ve yüksek ısı ile virüs yapısı bozulup inaktif hale gelebilmektedir. Virüs aynı zamanda güneş ışınlarındaki ultraviyole ışınlarla da duyarlıdır (44).

Virüsün bulaşmasındaki önemli etkenlerden biri de virüs yükü olup, virüs yükü fazla hastaların daha yüksek bulaştırıcılığa sahip olduğu bilinmektedir. Ancak asemptomatik bireylerin virüs yükünün düşük olduğu öngörülmesine karşılık bulaştırıcılık oranları tam olarak bilinmemektedir (45).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bulaş; maruziyet süresi, kişisel korunma önlemlerinin kullanımı ve kişisel faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Yakın temasta, uzun süreli temasta ve kapalı mekanlarda bulaş riski artmaktadır (46).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında inkübasyon süresi ortalama 5,84 (%99 Güven Aralığı 4,8-6,8) gün olarak saptanmıştır. Ortanca inkübasyon süresi ise 4,8 gündür. Genel olarak inkübasyon süresi 2-14 gün arası kabul edilmektedir (47). Bulaştırmıcılığın ise semptomların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başladığı, hastalık süresince devam ettiği, çoğu hastada semptomların kaybolmasıyla da sona erdiği düşünülmektedir (48).

2.4. Patogenez

SARS-CoV-2'nin S proteini insan hücrelerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanmaktadır. Bu yüksek afiniteli bağlantının insandan insana bulaşta rolü olduğu gösterilmiştir (36). ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonu en çok, akciğerler, kalp, ileum, böbrek ve mesanede olmaktadır. Akciğerlerde çoğunlukla tip 2 alveoler epitelyal hücrelerde eksprese edilir (49).

Reseptör bağlanmasından sonra iki mekanizma ile konakçı hücelere girebilirler: doğrudan füzyon ve reseptör aracılı endositoz (50). Konak hücrede bulunan tip 2 transmembranaz serinproteaz (TMPRSS2) viral S proteinini aktive eder ve ACE-2'yi ikiye ayırarak konak hücre membranına viral bağlanmayı kolaylaştırır (34). SARS-CoV-2 hücreye girdikten sonra RNA bağımlı RNA polimerazı (RdRp) kullanarak genomunu kopyalar ve konakçı hücrenin translasyon mekanizmasını ele geçirerek virion için gerekli proteinleri üretir (51).

Viral hücre girişi ve SARS-CoV-2 replikasyonunu takiben, endotel ve epitel hücrelerinde yoğun hasar meydana gelebilir ve bu da hücre geçirgenliğinde artışa yol açarak alveoler ve intersitisyel ödeme neden olabilir (52). Bu erken eksüdatif fazda; sürfaktan inaktivasyonu, fibrin birikimi, hyalin membran oluşumu, yaygın inflamasyon, nekroz dahil olmak üzere hücresel hemostazın bozulması, yaygın alveoler hasar ile sonuçlanır (52-54). Yaygın alveoler hasar; atelektaziye, konsolidasyona, bozulmuş pulmoner kan akışına, pulmoner vasküler obstrüksiyona, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna ve hipoksemiye neden olabilir (55). Bu eksüdasyon, proliferasyon ve vaskülopatiyeye ek olarak transforming growth faktör beta (TGF- β) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) kaynaklı akciğer fibrozisi gelişebilir (56, 57).

Patogeneizde inflamatuvar sitokinler [interlökinler (IL-1, IL-6, IL8, IL-12), tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ)] ve kemokinleri içeren bir sitokin fırtınası yer alır (58). Sitokin üretimine, toll benzeri reseptör (TLR) etkileşimi (TLR3,7/8) ve dolaylı olarak hasarlı hücrelerden salınan moleküller aracılık eder. COVID-19 patogenezinde; Tip 1 interferon (IFN) sinyalinin aracılık ettiği kemoatraktan yollar ve oluşan antiviral yanıt çok önemli görünmektedir (59). Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen COVID-19 hastalarında IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, IFN γ ile indüklenebilir protein (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP1A) ve TNF- α plazma düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (60). SARS-CoV-2, T lenfosit hücrelerini enfekte edip öldürdüğünde, hastalarda lenfopeni meydana gelebilir ve viral inflamatuvar yanıt sonucunda lenfosit apoptozu ortaya çıkmasıyla da bu lenfopeni derinleşebilir (61).

Şiddetli COVID-19, pıhtılaşmanın aktivasyonuna ve pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına neden olabilir. Enfekte akciğer dokuları ve pulmoner endotel hücreleri mikrotrombüs oluşumuna neden olabilir; derin ven trombozu, pulmoner emboli ve trombotik arteriyel komplikasyonlara yol açabilir (62, 63). Enfeksiyona karşı oluşan konakçı tepkisinin, yaşamı tehdit eden viral sepsis gelişimine ve çoklu organ yetmezliğine katkıda bulunduğu görülmüştür (63).

2.5. COVID-19 Hastalığının Klinik Bulguları

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik bulguları; asemptomatik enfeksiyondan, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu, solunum yetmezliğine neden olan ciddi viral pnömoni, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme kadar giden geniş bir spektrum içerir (64).

Enfeksiyonun yaygın belirtileri üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Hastalarda baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir (1).

Klinik tablolar řu şekilde özetlenebilir;

1. Hafif seyirli: Ateş, boğaz ağrısı, öksürük, myalji gibi semptomların olduğu, akciğer tutulumunun olmadığı tablo.

2. Hafif/orta pnömoni: Öksürük ve nefes darlığının eşlik ettiği ancak ciddi pnömoni bulgularının bulunmadığı durumlardır. Akciğer tutulumu $< \%50$ ve oda havasında oksijen satürasyonu $> \%90$ olan olgular.

3. Ciddi pnömoni: Ateş, solunum sıkıntısı, taşıpne (solunum sayısı $> 30/ dk$) ve hipoksi ($SpO_2 < \%90$) olan olgular. Ciddi olgularda ateş hafif olabilir veya hiç saptanmayabilir. Tanı klinik olarak konulur, radyoloji komplikasyonları dışlamada kullanılır (65).

Ciddi pnömoni 2 tabloda incelenebilir:

1. Akciğer tutulumunun toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) $> \%50$, takipte oksijen satürasyonunun $< \%90$ 'a düştüğü ve oksijen desteği ile düzelme görüldüğü tablo.

2. Akciğer tutulumunun hızlı ilerlediği PaO_2 'nin < 70 mmHg olup, entübasyon gereken, sepsis, şok, çoklu organ yetmezliği ya da ARDS tanımlarından birisinin görüldüğü tablolar (65).

ARDS; akut solunum sıkıntısı sendromu olarak tanımlanır. ARDS tanısında klinik ve ventilasyon kriterleri önem taşır. Tanısı için; son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı, radyolojik olarak plevral efüzyon, kollaps ile açıklanamayan bilateral multilober buzlu cam dansiteleri, kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamayan solunum yetmezliği (transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonunun olmadığının gösterilmesi) gereklidir (8).

COVID-19'un başlangıç döneminde en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve yorgunluktur. Göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı yaygın pulmoner tutulumlarda ortaya çıkmaktadır (27).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada 373.883 kesin tanılı ve semptom verilerine ulaşılan hastalar analizinde en sık semptomların öksürük ($\%50,3$), ateş ($\%43,1$) ve miyalji ($\%36,1$) olduğu saptanmıştır. Bu hastaların $\%69,7$ 'sinde ateş,

öksürük veya nefes darlığı saptanmıştır (66). Hastanede yatarak takip edilen hastalarda yapılan çalışmalara göre en sık görülen belirtiler ateş ($\geq 37,8-38$ °C) (%98,6), yorgunluk (%69,6), nonprodüktif öksürük (%59,4), miyalji (%34,8) ve dispne (%31,2) olarak saptanmıştır. Daha az görülen semptomlar ise baş ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusmaydı (67).

Kas-iskelet sistemi ve kulak burun boğaz belirtileri pulmoner belirtilerden sonra en yaygın görülenlerdir. Baş ağrısı (özellikle temporopariyetal veya periorbital gerilim tipi), boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapsirik, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı görülebilen belirtilerdendir (68, 69).

Gastrointestinal sistem bulguları; en sık görülen semptomlar ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık ve tat kaybıdır (70).

Nöromusküler sistem bulguları; miyalji, tat ve koku bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, ensefalopati, bilişsel işlev bozukluğu, ataksi, anormal yürüyüş, akut serebrovasküler olay, iskemik inme, intraserebral kanama ve serebral venöz sinüs trombozudur (71).

Kardiyovasküler sistem bulguları, miyokardiyal hasar, aritmi, akut koroner sendrom, tromboembolizm, kalp yetmezliği ve ani kalp durmasıdır (72).

Dermatolojik bulgular; akral lezyonlar, veziküler döküntüler, ürtikeryal döküntüler, makülopapüler döküntüler, livingoid ve nekrotik lezyonlardır. Dermatolojik bulgular, inflamatuvar süreçlere, vasküler ve sistemik komplikasyonlara ya da tedaviye bağlı olarak görülebilir (73).

2.6. COVID-19'a Bağlı Komplikasyonlar

COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda en sık görülen komplikasyonlar arasında pnömoni (%75), ARDS (%15), akut karaciğer hasarı (%19) ve akut böbrek yetmezliği (%9) yer almaktadır. Troponin yüksekliği, akut kalp yetmezliği, aritmiler ve miyokardit dahil olmak üzere kardiyak komplikasyonlar giderek daha fazla görülmektedir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarının %10-25'i venöz ve arteriyel tromboembolik olaylarla sonuçlanan protrombotik koagülopati

yaşamaktadır. Nörolojik belirtiler arasında mental durum bozukluğu ve serebrovasküler olay (SVO) bulunmaktadır (74).

Şiddetli COVID-19'da hafif pnömoniden ARDS'ye kadar değişen düzeylerde hipoksemik solunum yetmezliği gelişmekte, solunum yetmezliğinin patofizyolojisinde; direkt viral hasar, hipoksi ve immün hücrelerin etkisiyle oluşan endotelial disfonksiyonun sonucunda meydana gelen pulmoner kapiller sızıntı rol oynamaktadır (75).

COVID-19 pnömonisi tanısı ile hastaneye yatan hastalarda yaklaşık %20 oranında ARDS gelişmektedir (67). COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastaların %12-24'ünde invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı olmakta, mekanik ventilatördeki hastalarda mortalite oranı %65-88 olarak bildirilmektedir (64, 76, 77).

COVID-19 ARDS'si akciğerlerde diffüz alveoler hasar ile seyreden tipik patolojik değişikliklerle karakterizedir. Uzun dönem izlemde BT görüntülerinde fibrozis ile karakterize bulgular görülebilmektedir. COVID-19 ilişkili ARDS diğer nedenlerle gelişen ARDS'lerden daha kötü prognoza sahiptir. Tipik ARDS mortalitesi %35-40 arasında iken, COVID-19 ARDS'si ile ilişkili mortalite %65-94 arasında değişmektedir (78).

COVID-19 enfeksiyonunun hiperkoagülabilitateye yol açtığı düşünülmektedir. COVID-19 hastalığındaki hiperkoagülasyon; direkt endotelial invazyon aracılığıyla oluşan endotelial hasarla, immobilizasyonun oluşturduğu stazla ve ciddi seyirli enfeksiyonda protrombotik faktörlerin artışı ile açıklanabilmektedir. Şiddetli bir enfeksiyonda ciddi hemostaz düzensizliği görülmektedir ve bu durum akut dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) olarak bilinen azalmış trombosit sayısı, uzamış protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin süresi şeklindeki tabloya sebep olabilmektedir (79).

İmmobilizasyon, sistemik inflamatuvar yanıt, koagülasyon aktivasyonu ve fibrinolizde baskılanma gibi durumlar nedeniyle COVID-19 hastalığı seyrinde yaklaşık %15 oranında PTE (pulmoner tromboemboli) görülebilmektedir (80). COVID-19 hastalarındaki pulmoner embolide mortalite oranı %45 olup diğer

vakalarda görülen pulmoner emboli mortalite oranı (%4) ile kıyaslandığında önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (81).

On iki çalışmadan 3044 doğrulanmış COVID-19 vakasının dahil edildiği bir meta-analizde COVID-19 hastalarında en sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar, miyokard hasarı (%21,2), aritmi (%15,3), kalp yetmezliği (%14,4) ve akut koroner sendrom (%1,0) olarak saptanmıştır (82).

Gastrointestinal bulgular %9,2-26,8 aralığında görülmekte olup en sık semptomlar; iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. ACE-2 reseptörleri gastrik glandular hücrelerde, duodenal epitel, rektal epitel ve endotelyal hücrelere ek olarak ince barsakta enterositlerde bol miktarda bulunmaktadır (83).

Şiddetli COVID-19 vakalarının %36'sında nörolojik bulgular olduğu bildirilmiştir (84). COVID-19 seyrinde görülen nöromusküler hasarın iskelet kasında ve sinir sistemindeki ACE-2 reseptörleri ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak diğer organ tutulumlarında olduğu gibi direkt viral hasarın yanı sıra, iskemik hasar ve aşırı inflamatuvar yanıt da nöromusküler sistem hasarı üzerine etkili olabilmektedir. Anksiyete, depresyon, uyku sorunları, baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, akut serebrovasküler olay, nöbet, deliryum, ensefalopati gibi santral sinir sistemi bulguları, bozulmuş tat ve koku duyusu, nevralji gibi periferik sinir sistemi bulguları ve iskelet kas hasarı görülebilir. Ciddi COVID-19 hastalarında; akut serebrovasküler olay, bilinç bulanıklığı ve iskelet kas hasarı gibi nöromusküler tutulumların görülme sıklığı daha fazladır (85).

COVID-19 enfeksiyonu üzerinden 14 ile 110 gün geçen hastaların dahil edildiği bir meta-analizde yaşları 17 ile 97 arasında değişen 47.910 hasta incelendiğinde SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların %80'inde bir veya daha fazla uzun vadeli semptom geliştiği görülmüştür. Uzun vadede en sık görülen beş semptomun yorgunluk (%58), baş ağrısı (%44), dikkat bozukluğu (%27), saç dökülmesi (%25) ve nefes darlığı (%24) olduğu anlaşılmıştır (86).

2.7. Risk Faktörleri

Genel olarak COVID-19 hastalarının sadece %25'inde komorbidite olmasına rağmen, hastanede yatan COVID-19 hastalarının %60 ile %90'ında komorbidite vardır. Hastanede yatan hastalarda en sık görülen komorbiditeler; hipertansiyon (%48-57), diyabet (%34), kardiyovasküler hastalık (%21-28), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%4-10), kronik böbrek hastalığı (%3-13) ve malignitedir (%6-8) (87).

On üç çalışmayı içeren, 3027 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde; ciddi/kritik hastalarda hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler ve solunum yolları hastalıkları gibi altta yatan hastalıkların bulunma oranı hastalığı ciddi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyet, 65 yaş üstü ve sigara içen hastalarda hastalığın kritik ya da ölümcül duruma dönüşme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolları hastalıkları gibi komorbiditelerin de COVID-19'un prognozunu önemli ölçüde etkileyebildiği sonucuna varılmıştır (88).

Komorbiditelerin varlığının COVID-19 hastalarının ölüm riskini artırıp artırmadığını araştırmayı amaçlayan ve 1558 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde; hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık COVID-19 hastaları için başlıca risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (89).

Yapılan bir analizde; malign hastaların, malign olmayanlara göre COVID-19'un ciddi klinik tablosuna sahip olabileceği belirlenmiştir. Ek olarak, malign tanılı COVID-19 hastalarına hızlı kötüleşme açısından daha yoğun dikkat gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır (90).

Demografik verilerin değerlendirildiği bir incelemede COVID-19 tanısı alan kişiler arasında, 80 yaş ve üstü kişilerin ölme olasılığının, 40 yaşın altındakilere göre 70 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. COVID-19 nedenli mortalite riski erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca siyah etnik grup ve Asya kökenli

olanların beyaz etnik gruplara göre daha yüksek mortalite oranına sahip oldukları gösterilmiştir (91).

Herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde de ağır hastalık tablosu ortaya çıkabilmekle birlikte, bu durum çoğunlukla ileri yaş veya altta yatan komorbiditeler ile ilişkili bulunmuştur. Bazı demografik özellikler ve laboratuvar bulguları da ağır hastalık gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir. DSÖ tarafından sıralanan risk faktörleri aşağıdaki tabloda görülmektedir (87).

Tablo 1. COVID-19’a Bağlı Ağır Hastalık Gelişimi İçin Risk Faktörleri (87).

Kanser	Diabetes Mellitus	Sigara öyküsü
Serebrovasküler hastalık	Down Sendromu	Orak hücreli anemi, talesemi
Kronik böbrek hastalığı	HIV	Solid organ transplant öyküsü
Kronik akciğer hastalığı	Mental ve nörolojik bozukluklar	Madde bağımlılığı
Kronik karaciğer hasarı	Obezite	Tüberküloz
Kalp hastalığı	Hamilelik	İmmüsupresif tedavi

2.8. Tanı

COVID-19 tanısı, klinik (ateş, öksürük, nefes darlığı), radyolojik bulgular (akciğer grafisi veya toraks tomografisinde lezyonların varlığı), laboratuvar ve mikrobiyolojik bulgular yardımı ile konulur. Mikrobiyolojik testler olmadan kesin tanı konulamaz (61).

Solunum yolu örneklerinden ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tabanlı SARS-CoV-2 RNA tespiti, tanı için standarttır. Testin hassasiyeti maruziyete ve testin yapılma zamanına göre değişmektedir. Yanlış negatiflik; örnek toplama tekniğinin yeterliliği, örnek toplama zamanı ve örnek alım yerine göre değişmektedir (61). Taramalar üst solunum yollarından, nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü ya da alt solunum yollarından balgam, endotrakeal aspirasyon ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde yapılabilir (92).

SARS-CoV-2 için pozitif RT-PCR, COVID-19 tanısını ek teste gerek duymadan doğrular. Öte yandan RT-PCR testinin negatif olması tanıyı dışlamadığından, COVID-19 şüphesi devam ediyorsa testin tekrarlanması önerilir. Genellikle ilk testten 24 ila 48 saat sonra tekrarlanması uygundur. Yirmi dört saat içinde testin tekrarlanması önerilmemiştir (93).

COVID-19 tanısı almış 1070 hastada yapılan ve hastalardan alınan örneklerin değerlendirildiği bir çalışmada; pozitiflik oranı en yüksek olan bronkoalveolar lavaj sıvısı örnekleri (14/15; %93) olarak saptanmış, sonrasında balgam (72/104; %72), nazal sürüntüler (5/8; %63), fiberbronkoskop ile fırça biyopsisi (6/13; %46), faringeal sürüntüler (126/398; %32), gaita (44/153; %29) ve kan (3/307; %1) olarak sıralanmıştır. İdrar örnekleri arasında ise pozitif sonuç saptanmamıştır (94).

Serolojik testler, kandaki SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş antikorları tespit ederler. Serolojik testler ayrıca mevcut enfeksiyonu olan bazı hastalara tanı koymaya yardımcı olabilirler (özellikle geç başvuran hastalar). Ancak enfeksiyonun akut döneminde reaktif olma olasılıkları düşük olup daha az faydalı olabilirler. Ortalama IgM ve IgA antikor saptama süresi 5 gündür. IgG antikorları ise semptom başladıktan sonra ortalama 14 günde tespit edilmektedir (95).

2.9. COVID-19'da Görüntüleme

Sağlık Bakanlığı önerisi ile komorbid hastalığı olmayan, ciddi semptomları olmayan vakalarda ve özellikle çocuklarda ilk olarak posteror anterior akciğer grafisi (PAAG) tercih edilmektedir (62). PAAG'nin sensitivitesi %30-60 olduğundan, gerekli durumlarda istenen toraks BT olası vakaların erken döneminde daha duyarlı olmaktadır (96). Toraks BT erken tanı, erken tedavi imkânının yanı sıra hastalık seyri sırasında prognozu kötüleşen COVID-19 enfekte hastalarda da önerilmektedir. Bu hastalarda genel durum kötüleşmesinin altında genellikle sekonder enfeksiyon, pulmoner emboli ve COVID-19'un kardiyak tutulumu bulunmaktadır. Hastaların durumunda ciddileşme veya sekonder enfeksiyon düşündürecek bulguları yoksa izlem sırasında rutin olarak Toraks BT görüntülemesi önerilmemektedir (1).

PAAG’de en sık, başlangıç semptomlarından 10-12 gün sonra maksimal olan, özellikle alt zonları tutan, periferik yerleşimli, bilateral konsolidasyon alanları görülmektedir (97).

COVID-19 için karakteristik toraks BT görüntüleme anormallikleri; yaygın, periferik buzlu cam opasiteleridir. Buzlu cam opasitelerinde iyi tanımlanmamış kenarlar, hava bronkogramları, pürüzsüz veya düzensiz interlobüler kalınlaşma ve plevrada kalınlaşma vardır (98).

COVID-19 nedeniyle takip edilen 62 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada toraks BT görüntülerinde; buzlu cam alanları (%40,3), konsolidasyon (%33,9), buzlu cam artı retiküler patern (%62,9), mikrovasküler dilatasyon işareti (% 45,2), fibrotik çizgiler (%56,5), subplevral çizgi (%33,9), subplevral şeffaf çizgi (%53,2), hava bronkogramı (%72,6), bronş distorsiyonu (%17,7) ve plevra kalınlaşması (%48,4), plevral çekilme bulgusu (%56,5) ve plevral efüzyon (%9,7) görüldüğü rapor edilmiştir (99).

COVID-19 un neden olduğu ARDS seyri sırasında; artan buzlu cam opasiteleri ve multilobüler yayılma ile radyolojik özelliklerde belirgin değişme olur. Sonrasında hastalığın seyri boyunca artan konsolidasyon ve fibrozis görülür. Daha şiddetli vakalarda konsolidasyonun ilerlemesi ile plevral kalınlaşma görülebilmektedir (100).

BT bulguları akciğerdeki patolojik değişiklikleri yansıttığından hastalığın şiddeti ve evresine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Akciğerdeki bu patolojik değişikliklerin zamana göre değişimi göz önüne alınarak hastalık erken evre (1-4 gün), progresif evre (5-8 gün), pik evre (9-13 gün), absorbsiyon evresi (>14 gün) olmak üzere 4 evreye ayrılmıştır. Toraks BT görüntüleri bu evrelere göre farklılıklar gösterebilmektedir. Erken evrede lezyonlar daha sınırlı ve ağırlıklı olarak subplevral alanda yerleşmiş buzlu cam opasiteleri şeklinde olup bu tutulumla interlobüler septal kalınlaşmalar eşlik edebilmektedir. Hastalık ilerledikçe eksudasyon geniş parankim alanlarına yayılır ve konsolidasyon gelişebilir. Ağır hasta grubunda bu evrede tüm akciğer parankimini kaplayan buzlu cam opasiteleri görülebilir. Absorbsiyon evresinde ise lezyonlar küçülmeye başlar, dansiteleri azalır ve ağırlıklı olarak düşük dansiteli buzlu camlar ile lineer dansiteler mevcuttur (101).

2.10. COVID-19 Hastalığının Laboratuvar Bulguları

SARS-CoV-2 hücrelere girdikten sonra hızla çoğalmaya başlar. Hızlı çoğalmaya yanıt olarak interferonlar, kemokinler, interlökinler ve tümör nekrozis faktör salgılanmaktadır. İmmün yanıtın hızlı ve kontrolsüz bir şekilde tetiklenmesi mortaliteye sebep olabilen sitokin fırtınası yaşanmasına yol açabilmektedir. Durumu daha ciddi olan hastalarda ilerleyici inflamasyon, lenfopeni ve hiperkoagülasyon oluşmaktadır (102).

COVID-19 nedeniyle hastanede takip edilen hastaların yaygın laboratuvar bulguları arasında; lenfopeni, yüksek transaminaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrogenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteç düzeyi (örn. ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve koagülasyon testlerindeki anormallikler bulunmuştur (67). Ağır hastalık gelişimi ile ilişkili olan laboratuvar bulguları Tablo 2’de gösterilmektedir (103).

Tablo 2. COVID-19’da Ağır Hastalık Gelişimi ile İlgili Laboratuvar Parametreleri.

Parametre	Değer
D-Dimer	>1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/ml)
CRP	>100 mg/L (normal aralık: <8,0 mg/L)
LDH	>245 U/L (normal aralık: 110-210 U/L)
Troponin	>2 kat artış (normal aralık: kadın 0-9 ng/L, erkek 0-14 ng/L)
Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık: kadın 10-200 mcg/L, erkek 30-300 mcg/L)
CK	>2 kat artış (normal aralık: 40-150 U/L)
Lenfosit	<800/microL (≥ 21 yaş için normal aralık: 1800-7700/microL)

CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: kreatin kinaz

2.10.1. Lenfopeni

Sağlıklı kişilerde total lenfosit sayısı $1500/\text{mm}^3$ ve üzerindedir. Lenfositler; T lenfositler, B lenfositler ve natural killer (NK) hücreler olarak ayrılabilirler. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında CD4^+ ve CD8^+ T lenfosit aktivasyonu hücrel immüniteyi sağlarken, B lenfositler de antikorların üretimini sağlar. COVID-19 hastalarında toplam lenfosit sayısı, CD4^+ ve CD8^+ T hücreleri ($\text{CD4}:\text{CD8}$ oranı

korunarak), B lenfosit ve NK hücre sayılarının azaldığı tespit edilmiştir (104). COVID-19 hastalarında başvuruda en sık saptanan laboratuvar bulgusu %39-85 oranında lenfopeni olarak bulunmuştur, bu nedenle tanı anında değerlendirilmesi önerilmektedir. Yapılan araştırmalar lenfopeni etiyolojisinin multifaktöryel olduğunu göstermektedir (105).

SARS-CoV-2'nin; lenfositler ve lenfoid dokulardaki ACE-2 reseptörlerine doğrudan bağlanması sonucunda lenfositlerin parçalanması lenfopeni gelişimine neden olur. Sitokin salınımı ile lenfositlerde apoptozis hızlanır. TNF- alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin serumdaki seviyeleri ile lenfopeninin yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab tedavisi sonrasında dolaşımdaki lenfositlerin sayısında artış gözlenmiş olup, IL-6 artışının lenfopeni gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (106).

Lenfosit sayısı ve COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan 2282 COVID-19 vakası ve 13 çalışmayı içeren meta-analiz sonucunda ciddi COVID-19 hastalarında lenfosit sayısının önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (107). Diğer bir çalışmada ise 1289 COVID-19 vakası (bunların 592'si ciddi COVID-19 vakası olarak sınıflandırıldı) incelenmiş, yapılan meta-analiz sonucunda ciddi COVID-19 hastalarında daha düşük lenfosit sayısı ve daha yüksek lökosit sayısı olduğu belirlenmiştir (108).

2.10.2. Trombositopeni

Trombositler kemik iliğinde olgunlaştıkları gibi, akciğere göç eden megakaryositler sayesinde de trombosit olgunlaşması gerçekleşmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda akciğer tutulumu sonucu, bu olgunlaşma sürecinde sıkıntı yaşanmaktadır. Ayrıca SARS-CoV-2, endoteldeki ACE-2 reseptörlerine bağlanarak endotel hasarı meydana getirir. Trombosit agregasyonu sonucu; trombositopeni, yaygın damar içi koagülasyon (DIC) ve trombozlar görülebilir (109).

Toplam 15 çalışma ve 2277 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde ciddi COVID-19 olgularında trombosit sayısının hafif olgulara göre daha düşük olduğu; protrombin zamanı, D-Dimer ve fibrinojen düzeylerinin ise hafif olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışma; COVID-19'un ciddiyetini ve

prognozunu tahmin etmek için trombosit sayısı, protrombin zamanı, D-Dimer seviyesi ve fibrinojen seviyesi gibi pıhtılaşma parametrelerinin taranmasının faydalı olduğunu göstermiştir (110).

Yapılan başka bir meta-analiz (23 uygun çalışmadan 8963 hastayı içeren) sonucunda da trombosit sayısındaki düşüklüğün COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (111).

Düşük trombosit sayısının, COVID-19 hastalarında artan ciddi hastalık ve mortalite riski ile ilişkili olduğunu gösteren başka çalışmalar da yapılmıştır (112, 113). Hastanede yatış sırasında kötüleşen hastalığın klinik göstergesi olarak da trombositopeni değerlendirilebilir (113).

2.10.3. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO)

COVID-19 gibi hastalık kliniğinin inflamatuvar yanıt ile korelasyon gösterdiği durumlarda hem nötrofil hem de lenfosit sayısındaki değişiklikleri yansıttığı için NLO daha güvenilir bir inflamatuvar belirteç olarak düşünülmektedir (114).

COVID-19'da potansiyel olarak ciddi veya kritik vakaları erken tespit etmek ve hedeflenen hastalara zamanında tedavi vermek çok önemlidir. COVID-19 hastalarını tedavi etme klinik pratiğinde yapılan sistematik inceleme ve meta-analiz sonucunda (1579 hastayı kapsayan on üç çalışma) şiddetli hastaların nötrofil-lenfosit oranının (NLO) hafif hastalardakinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir (115).

Yapılan sistematik incelemeler ve meta-analizlerde yüksek NLO değerleri; COVID-19 tanısı konan hastalarda, hastalığın şiddetinde artış ve mortalite gelişimi ile açıkça ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle yüksek bir NLO değerinin; COVID-19 hastalarında şiddet ve mortalite için erken ve kolay bir prognostik parametre olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (116-118). Ayrıca COVID-19'lu hastaların, negatif bireylere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek NLO seviyelerine sahip olduğu gözlenmiş ve bu parametrenin COVID-19 tanısında da kullanılabileceği gösterilmiştir (118).

2.10.4. CRP

C-reaktif protein; inflamasyon, enfeksiyon veya doku hasarı sonrası interk6kin-1, interl6kin-6 ve t6m6r nekrozis fakt6r uyarısı ile karaciğer h6crelerinden sentezlenen spesifik olmayan bir akut faz reaktanıdır (119).

CRP, inflamatuvar uyarının ortaya 6ıkışı ile 4-6 saatte hızla y6kselmekte, uyarının kesilmesi ile 3-7 g6nde normale d6nmektedir. Travma, doku hasarı, enfeksiyonlar, maligniteler, romatolojik hastalıklarda CRP artışı g6zlenebilir (105).

CRP konsantrasyonunun COVID-19 hastalık sonu6ları ile ilişkisini değerlendirmek i6in yapılan; 25 6alışmadan toplam 5350 hastanın toplandığı bir meta-analizde, y6ksek serum CRP, prokalsitonin, D-Dimer ve ferritin d6zeylerinin COVID-19'da k6t6 bir sonu6la ilişkili olduğu g6sterilmiştir (120). Yapılan diğer bir meta-analizde ise 1896 hayatta kalan ve 849 hayatta olmayan vaka ve toplam 16 uygun 6alışma dahil edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonundan 6len hastalarda CRP konsantrasyonlarının y6ksek olduğu belirlenmiş ve hastalık mortalitesini değerlendirmek i6in kullanılabilecek bir biyobelirte6 olabileceği saptanmıştır (121).

2.10.5. Prokalsitonin

Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan kalsitonin 66nc6l6 bir prohormondur. Başlıca tiroid bezi C h6creleri olmak 6zere akciğer ve barsaktaki n6roendokrin h6crelerden salınır. Sağlıklı bireylerde konsantrasyonu anlamlı olmayacak kadar d6ř6kt6r. Sistemik inflamasyonda; akciğer, karaciğer, yağ dokusu gibi bir6ok dokuda 6retilmektedir. Uyarıdan 2-4 saat sonra y6kseklieği 6l66lebilir, 12-24 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır. Enfeksiyon kontrol altına alınmaya başladıktan 24 saat sonra yarıya d6şer (122). Prokalsitonin y6kseklieği yapan durumlar; enfeksiyonlar, neoplazmlar, inflamasyon, cerrahi ve travmadır. Prokalsitonin, viral enfeksiyonda IL-6 ve TNF gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile salınabilir ve kan seviyelerinde artış g6zlenebilir (123).

Yapılan iki meta-analiz sonucunda yüksek prokalsitonin seviyesinin; COVID-19'un şiddetini değerlendirmek ve prognozu tahmin etmek için kullanılabileceği belirtilmiş ve prokalsitoninin COVID-19'un şiddeti ile pozitif ilişkili bir biyobelirteç olabileceği gözlenmiştir (124, 125).

2.10.6. D-Dimer

D-Dimer, fibrinolitik sistem tarafından trombüsün parçalanması sonucu ortaya çıkan fibrin yıkım ürünüdür. Trombin, plazmin ve faktör XIIIa enzimleri tarafından lizis sonrası fibrin proteininin iki D-fragmanının çapraz bağlanmasını takiben ortaya çıkmaktadır (126).

Doğrudan SARS-CoV-2 trombosit etkileşimi, yüksek düzeyde trombosit aktivasyonu ve yıkılması ile sonuçlanır. Miyokardiyal ve endotelial dokunun direkt viral hasara maruz kalmasıyla endotel hücre aktivasyonu ve inflamatuvar mediyatör salınımı yoluyla fibrinojen artar. Hastalarda hem ekstresek, hem de intrinsek yolların aktivasyonu, pıhtılaşma ve fibrinoliz ile sonuçlanmaktadır (127).

Yapılan çalışmalarda yüksek D-Dimer düzeyine sahip SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların daha kötü klinik sonuçlara (tüm nedenlere bağlı ölüm, yoğun bakım ünitesine kabul veya ARDS) sahip olduğu ve bu nedenle D-Dimer ölçümünün klinik karar vermede yol gösterebileceği sonucuna varılmıştır (128-131). Aynı zamanda hastaneye başvuru sırasında ciddi COVID-19 hastalarının, ciddi olmayan hastalara göre D-Dimer seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (132).

2.10.7. Ferritin

Ferritin; hücre içinde demir deposu olarak görev yapan, çeşitli mekanizmalar ile inflamatuvar ve enfektif patolojilerde yükselen bir akut faz proteinidir (133).

Şiddetli COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası gelişimi sonucunda IL-6 düzeyleri artmakta olup, artan bu düzeyler ise ferritin sentezini uyarmaktadır (134).

Yapılan bir çalışmada, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda ferritinin prognostik bir faktör olduğu doğrulanmıştır. Ferritin düzeyi yüksek olan hastalar kritik olarak kabul edilmeli ve uygun bir ortamda tedavi edilmelidir (135, 136). Yüksek

ferritin düzeyi hastane içi mortalitenin bağımsız belirleyicisi olarak değerlendirilebilir (137).

2.10.8. LDH

Laktat dehidrogenaz, laktatın piruvata dönüşümünde rol alan, hücrelerin sitoplazmasında bulunan önemli bir enzimdir. Doku hasarında artışı gözlenmektedir (138). Hemoliz, kanser, ciddi enfeksiyonlar, sepsis, karaciğer hastalıkları, hematolojik maligniteler gibi doku hasarı ile seyreden tüm durumlarda serum LDH düzeylerinde yükseklik gözlenmektedir (139). COVID-19 hastalığının klinik şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için etkili bir parametre olduğu gösterilmiştir (139, 140). Yapılan bir çalışmada da LDH seviyesinin bir COVID-19 şiddet belirteci olarak kullanılabileceği ve mortalitenin bir göstergesi olduğu doğrulanmıştır (141).

Hastaneye yatışta ölçülen yüksek LDH seviyeleri ile COVID-19'lu hastalarda hastalık sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada; yüksek LDH seviyeleri, COVID-19 hastalarında ciddi hastalık geliştirme olasılığında 6 kat ve ölüm oranlarında 16 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (142).

2.10.9. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), nötrofil sayısı x platelet sayısı / lenfosit sayısı formülü ile hesaplanan bir inflamatuvar belirteçtir (143).

Yapılan çalışmalar SII'nın hastalarda ciddiyet ve hastane içi mortalitenin öngörücüleri olarak kullanılabilecek bir parametre olduğu sonucuna varmıştır (12, 144). İkincil olarak, bu parametre yoluyla ciddi klinik tablolara ve kötü prognoza neden olan ciddi bir inflamatuvar süreç ve bağışıklık sistemi homeostaz kaybı tespit edilebilir (144).

2.10.10. Diğer Çalışmalar

Hastalığın prognozunu değerlendirmek ve mortaliteyi belirlemek için yapılan diğer çalışmalar sonucunda: düşük hemoglobin seviyesi, yüksek lökosit seviyesi, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan kreatinini, kan üre

azotu, troponin, kreatin kinaz, interlökin-6 düzeylerinde artış ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızının da şiddetli COVID-19 ile ilişkili olabileceği saptanmış ve bu parametrelerinin hastaların tanı ve takibinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (145, 146).

2.11. Tedaviler

2.11.1. Kortikosteroid Dışı Tedaviler

2.11.1.1.Hidroksiklorokin / Klorokin

Çeşitli otoimmün hastalıklarda da kullanılan antimalaryal ajanlar, klorokin ve hidroksiklorokin (HCQ), pandeminin ilk günlerinde in vitro olarak SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktiviteye sahip olduklarının gösterilmesi ve immünomodülatör etkileri nedeniyle, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ortaya çıkan konakçı inflamatuvar cevabını sınırladıkları düşünülerek, COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (147).

Ancak COVID-19 için yapılan in-vivo çalışmalarda net bir etkinlik gösterememesi ve yan etkileri (aritmî ve QT mesafesinde uzama) nedeniyle COVID-19 için kullanım onayı DSÖ tarafından Haziran 2020'de kaldırılmıştır (148-150). Ülkemizde hidroksiklorokin pandeminin ilk aylarında kullanılmış olup Mayıs 2021 tarihindeki rehber güncellemesinde erişkin hasta tedavi rehberinden çıkarılmıştır (151).

2.11.1.2. Azitromisin

Makrolid grubu bir antibiyotik olan azitromisin pandeminin ilk dönemlerinde ülkemizde hidroksiklorokin ile kombine olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda belirgin bir klinik yanıt gösterilemediğinden COVID-19 tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (152).

Ülkemizde Mayıs 2021'de yayınlanan erişkin hasta yönetimi rehberinde bulunmamaktadır (151).

2.11.1.3. Favipiravir

Favipiravir influenza tedavisinde kullanılmak için onaylanmış bir guanin analogudur. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek RNA virüslerinin neden olduğu; influenza, ebola, sarı humma, norovirus gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmış olup, SARS-CoV-2'ye karşı da etkili olabileceği düşünülmüştür (153).

Klinik kullanım için yapılan çalışmalar farklı sonuçlar göstermiştir; bazı çalışmalarda daha hızlı viral klirens ve klinik düzelme gözlenmiş olup ancak bu çalışmalarda eş zamanlı farklı immünmodülatör tedavilerin de kullanılmış olması gibi kısıtlılıklar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, mortalite üzerine etkisi ise saptanmamıştır (154-156).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın erişkin hasta izlem rehberinde favipiravir, pandeminin ilk dönemlerinde hem ayaktan hem de yatan hasta tedavisinde kullanılmıştır. 20 Aralık 2021'de güncellenen rehberde ilacın tedavideki yeri güncel verilerle değerlendirilerek rutin tedavi algoritmalarından çıkarılmış ve hekimin uygun görmesi halinde kullanılabileceği belirtilmiştir (151).

2.11.1.4. Lopinavir/ritonavir

Proteaz inhibitörleri olan lopinavir ve ritonavirin diğer koronavirüslere karşı etkin olduğu bilinmektedir (153). Lopinavir ve ritonavirin SARS ve MERS'in 3-kimotripsin benzeri proteazını inhibe ettiği düşünülmüş ve yapılan bir çalışmada SARS hastalarının klinik sonuçlarının iyileşmesiyle ilişkili olduğu görülmüştür (157). Ciddi COVID-19 tanısı olan 199 hasta üzerine yapılan randomize kontrollü bir çalışmada lopinavir ve ritonavir kullanımının standart bakım ile karşılaştırıldığında bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (158). SARS-CoV-2'ye karşı etkili olabileceği düşüncesiyle yapılan çalışma sonucunda COVID-19 hastalarında bu tedavilerin bir yararı gösterilememiştir (159).

2.11.1.5. Remdesivir

Nükleotid (adenozin) analogu olan remdesivir daha önce SARS, MERS, Ebola virüsleri de dahil olmak üzere RNA virüslerine karşı antiviral tedavi ajanı olarak kullanılmıştır (160, 161).

COVID-19 hastalarında kullanımı için yapılan çalışmalarda ilacın klinik olarak kesin bir faydası gösterilememiştir. Ciddi hastalık grubunda mortalite oranlarında bir değişiklik saptanmasa da, düşük akım oksijen gerekliliği olan grupta daha az mortalite görülmüş ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ciddi olmayan hastalık grubunda ise yine istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan hızlı iyileşme ve erken taburculuk oranları bildirilmiştir (162, 163).

2.11.1.6. Ivermectin

Ivermectin; antiparaziter bir ajan olarak kullanılan, in-vitro çalışmalarda birçok virüs türüne etkili olduğu gösterilmiş bir ilaçtır. İn-vitro çalışmalarda importin $\alpha/\beta 1$ aracılı nükleer giriş inhibisyonu üzerinden SARS-CoV-2 inhibisyonu yaptığı gösterilen ilacın etkinliği klinik çalışmalarla gösterilememiştir (164, 165).

2.11.1.7. Baricitinib

Baricitinibin, janus kinazı inhibe ederek SARS-CoV-2'nin akciğer hücrelerine girmesini engelleyerek antiviral etki gösterdiği öne sürülmüştür (166).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ise baricitinibin klinik çalışmalar dışında COVID-19 tedavisinde kullanılmamasını önermiştir (167).

2.11.1.8. Molnupiravir

Bir ribonükleozid olan beta-D-N4-hidroksi-sitidin (NHC) öncülü oral ilaçtır. Bu molekül nükleozid RNA virüslerine karşı geniş antiviral etkiye sahiptir. Etkenin viral RNA bağımlı RNA polimeraz tarafından hücre içine alınımı; viral mutasyonlara ve ölümcül mutageneze neden olmaktadır. Molnupiravir bu şekilde SARS-CoV-2'ye karşı potent antiviral aktivite göstermektedir (168, 169).

Hastanede yatan hasta grubunda yapılan faz-2 ve faz-3 çalışmalarda klinik yanıt görülmemesi üzerine, faz-3 çalışma ile ayaktan hasta grubunun incelenmesi devam etmiştir. Ayaktan hasta grubunda ilacı kullanan hastaların hastaneye yatış ve ölüm oranı kullanmayan hastalara göre yaklaşık yüzde 50 azalmıştır (170).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 12 şubat 2022'de yaptığı erişkin hasta tedavisi rehberi güncellemesinde, molnupiravir tedavi kılavuzuna eklenmiş; tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli aşağıda görülen gruplarda yer alan erişkin (≥ 18 yaş) COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmiştir.

- 
- a. ≥ 65 yaş olanlar
 - b. Primer immün yetmezlikler
 - c. Son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları
 - d. Son 6 ayda radyoterapi almış kişiler
 - e. Solid organ nakli yapılmışlar
 - f. Kemik iliği nakli yapılmışlar
 - g. AIDS (CD4 < 200 /mikrolitre olanlar)
 - h. Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle 1 aydan uzun süredir 20 mg prednizolon veya eşdeğeri glukokortikoid kullanmakta olan kişiler
 - ı. Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle immünosupresif ajanları kullanan kişiler
 - i. Down sendromu olanlar
 - j. Karaciğer sirozu olanlar
 - k. Diyalize giren kronik böbrek yetersizliği hastaları

l. Orak hücreli anemi

m. Uç organ hasarı gelişmiş diabetes mellituslu kişiler

n. Myokard infarktüsü geçirmiş hastalar

o. İnme geçirmiş hastalar

p. Multipl skleroz, motor nöron hastalıkları, myastenia gravis, Huntington hastalığı, Alzheimer gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalıklar

r. Morbid obez hastalar (VKİ >40)

s. Evre 3 ve Evre 4 kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, amfizem

Molnupiravir'in kullanımı, 2x800 mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür. Molnupiravir gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Molnupiravir kullanıldığı süre boyunca ve son alınan dozdan sonra dört gün boyunca emzirmeye ara verilmelidir. Molnupiravir; <18 yaş olanlarda, hastaneye yatırılıp takibi yapılan COVID-19 hastalarının tedavisinde, COVID-19'un önlenmesi için temas öncesi veya temas sonrası profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır (151).

2.11.1.9. İnterferonlar

İnterferonlar, antiviral özelliklere sahip bir sitokin ailesinden olup COVID-19 için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri ise COVID-19 tedavisini değerlendirdiği rehberinde interferonlar için kuvvetli uzman görüşü olarak, klinik çalışmalar dışında COVID-19 tedavisinde kullanılmasını önermemiştir (167).

Hastanede yatan COVID-19 hastalarıyla yapılan büyük bir randomize kontrollü çalışmada, interferon beta-1a ve remdesivir kombinasyonu, tek başına remdesivir ile karşılaştırıldığında hiçbir klinik fayda oluşturmadığı görülmüştür (171). Benzer şekilde DSÖ SOLIDARITY çalışmasında, yaklaşık %50'si kortikosteroid kullanan ve hastanede yatan hastalara uygulandığında interferon tedavisinin fayda göstermediği saptanmıştır (162).

2.11.1.10. Konvalesan Plazma Uygulaması

Konvalesan plazma uygulaması; pasif bir bağışıklık elde etmek için, iyileşmiş hastalardan alınan plazmanın transfüze edilmesine denir (172).

COVID-19 enfeksiyonu geçirip hayatta kalmış kişilerde gelişen nötralizan antikorlar aferez yöntemiyle elde edilmektedir. Bu antikorların SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişini engellediği düşünülmektedir (173). Yapılan retrospektif gözlemsel çalışmalarda, ağır COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda faydalı olduğu gösterilmiş olsa da takiben yapılan randomize kontrollü çalışmalarda bu tedavi yönteminin mortalite üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (174).

Yapılan RECOVERY çalışmasında da COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda konvalesan plazma kullanımının mortalite veya diğer klinik sonuçlara etkisi olmadığı bildirilmiştir (175).

2.11.1.11. Anti-sitokin İlaçlar

T.C. Sağlık Bakanlığı; COVID-19 ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) tablosu gelişen hastalarda glukokortikoid tedavilere yeterli yanıt alınmadığı durumlarda, gerekli formlar doldurularak yapılacak endikasyon dışı ilaç talebi ile, tosilizumab ya da anakinra tedavilerinin kullanılmasının mümkün olabileceğini belirtmiştir (176).

2.11.1.11.1. Tosilizumab (IL-6 Reseptör Antagonisti)

Tosilizumab, kimerik antijen reseptörü T hücresi (CAR T-hücresi) tedavisinin neden olduğu romatolojik bozukluklarda ve sitokin salınım sendromu olan hastalarda kullanım için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış, rekombinant hümanize bir anti-IL-6 reseptörü monoklonal antikordur. Tosilizumab intravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon olarak kullanılabilir ancak, sitokin salınım sendromunu tedavi etmek için intravenöz formu kullanılmalıdır (177).

COVID-19 hastalarında yükselen inflamatuvar belirteçler ve IL-6 başta olmak üzere artan pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri, mortalite ile ilişkili olan MAS'a işaret etmektedir. Bu sebeple, oluşan aşırı immün cevabın baskılanmasında anti-IL tedaviler

gündeme gelmiştir. Yirmi sekiz günlük mortalitenin ve prognozun değerlendirildiği, 10930 hasta ile yapılan 27 klinik çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizin sonuçlarına göre; standart tedaviye göre tosilizumab kullanımı daha düşük mortalite oranı ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir. Kortikosteroidlerle eş zamanlı kullanımının ise her iki ilacın ayrı ayrı uygulanmasından daha fazla fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu düşük mortalite oranları özellikle <15 L/dk oksijen ihtiyacı olan ve IMV uygulanmayan hastalarda daha belirgindir (178).

RECOVERY ve REMAP-CAP çalışmalarının sonuçları, tosilizumabın kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında; ağır hastalarda, hızla kötüleşen ve artan oksijen ihtiyacı olan bazı COVID-19 hastalarında anlamlı bir mortalite yararı sağladığına dair tutarlı kanıtlar sunmaktadır (179, 180).

Güncel Sağlık Bakanlığı “Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi” rehberinde; MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tosilizumab tedavisinin kullanılması önerilmektedir (176). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği de (IDSA), ciddi COVID-19 nedeniyle hastanede yatmakta olan ve sistemik inflamasyon belirteçleri yüksek olan yetişkin hastalarda, kortikosteroid tedavisine ek olarak tosilizumabın kullanılmasını önermektedir (181).

Tosilizumab, 8 mg/kg dozunda en fazla 800 mg olacak şekilde uygulanabilir. Hastadaki bulguların durumuna göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak uygulandığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişimler dikkate alınarak 24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir. Toplam 800 mg uygulamaya yanıt alınmasına rağmen hala MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulaması açısından mutlaka romatoloji ve/veya hematoloji uzmanları ile birlikte değerlendirme yapıp alternatif tedavi olasılıkları göz önüne alınarak karar verilmelidir. Tosilizumab gebelik, nötropeni ($<500/\text{mm}^3$), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C enfeksiyonları, allerji ve hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı dikkatli takip edilmeli, karaciğer enzim

yüksekliği normal değerinin 5 katı üzerinde olan hastalarda kullanılmamalı, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir (176).

2.11.1.11.2. Anakinra (IL-1 Reseptör Antagonisti)

MAS bulguları gelişen hastalarda, rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra tedavisi de güvenli bir seçenektir. Yarılanma ömrü kısa (4-6 saat) olan bu ilacın, ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları, daha güvenli bir tedavi olanağı sunabilir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyon yapılabilir. Bulguları ağır olan hastalarda günde 3 kez 200 mg IV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Ciddi MAS bulguları olan hastaların ancak yüksek doz IV uygulamalara yanıt verebildiği gözlenmiştir. Anakinra dozu bazı dirençli hastalarda 6 saatte bir 200 mg dozuna çıkılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir (176).

IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, tosilizumaba göre yarılanma ömrünün daha kısa olması nedeniyle bazı uzmanlar tarafından daha çok tercih edilmektedir (tosilizumab yarı ömrü 11-13 gün iken, anakinra yarı ömrü 4-6 saattir). İtalya’da YBÜ dışında non-invaziv ventilasyonla tedavi edilen hastalar ile yapılan retrospektif kohort çalışmasında; yüksek doz anakinra verilen hasta grubunda standart doz anakinra verilen gruba göre, sağ kalım ve mekanik ventilatörden ayrı geçen gün sayısı daha fazla bulunmuştur (182).

SAVE-MORE çalışmasında orta veya şiddetli COVID-19 pnömonisi ve plazmada “‘çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü” (suPAR) seviyeleri ≥ 6 ng/mL olan hastanede yatan 594 hasta, anakinra veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma, anakinra alan hastalarda, plasebo alanlara göre COVID-19’un klinik ilerleme riskinin 28 günlük takipte daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (183).

Oksijen tedavisi gereken şiddetli COVID-19 pnömonisi olan, hastanede yatan hastalarda anakinranın etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmanın

sonucunda anakinranın; mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmak, ilave oksijen ihtiyacını azaltmak ve SARS-CoV-2 ile tetiklenen inflamasyonu kontrol etmek için güvenli ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (184).

2.11.1.12. Kolşisin

Kolşisin; gut, tekrarlayan perikardit ve ailesel Akdeniz ateşi gibi çeşitli durumlarda kullanılan bir anti-inflamatuvar ilaçtır (185). Kolşisinin, koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler olay riskini potansiyel olarak azalttığı gösterilmiştir (186). Kolşisinin etki mekanizmaları; inflamasyon sinyallemesini inhibe etmek, nötrofillerin kemotaksisini ve IL-1 beta gibi sitokinlerin üretimini azaltmak şeklindedir. Kolşisin, COVID-19'un seyrinde erken uygulandığında hastalığın inflamasyon ile ilişkili belirtilerini azaltabileceği düşünülmüştür (187, 188). Ancak yapılan RECOVERY çalışmasında COVID-19 ile hastaneye yatırılan yetişkin hastalarda kolşisin, 28 günlük mortalitede, hastanede kalış süresinde veya IMV'ye ilerleme riskinde azalma ile ilişkili bulunmamıştır (189).

2.11.1.13. Anti-Trombotik Tedavi

SARS-CoV-2 çeşitli mekanizmalarla venöz ve arteriyel tromboembolik olay gelişimine neden olmaktadır. Tromboza yol açan şimdilik üç etki mekanizması öne sürülmektedir.

1. Virüsün ACE-2'e bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı ilişkili
2. Sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalık ilişkili (kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu)
3. Hareketsizlik/hastanede yatışa bağlı olarak hastalarda gelişen staz ilişkili (176).

COVID-19 koagülopatisinin en önemli belirteci D-Dimer yüksekliğidir. Yapılan bir çalışmada yaşamını yitiren hastaların yaklaşık %50'sinde D-Dimer yüksekliği olduğu saptanmış ve D-Dimer'in 1 ng/dL üzerinde olmasının ölüm riskini 18 kat artırdığı gösterilmiştir (64). Diğer bir çalışmada, D-Dimer'in ciddi hastalarda ciddi olmayanlara göre 4 kat artmış olduğu saptanmıştır (60).

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ($<25-30.000/\mu\text{L}$) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmalıdır.

D-Dimer yüksekliğinde (> 2 kat normal yükseklik) venöz tromboembolizm riski oldukça arttığından en az 45 gün antikoagülan profilaksi önerilmiştir. Venöz tromboemboli riski yüksek ve kanama riski düşük hastalara taburculukta antikoagülan ile profilaksi (rivaroksaban, betriksaban ve enoksaparin) önerilmektedir (176).

2.11.2. COVID-19’da Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroidler; astım, alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kanser ve septik şok gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan anti-inflamatuvar ilaçlardır (190). COVID-19 hastalığının artmış inflamatuvar yanıt ile seyrettiği göz önüne alındığında kortikosteroid grubu ilaçların tedavi seçeneklerinden olabileceği aşıkardır (191).

Birleşik Krallık'ta yapılan RECOVERY çalışmasında COVID-19 klinik şüphesi veya tanısı ile hastaneye yatan hastalarda (6425 hasta) kortikosteroidler, hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir gibi etkili olması muhtemel bazı tedavilerin olağan standart bakım ile kıyaslanması amaçlanmıştır. Kortikosteroid tedavisi grubundaki hastalara 10 gün süreyle veya taburculuğa kadar, deksametazon uygulanmıştır. Değerlendirilecek primer sonuç 28 günlük mortalite, sekonder sonuçlar ise taburculuğa kadar geçen süre ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, deksametazon grubunda ($n=2104$) ölüm oranı (%22,9), standart bakım alanlardan ($n=4321$) (%25,7) daha düşük olarak saptanmıştır. Deksametazondan en fazla yarar gören IMV uygulanan grup olup, bu grupta mortalitede %12 düzeyinde mutlak azalma gözlenmiştir. Çalışmada, mekanik ventilatöre ihtiyacı olmayıp oksijen desteği gereken grupta da deksametazonun mortaliteyi azalttığı saptanırken, oksijen desteği gerekmeyen hafif hastalarda hiçbir fayda görülmemiştir (7).

CoDEX çalışması, Brezilya'da COVID-19'un neden olduğu ARDS nedeniyle mekanik olarak ventile edilen hastalarda deksametazon tedavisini değerlendiren çok merkezli bir çalışmadır. Çalışma, 299 hastaya standart bakım artı 5 gün boyunca günde

bir kez 20 mg intravenöz deksametazon ve ardından 5 gün boyunca günde bir kez 10 mg deksametazon ya da tek başına standart bakım alacak şekilde planlanmıştır. Deksametazon uygulamasının 28 günlük ventilatörden bağımsız gün sayısını istatistiksel olarak önemli düzeyde artırdığı gözlenmiştir. Çalışma erken sonlandırılrsa da çalışma sonuçları, sistemik kortikosteroidlerin ciddi COVID-19 hastalarında faydalı olduğunu gösteren RECOVERY çalışmasını desteklemektedir (192).

Sekiz ülkede ve 121 merkezde gerçekleştirilen REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) çalışmasında, kardiyovasküler veya respiratuvar organ desteğine ihtiyaç duyarak YBÜ’de takip edilen ciddi COVID-19 hastalarında hidrokortizon tedavisinin, organ desteğinden bağımsız gün sayısı ve mortalite üzerine etkileri araştırılmıştır. RECOVERY çalışmasının sonuçlarının açıklanması üzerine, hasta alımı erken sonlandırılan bu çalışmada; 21 günlük periyotta organ desteğinden bağımsız günlerde iyileşme olasılığı hidrokortizon verilmeyen gruba göre, 7 gün süreyle sabit doz (n=137) hidrokortizon verilen grupta %93, şok-bağımlı dozlama (n=141) ile hidrokortizon uygulanan grupta ise %80 yarar ihtimali ortaya koymuştur (193).

Altı günlük bir metilprednizolon tedavisinin (3 gün boyunca günde iki kez 40 mg, ardından 3 gün boyunca günde iki kez 20 mg) ciddi COVID-19 olan hastalarda prognozu iyileştirip iyileştirmedini belirlemek için yapılan bir başka çalışmada kortikosteroid tedavisinin, ciddi COVID-19 pnömonisinin prognozunda olumlu etkiye sahip olduğu, yoğun bakım ihtiyacını, non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir (194).

Fransa’da yapılan ve erken sonlandırılan CAPE-COVID çalışmasında ise çalışmayı tamamlayan 148 kritik COVID-19’lu hastanın (muhtemelen istatistiksel analiz için yetersiz sayı) 76’sına düşük doz hidrokortizon 72’sine plasebo uygulanmıştır. Yirmi birinci günde hidrokortizon uygulanan hastalarda, plasebo uygulanan hastalara göre tedavi başarısı daha yüksek olarak saptanmıştır (195).

COVID-19’lu 1703 kritik hastada kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendiren 7 randomize klinik çalışmadan elde edilen verileri bir araya getiren meta-analizde hastalar sistemik deksametazon, hidrokortizon, metilprednizolon ya da standart bakım

veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. COVID-19'lu kritik hastalardaki klinik çalışmaların verilerini değerlendiren bu meta-analiz sistemik steroid uygulamasının, standart bakım veya plasebo ile kıyaslandığında 28 günlük mortaliteyi azalttığı sonucuna varmıştır (5).

Metilprednizolonun; anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik etkinliği olması nedeniyle COVID-19 hastalarında sitokin salınımını azaltıp tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür. Retrospektif yapılan bir çalışmada 201 COVID-19 hastası incelenmiştir. Metilprednizolon alan hasta grubuna, ilaç 5-7 gün boyunca 1-2 mg/kg dozunda IV olarak uygulanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre metilprednizolon ARDS gelişen COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmıştır (196).

STOIC çalışmasında ise inhale steroid olan budesonid kullanımının, hafif hastalık grubunda hastaneye başvuru gerektiren klinik kötüleşmeyi azalttığı bildirilmiştir (197).

DSÖ; SARS ve MERS etkenleri olan önceki koronavirüs salgınları ile influenza salgınlarında steroidlerin yararının gösterilememesi, hatta viral klirenste gecikme gibi olumsuz etkilerin gözlenmesi nedeniyle pandeminin ilk aylarında viral pnömoni tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin rutin kullanımına karşı olumsuz görüş bildirmiştir (10, 198). Yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçlanmasıyla birlikte DSÖ, 2 Eylül 2020'de COVID-19'da kortikosteroidlerin kullanımına ilişkin bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda ciddi ve kritik hastalarda kullanımı güçlü öneri ile desteklerken, ciddi olmayan hastalarda kullanımdan kaçınılmasını önermiştir (198).

T. C. Sağlık Bakanlığı'nın 7 Kasım 2020'de yayınlanan "Ağır pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi" başlıklı kılavuzunda; solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen desteğine ihtiyacı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolonun 10 gün kadar kullanılması önerilmiştir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak daha yüksek dozda glukokortikoid (pulse ≥ 250 mg/gün metil prednizolon) verilmesine karar verilebileceği, yüksek doz glukokortikoid tedavisinin vaka bazında, bazı durumlarda sorumlu hekimin ve/veya romatoloji uzmanının önerisi ile 3 güne kadar

kullanılabileceği belirtilmiştir. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğeri metilprednizolon ile tedaviye devam edilmesi gerektiği, en az 3 gün süreyle kullanılan glukokortikoid tedavisine cevap vermeyerek inflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi MAS tablolarında ise anti-sitokin ilaçların kullanımının düşünülmesi gerektiği söylenmiştir (8).

Kortikosteroidler ciddi COVID-19’da kullanılmakta olup önemli yan etkileri vardır. Uzun süren steroid tedavisi hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın bozulmasına ve adrenal yetmezliğe neden olur. Bunun için uygun doz azaltımı yapılarak kesilmesi önerilir (199). Ayrıca; osteoporoz, steroid kaynaklı miyopati, doza bağımlı hiperglisemi, osteonekroz, cushingoid özelliklerin gelişimi, enfeksiyona eğilim, dem, hipertansiyon, gastrit, mide ülseri, gastrointestinal sistem kanaması ve nöropsikiyatrik yan etkiler (depresyon-mani-psikoz) gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (200).

3. MATERYAL-METOD

3.1. Etik Kurul Onayı ve İzinler

Çalışmamız için öncelikle T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan, 30.09.2021 tarihinde izin alındı. Ardından T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 22.04.2022 tarihinde çalışmamızı onayladı. Çalışmamız için herhangi bir kurumdan maddi finansman desteği alınmadı. Arşiv taraması için ise Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden gerekli izinler alındı.

3.2. Araştırma Tipi ve Yeri

Araştırmamız gözlemsel, kesitsel, retrospektif bir çalışmadır. Araştırmaya yatarak tedavi gören hastalar, alınma ve dışlanma kriterleri göz önüne alınarak dahil edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Verilerin Toplanması

3.3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde COVID-19 servisinde veya YBÜ'de 15.03.2020 - 01.06.2022 tarihleri arasında ICD 10 tanı kodlama sitemine göre 'U07.3 COVID-19' tanısı ile yatarak tedavi gören 286 hasta dahil edildi.

3.3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

-Çalışmaya belirlenen tarihler arasında yatışı yapılmış, SARS-CoV-2 RT-PCR test sonucu pozitif olan,

-18 yaşından büyük,

-Hastane yatışı en az 10 gün olan,

-En az 10 gün kortikosteroid tedavisi alan tüm hastalar

-Araştırmada değerlendirilen laboratuvar bulgularının gün aşırı ölçüldüğü hastalar dahil edilmiştir.

3.3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

-SARS-CoV-2 RT-PCR test sonucu negatif olan veya test sonucu olmayan,

-18 yaşından küçük,

-10 günden az yatışı olan,

-En az 10 gün kortikosteroid tedavisi almamış,

-Gün aşırı rutin kan sonuçlarında birden fazla eksiklik olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tekrarlayan yatışı olan hastalarda, hastanın ilk yatışına ait veriler kullanıldı.

3.4. Araştırma Verileri

Hastalara ait tüm veriler hastane elektronik bilgi sisteminden, hasta dosyası ve hasta izlem formlarından alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, eşlik eden hastalıkları vb. demografik verileri kaydedildi. Aynı zamanda hastaların radyolojik görüntüleme sonucu, takip edildiği servis, tedavide kullanılan steroid türü-dozu, COVID-19 ile ilgili ek tedavileri, antibiyotik kullanımı kaydedildi. Laboratuvar tetkiklerinden ise nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, ferritin, D-Dimer, prokalsitonin, CRP, LDH değerleri için gün aşırı sonuçları kaydedildi. NLO (nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı) ve SII (sistemik immün-inflamasyon indeksi) hesaplandı. Laboratuvar sonuçları kaydedilirken; kortikosteroid tedavisinin 1. veya 2. gününde ölçülen değerler; 1. gün değerleri olarak, 3. veya 4. gününde ölçülen değerler;

3. gün değerleri olarak, 5. veya 6. gününde ölçülen değerler; 5. gün değerleri olarak, 7. veya 8. gününde ölçülen değerler; 7. gün değerleri olarak, 9. veya 10. gününde ölçülen değerler ise 9. gün değerleri olarak kabul edildi.

Servise yatışı yapıp servisten taburcu olan hastalar ile yoğun bakımdan servise devir olan hastalar “iyi prognoz” gösteren hastalar olarak kabul edildi. Serviste takip edilirken hayatını kaybeden, YBÜ’de takip edilirken hayatını kaybeden ya da serviste takip edilirken YBÜ’ye devir olan hastalar ise “kötü prognoza” sahip hastalar olarak belirlendi. Hastaların prognoz durumları buna göre kayıt edildi.

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların, kötü ve iyi prognoza sahip hastaların cinsiyet dağılımına bakıldı. Aynı gruplarda hastaların yaş aralığı, yaş ortalamaları $\pm$ SS hesaplandı. Yaş dilimlerine göre sınıflandırılan hastaların bu gruplardaki dağılımı incelendi. Hastaların sigara öyküsü, sigara kullanım miktarı bu gruplarda incelendi. Eşlik eden komorbiditelerin oranı tüm gruplarda hesaplandı ve kötü-iyi prognoz grupları için karşılaştırıldı. Yine, eşlik eden hastalığı olan ve olmayan hastalar prognoz yönünden karşılaştırıldı.

Hastaların toraks BT bulgularının yaygınlığı ve toraks BT’deki lezyonlarının türü incelendi, kötü ve iyi prognoz grupları için karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kortikosteroid tedavi günlerine göre servis veya yoğun bakım yatışları incelendi. Hastaların tedavi günlerine göre yatış yerleri, prognoz grupları için karşılaştırıldı.

Hastalara başlanan kortikosteroid molekülünün türüne, dozlarına, etken maddenin tedavi günlerine göre dağılımına bakıldı. Bunlar kötü ve iyi prognoz grupları için karşılaştırıldı.

Kortikosteroid tedavisi süresince hastaların herhangi bir günde antibiyotik kullanımı olup olmadığına bakıldı. Hiç antibiyotik kullanımı olmayan ile antibiyotik kullanan hastalar prognoz yönünden karşılaştırıldı.

Ek tedavi olarak favipiravir ya da hidroksiklorokin alan hastalar incelendi. Bu ek tedavileri alan hastalar prognoz açısından karşılaştırıldı.

Kortikosteroid tedavisine yanıtı olmadığı düşünülen ve bu nedenle anti-sitokin tedavi verilen hastalar incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların gün aşırı laboratuvar parametrelerine bakıldı. Biyokimyasal ve hücresel parametre sonuçlarının ortalama değerleri $\pm$ SS hesaplandı. Bu değerler kötü prognoz ve iyi prognoz grupları için karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucu anlamlı olan değerler incelendi.

Kortikosteroid tedavisine yanıtı değerlendirmek üzere tüm parametreler için 1.-3. gün, 3.-5. gün, 5.-7. gün, 7.-9. gün değişimleri hesaplandı. Değişimlerin anlamlı olarak farklı bulunduğu günler için ROC analizi yapıldı, ROC analizi anlamlı bulunan parametreler için ise lojistik regresyon modeli oluşturuldu.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında toplanan verilerin analizinde SPSS 26.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyan gruplar için bağımsız student's t-testi, normal dağılıma uymayan gruplarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans (yüzde oranı), ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testine başvuruldu. Parametrelerin tedavi günleri arasındaki farkını belirlemek için Friedman Testi kullanıldı. COVID-19 nedeniyle izlenen hastaların prognozunu belirlemede bağımsız değişkenlerin, tedavi günleri arasındaki oransal farklarını değerlendirmek için ROC analizi kullanıldı. ROC analizi ile anlamlı bulunan değerler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Verilerin değerlendirmesi ise %95 güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde yapıldı.



4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında COVID-19 servisi veya YBÜ'ye toplam 1487 COVID-19 tanılı hasta yatırıldı. Bu hastaların 696'sının yatış süresi 10 günden az olduğu için, 412 hasta kortikosteroid tedavisi almadığı için, 93 hasta ise gün aşırı bakılan laboratuvar değerlerinde birden fazla eksiklik olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Tüm dahil edilme kriterlerimizi karşılayan 286 hasta çalışmaya dahil edildi. Servise yatışı yapıp servisten taburcu olan hastalar 160 hasta (%55,9) ile yoğun bakımdan servise devir olup sonrasında taburcu olan hastalar 26 hasta (%9,1) iyi prognoz grubundaydı. Serviste takip edilirken yaşamını yitiren 10 hasta (%3,5), YBÜ'de takip edilirken yaşamını yitiren 31 hasta (%10,8) ya da serviste takip edilirken yoğun bakım ünitesine devir olan 59 hasta (%20,6) ise kötü prognoz grubundaydı. Buna göre, hastaların 186'sı iyi prognoza, 100 hasta ise kötü prognoza sahipti. Kötü prognoz olarak sınıfladığımız tüm hastaların takipleri sonunda hayatını kaybettiği görüldü.

4.1. Sosyodemografik Veriler

4.1.1. Cinsiyet ve Yaş

Çalışmaya dahil edilen hastaların 166'sı (%58) erkek, 120'si (%42) kadındı. Kötü prognoza sahip erkek sayısı 67 (%40,4) kadın sayısı ise 33 (%27,5) kadardı. Erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre kötü prognoz oranı daha yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,032$) (Tablo 3).

Hastalarımızın yaşları 19-101 arasında değişmekteydi. Tüm hastaların yaş ortalaması $67,4 \pm 14,5$ olarak bulundu. Kötü prognoza sahip 100 hastanın yaş ortalaması $72,9 \pm 12,5$ bulunurken, iyi prognoza sahip 186 hastanın yaş ortalaması $64,4 \pm 14,7$ olarak bulundu (Tablo 3).

Hastaların yaşı DSÖ tarafından belirlenen yaş dilimlerine uygun olarak 0-18 yaş, 18-64 yaş, 65-74 yaş, 75-84 yaş ve 84 yaş üzeri şeklinde gruplandırıldı (Tablo 3). Artan yaş ile kötü prognoz ve mortalite ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

(p=0,001). Hasta grubumuzda yaş ve cinsiyetin prognozla ilişkisi Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Hasta Grubunda Yaş ve Cinsiyetin Prognozla İlişkisi.

Cinsiyet-Yaş		Kötü Prognoz	İyi Prognoz	Toplam
Cinsiyet	Erkek sayı, (%)	67 (40,4)	99 (59,6)	166 (58)
	Kadın sayı, (%)	33 (27,5)	97 (72,5)	120 (42)
Yaş Aralığı, Yaş Ortalama $\pm$ SS		32-101, 72,9 $\pm$ 12,5	19-93, 64,4 $\pm$ 14,7	19-101, 67,4 $\pm$ 14,5
Yaş Dilimleri	18-64 yaş sayı, (%)	26 (23,4)	85 (76,6)	111 (33,8)
	65-74 yaş sayı, (%)	24 (31,6)	52 (68,4)	76 (26,6)
	75-84 yaş sayı, (%)	35 (48,6)	37 (51,4)	72 (25,2)
	>84 yaş sayı, (%)	15 (55,6)	12 (44,4)	27 (9,4)

4.2. Komorbiditeler ve Sigara Öyküsü

Hastalarımızın komorbiditeleri; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), astım-kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kronik böbrek hastalığı (KBH), malignite ve diğer ek hastalıklar olarak sınıflandırıldı. Bunun yanında ayrıca sigara öyküsü de değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar hiç sigara kullanmamış, sigara öyküsü bilinmiyor ve sigara öyküsü mevcut (bırakmış ya da aktif kullanıyor) olarak gruplandırıldı (Tablo 4). Sigara öyküsü olanların, sigara öyküsü olmayan hastalara göre kötü prognoz oranı daha yüksek saptanmış olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,71$). Ancak sigara öyküsü bilinmeyen hasta sayısının yüksek olması nedeniyle, yapılan analiz sonucunun güvenilir olmadığı düşünüldü. Sigara içmiş olan olan 77 hastanın ortalama $38,3 \pm 14,5$ paket-yıl sigara öyküsü mevcuttu.

Tablo 4. Prognoz Sigara İlişkisi.

Sigara öyküsü	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
Var (Aktif-Bırakmış)	26 (33,8)	51 (66,2)	77 (26,9)
Yok	16 (29,6)	38 (70,4)	54 (18,9)
Bilinmiyor	58 (37,4)	97 (62,6)	155 (54,2)

Çalışmamızdaki hastalarda komorbidite olarak en çok HT görülmekle birlikte DM, astım-KOAH ve KAH da çalışmamızda diğer sık görülen komorbiditeler olarak belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm Grupta, İyi ve Kötü Prognoz Gruplarında Eşlik Eden Komorbiditelerin Oranı.

Komorbidite	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
DM	30 (36,6)	52 (63,4)	82 (28,6)
HT	43 (39)	67 (61)	110 (38,4)
KAH	22 (40)	34 (60)	56 (19,2)
KKY	10 (41,6)	14 (58,4)	24 (8)
Astım-KOAH	24 (37,5)	40 (62,5)	64 (22)
KBH	9 (50)	9 (50)	18 (6)
Malignite	14 (50)	14 (50)	28(9,8)
Diğer Hastalık	23 (34,3)	44 (65,7)	67 (23)

Çalışmamızda, eşlik eden hastalığı olanlarda, olmayanlara göre; kötü prognoza sahip olma oranları yüksek olmakla birlikte, hiçbir hastalık için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Eşlik Eden Hastalıkların Kötü Prognoz ile İlişkisi.

Kororbidite	Kötü Prognoz		Toplam sayı, (%)	p*
	Hastalık Yok sayı, (%)	Hastalık Var sayı, (%)		
DM	70 (34,3)	30 (36,6)	82 (28)	0,78
HT	57 (32,4)	43 (39)	110 (38)	0,25
KAH	78 (33,8)	22 (40)	56 (19,2)	0,43
KKY	90 (34,4)	10 (41,6)	24 (8)	0,50
Astım-KOAH	76 (34,2)	24 (37,5)	64 (22)	0,65
KBH	91 (34)	9 (50)	18 (6)	0,20
Malignite	83 (33,3)	14 (50)	28 (9,8)	0,09
Diğer Hastalık	77 (35,2)	23 (34,3)	67 (23)	1,00

* p değeri, kötü prognoz grubunda hastalık olan ve olmayan gruplar arasındaki farkı göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada eşlik eden hastalık sayısı arttıkça kötü prognoz oranının arttığını saptamış olsak da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,12$). Ancak hiç eşlik eden hastalığı olmayanlar ile en az bir eşlik eden hastalığı olanlar iki grup olarak değerlendirilip, bu iki grup hasta karşılaştırıldığında (Tablo 7) aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0,027$).

Tablo 7. Eşlik Eden Hastalık Varlığı ile Prognoz İlişkisi.

Hastalık sayısı	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
Ek hastalığı olmayan hastalar	12 (21,8)	43 (78,2)	55 (19,2)
En az 1 ek hastalığı olan hastalar	88 (38,1)	143 (61,9)	231 (80,8)

4.3. Görüntüleme Parametreleri

Görüntüleme verilerinde hastaların COVID-19 tanısı aldığı dönemde çekilen toraks BT sonuçları baz alındı. Bunun nedeni bazı çalışmalarda spesifik toraks BT sonuçlarının ciddi hastalık ile ilişkili olduğunun bulunmasıydı (100, 101).

Toraks BT bulguları hastalık yaygınlığı yönünden tek akciğerde lezyon veya bilateral tutulum şeklinde, lezyon türü yönünden ise buzlu cam görünümü, konsolidasyon, nodüler lezyonlar, buzlu cam görünümü + konsolidasyon ve buzlu cam görünümü + nodüler lezyonlar olmak üzere sınıflandırıldı. Altı hastada ise toraks BT’de tutulum mevcut değildi (Tablo 8 ve 9).

Tutulumu bilateral olan hastalarda kötü prognoz oranı tek taraflı tutulumu olan hastalara göre daha yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,087$). Toraks BT tutulum özelliklerine göre buzlu cam görünümü + konsolidasyonu olanların kötü prognoz oranı diğer tutulum türlerine kıyasla daha yüksek bulunsa da aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,073$).

Tablo 8. Toraks BT’deki Bulguların Yaygınlığı ile Prognoz İlişkisi.

Toraks BT Bulgusu	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
Bilateral	91 (37)	155 (63)	246 (86)
Tek	9 (26,5)	25 (6,5)	34 (12)
Tutulum Yok	0 (0)	6 (100)	6 (2)

Tablo 9. Toraks BT’deki Lezyonların Türü ile Prognoz İlişkisi.

Toraks BT’deki lezyonun türü	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
Buzlu cam görünümü	59 (31,7)	127 (68,3)	186 (65)
Konsolidasyon	4 (30,8)	9 (69,2)	13 (4,5)
Nodüler lezyonlar	1 (33)	2 (67)	3 (1)
Buzlu cam görünümü + konsolidasyon	34 (47,9)	37 (52,7)	71 (25)
Buzlu cam görünümü + nodüler lezyon	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (2,5)
Tutulum yok	0	6 (100)	6 (2)

4.4. Yatış Yeri

Hastaların kortikosteroid tedavisinin günlerine göre takip edildikleri servis değerlendirildiğinde tedavinin 1. gününde serviste takip edilen hasta sayısı 231 (%81), YBÜ’de takip edilen hasta sayısı 55 (%19) olarak saptandı (Tablo 10). Tedavinin 9. gününde ise YBÜ’de takip edilen hasta sayısı 92 idi (%32) (Tablo 10). Bir diğer deyişle, kortikosteroid tedavisinin ilerleyen günlerinde YBÜ’de takibi yapılan hasta sayısında artış gözlemlendi.

YBÜ’de takip edilen hastaların mortalite oranların yüksekliği serviste takip edilen hastalara göre tahmin edildiği şekilde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 10. Yatış Yeri ile Prognoz İlişkisi.

Gün Sayısı	Yatış Yeri	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
1.gün	Servis	69 (29,9)	162 (70,1)	231 (81)
	YBÜ	31 (56,4)	24 (43,6)	55 (19)
9. gün	Servis	10 (5,2)	184 (94,8)	194 (68)
	YBÜ	90 (97,8)	2 (2,2)	92 (32)

4.5. Tedaviler

4.5.1. Kortikosteroid Tedavisi

Çalışmamızda hastalara kortikosteroid olarak ya metilprednizolon ya da deksametazon başlandı. Metilprednizolon başlangıç tedavi dozlarımız 0,5 mg/kg (n=93, %40), 1 mg/kg (n=127, %53) ve mini-pulse (250 mg/gün) (n=16, %7) olacak şekildeydi (Tablo 11). Deksametazon başlangıç tedavi dozu ise 6 mg ve daha düşük başlanan hastalar (n=27, %50) ile 8 mg ve daha yüksek doz (n=27, %50) başlanan hastalar olmak üzere iki grupta toplandı (Tablo 11). Başlangıç tedavi dozlarının prognoz ile ilişkisi anlamlı bulunmadı (p=0,087).

Tablo 11. Kortikosteroid Başlangıç Dozu ile Prognoz İlişkisi.

Kortikosteroid Başlangıç Dozu	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
0,5 mg/kg metilprednizolon veya ≤ 6 mg deksametazon	48 (33)	72 (67)	120 (42)
1 mg/kg metilprednizolon veya ≥ 8 mg deksametazon	50 (33)	100 (67)	150 (52)

Mini-pulse metilprednizolon (250 mg/gün)	2 (12)	14 (88)	16 (6)
---	---------------	----------------	---------------

Kortikosteroid tedavisinde kullanılan molekül türünün prognoza etkisini değerlendirmek için deksametazon ve metilprednizolon alan hastalar tedavi günlerine göre karşılaştırıldı (Tablo 12). Kortikosteroid tedavisinin 1. gününde deksametazon başlanan hastalarda kötü prognoz oranı, metilprednizolon başlananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$). Diğer günlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,062$, $p=0,14$, $p=0,18$, $p=0,14$). İlerleyen günlerde anlamlı fark bulunmamasının, kötü prognoz grubundaki hastalarda tedavinin ilerleyen günlerinde deksametazon yerine metilprednizolon kullanımına geçiş yapılmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Tablo 12. Hastalara Uygulanan Steroid Molekülünün Türü ile Takip Günlerindeki Prognoz İlişkisi.

Gün Sayısı	Steroid Türü	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
1.gün	Metilprednizolon	72 (31)	160 (69)	232 (81)
	Deksametazon	28 (52)	26 (48)	54 (19)
3. gün	Metilprednizolon	78 (33)	162 (67)	240 (84)
	Deksametazon	28 (52)	18 (48)	46 (16)
5. gün	Metilprednizolon	82 (32)	165 (68)	247 (86)
	Deksametazon	18 (46)	21 (54)	39(14)
7. gün	Metilprednizolon	85 (34)	168 (66)	253 (88)

	Deksametazon	15 (46)	18 (54)	33 (12)
9. gün	Metilprednizolon	88 (34)	167 (66)	255 (89)
	Deksametazon	22 (71)	9 (29)	31 (11)

4.5.2. Antibiyotik Tedavisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların antibiyotik kullanım oranları değerlendirildi. Tedavinin herhangi bir gününde antibiyotik kullanımı olan hastaların kötü prognoza sahip olma oranlarına bakıldı (Tablo 13). Antibiyotik kullanımı ile kötü prognoz istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulundu ($p<0,001$). Bu durumun, hem COVID-19 tedavisi devam ederken oluşan sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olabileceği, hem de viral-bakteriyel pnömoni ayrımı net yapılamadığından yaygın akciğer tutulumu olan hastalara, gereksiz yere antibiyotik tedavisi başlanması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Tablo 13. Antibiyotik Kullanımı ile Prognoz İlişkisi.

Antibiyotik Kullanımı	Kötü Prognoz sayı, (%)	İyi Prognoz sayı, (%)	Toplam sayı, (%)
Var	98 (41)	137 (59)	235 (82)
Yok	2 (4)	49 (96)	51 (18)

4.5.3. Diğer Tedaviler

Hastalarımız kortikosteroid tedavisi dışında ek tedavi olarak hidroksiklorokin ve favipiravir tedavisi almıştı (Tablo 14). Favipiravir tedavisi alan hastaların ek tedavi almayan hastalara göre kötü prognoz oranının yüksek olduğu ($p=0,002$), hidroksiklorokin tedavisinin ise prognoza anlamlı etkisinin olmadığı bulundu ($p=1,00$). Her iki tedavinin prognoza etkisi açısından değerlendirildiğinde birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğünün olmadığı saptandı ($p=0,24$). Bu tedaviler

güncel tedavi rehberimizden çıkarılmış olup ülkemizde artık COVID-19 tedavisinde kullanılmamaktadır.

Tablo 14. Kortikosteroid Dışı Tedaviler ile Prognoz İlişkisi

Ek tedavi	Kötü Prognoz (Sayı, %)	İyi Prognoz (Sayı, %)	Toplam (Sayı, %)
Favipiravir	84 (41)	121 (59)	205 (71,7)
Hidroksiklorokin	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (2,4)
Ek Tedavi Yok	15 (20,3)	59 (79,7)	74 (25,9)

Çalışmamızda kortikosteroid tedavisine yeterli cevabı olmadığı düşünülen hastalara, anti-sitokin tedavi olarak tosilizumab (8 hasta) ve anakinra (18 hasta) verildi. Steroid tedavisinin ilk 10 gün içinde anti-sitokin verilen ve ilk 10 günden sonra anti-sitokin verilen hasta sayıları Tablo 15’te gösterildi.

Tablo 15. Anti-Sitokin Tedavinin; Kortikosteroid Tedavisine Göre Zamanı ve Prognoz Gruplarına Dağılımı.

Anti-Sitokin Türü	Kötü Prognoz		İyi Prognoz	
	Tedavinin ilk 10 günü içinde	Tedavinin 10. gününden sonra	Tedavinin ilk 10 günü içinde	Tedavinin 10. gününden sonra
Anakinra	6	4	8	0
Tosilizumab	1	1	5	1

4.6. Laboratuvar Parametreleri

Çalışmamızda hastaların COVID-19’a yönelik steroid tedavisi başlandığı gün ve ardışık günlerde (1., 3., 5., 7., ve 9. günlerde) yapılan kan tetkiklerinde tedaviye cevabı değerlendirmeye yardımcı olabilecek bazı parametreler incelendi. Bu parametreler seçilirken daha önce yapılan çalışmalar baz alındı. COVID-19 hastalarında prognozla

ilişkili parametreleri inceleyen önceki çalışmalarda; nötrofil, lenfosit, platelet sayıları, CRP, prokalsitonin, D-Dimer, LDH, ferritin düzeyleriyle mortalitenin ilişkili olduğu görülmüştü (11, 13, 15, 17, 109, 122, 126, 133, 135, 138, 141). Bu nedenle çalışmamızda bu parametreler değerlendirildi. Aynı zamanda bu parametrelerle birlikte NLO (nötrofil/lenfosit oranı) ve SII (sistemik immün-inflamatuvar indeks) da hesaplandı (12, 110, 123, 144).

4.6.1. Biyokimyasal Parametreler

Çalışmamızda incelediğimiz biyokimyasal parametrelerin (CRP, prokalsitonin, LDH, D-Dimer ve ferritin) kortikosteroid tedavisinin 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerinde ölçülen ortalama değerleri, iyi prognoz ve kötü prognoz gruplarında değerlendirildi (Tablo 16 ve 17).

Tablo 16. Kötü Prognoz Grubunda Olan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Kortikosteroid Tedavi Günlerine Göre Ortalama Değerleri.

Parametreler	1.gün (ortalama $\pm$ SS)	3.gün (ortalama $\pm$ SS)	5.gün (ortalama $\pm$ SS)	7.gün (ortalama $\pm$ SS)	9.gün (ortalama $\pm$ SS)
CRP, mg/L	138,6 $\pm$ 82,9	100,5 $\pm$ 75	89,6 $\pm$ 63,8	106,7 $\pm$ 81,4	122,8 $\pm$ 95,7
Prokalsitonin, ng/mL	0,95 $\pm$ 2,03	0,85 $\pm$ 1,61	1,67 $\pm$ 8,92	3,12 $\pm$ 12,2	6,61 $\pm$ 18,4
LDH, U/L	549 $\pm$ 45	585 $\pm$ 538	578 $\pm$ 236	615 $\pm$ 302	1114 $\pm$ 3324
D-Dimer, ng/mL	1812 $\pm$ 4185	1506 $\pm$ 2344	1604 $\pm$ 2278	1774 $\pm$ 2203	3139 $\pm$ 5376
Ferritin, ng/mL	822 $\pm$ 666	912 $\pm$ 630	943 $\pm$ 632	1047 $\pm$ 637	1151 $\pm$ 648

Tablo 17. İyi Prognoz Grubunda Olan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Kortikosteroid Tedavi Günlerine Göre Ortalama Değerleri.

Parametreler	1.gün (ortalama ± SS)	3.gün (ortalama ± SS)	5.gün (ortalama ± SS)	7.gün (ortalama ± SS)	9.gün (ortalama ± SS)
CRP, mg/L	104,4±83,5	75,2±57,2	48,9±42,3	32,8±40,8	18,7±28,5
Prokalsitonin, ng/mL	0,82±5,12	0,68±3,74	0,45±2,11	0,91±8,12	0,68±6,57
LDH, U/L	411±186	378±162	374±146	331±116	300±105
D-Dimer, ng/mL	854±1930	664±925	623±771	618±720	505±702
Ferritin, ng/mL	611±541	679±558	665±551	635±540	563±471

Çalışmamızda hastaların kortikosteroid tedavisinin ilk gününde, iyi prognoz ve kötü prognoz grupları arasında CRP değerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,031$). Tedavinin 3., 5., 7. ve 9. günlerinde ise istatistiksel anlamlılık için p değerleri sırasıyla $p=0,53$, $p=0,015$, $p<0,001$ ve $p<0,001$ olarak bulundu.

Kortikosteroid tedavisinin ilk gününde gruplar arasındaki prokalsitonin değerindeki farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,037$). Aynı parametre için kortikosteroid tedavisinin 3., 5., 7. ve 9. günlerinde ise istatistiksel anlamlılık için p değerleri sırasıyla $p=0,006$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ olarak bulundu.

Laboratuvar analizleri sonuç raporunda; prokalsitonin değeri <0.5 ng/mL olanlar negatif, $0.5-2$ ng/mL arası borderline, >2 ng/mL ise pozitif olarak değerlendirilse de çalışmamızın istatistiksel analizlerinde borderline olan grubu da prokalsitonin pozitif grubuna dahil ederek, kortikosteroid tedavisi süresince herhangi bir günde prokalsitonin pozitifliği olan hastalarda prognoz değerlendirmesi yapıldı (Tablo 18). Kortikosteroid tedavisinin herhangi bir gününde prokalsitonin pozitifliği ile kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki bulundu ($p<0,001$).

Tablo 18. Herhangi Bir Günde Saptanan Prokalsitonin Pozitifliğinin Prognoz ile İlişkisi.

Prokalsitonin	Kötü Prognoz sayı (%)	İyi Prognoz sayı (%)	Toplam sayı (%)
Pozitif	68 (%62,4)	94 (%37,6)	162 (%56,6)
Negatif	26 (%16)	83 (%84)	109 (%38,1)

Kötü ve iyi prognoz grupları incelendiğinde, kortikosteroid tedavisinin ilk gününde gruplar arasında LDH düzeyindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,045$). Tedavinin 3., 5., 7. ve 9. günlerinde ise istatistiksel anlamlılık için p değerleri sırasıyla $p=0,22$, $p=0,10$, $p=0,007$, $p<0,001$ olarak bulundu.

Kortikosteroid tedavisinin ilk gününde gruplar arasında D-Dimer değerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$). Tedavinin 3. 5. 7. ve 9. günlerinde ise istatistiksel anlamlılık için p değerleri sırasıyla $p=0,094$, $p<0,015$, $p=0,021$, $p=0,003$ olarak bulundu.

Hastaların kortikosteroid tedavisinin 9. gününde, kötü ve iyi prognoz grupları arasında ferritin değerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,047$). Tedavinin 1. 3. 5. ve 7. günlerinde ise gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,75$, $p=0,32$, $p=0,83$, $p=0,40$).

Tablo 19. Kortikosteroid Tedavisi Süresince Ölçülen Biyokimyasal Parametre Ortalama Değerlerinin Anlamlı Farklı Bulunduğu İlk Günün Prognoz ile İlişkisi.

Parametre (anlamlı olduğu ilk gün)	Tüm Grup (ortalama-ortanca değer)	İyi Prognoz (ortalama-ortanca değer)	Kötü Prognoz (ortalama-ortanca değer)	p^*
1.gün CRP, mg/L	116,39±84,7 104	104,4±83,5 83,5	138,6±82,9 125,5	0,031
1.gün Prokalsitonin, ng/mL	0,86±4,33 0,19	0,82±5,12 0,15	0,94±2,03 0,27	0,037

1. gün LDH, U/L	459±312 396,5	411±186 378	549±425 448	0,045
1.gün D-Dimer, ng/mL	1192±2957 383	854±1930 359	1812±4185 480	0,016
9.gün Ferritin, ng/mL	967±607 563	563±471 449	1151,2±648 565	0,047

* p değeri iyi ve kötü prognoz gruplarının farkını göstermektedir.

4.6.2. Hücresel Parametreler

Çalışmamızda incelediğimiz hücresel parametrelerin (nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLO, SII) kortikosteroid tedavisinin 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerinde ortalama değerleri, iyi prognoz ve kötü prognoz gruplarında karşılaştırıldı (Tablo 20 ve 21).

Tablo 20. Kötü Prognoz Grubunda Olan Hastaların Hücresel Parametrelerinin Kortikosteroid Tedavi Günlerine Göre Ortalama Değerleri.

Parametreler	1. gün (ortalama ± SS)	3. gün (ortalama ± SS)	5. gün (ortalama ± SS)	7. gün (ortalama ± SS)	9. gün (ortalama ± SS)
Nötrofil x10 ³ /μL	7,6±5,4	9,4±5,8	9,9±5,8	11,9±6,4	13,3±7,9
Lenfosit x10 ³ /μL	1,5±6,9	1,3±7,2	0,8±2,9	1,5±10,1	1,5±8,5
NLO	16±22	21±18	26±20	31±24	34±30
SII	3819±7112	4935±5689	5992±6230	7843±8241	7886±11102

Tablo 21. İyi Prognoz Grubunda Olan Hastaların Hücresel Parametrelerinin Kortikosteroid Tedavi Günlerine Göre Ortalama Değerleri.

Parametreler	1. gün (ortalama ± SS)	3. gün (ortalama ± SS)	5. gün (ortalama ± SS)	7. gün (ortalama ± SS)	9. gün (ortalama ± SS)
Nötrofil $\times 10^3/\mu\text{L}$	6,2±4	7,3±4,4	7,4±4,6	7,5±3,6	7,5±3,2
Lenfosit $\times 10^3/\mu\text{L}$	1±3,2	1±3,2	1,1±2,4	1,4±3,3	1,7±3,1
NLO	10±11	11±10	11±10	10±10	8±9
SII	2479±3079	3053±3384	2968±2862	2729±2644	2240±2173

Kortikosteroid tedavisinin 5. gününde iki grup arasında nötrofil sayıları yönünden var olan farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,016$). Kortikosteroid tedavisinin 1., 3., 7. ve 9. günlerinde nötrofil sayıları için gruplar arasındaki farkın istatistiksel p değerleri sırasıyla $p=0,50$, $p=0,15$, $p=0,008$, $p<0,00,1$ olarak bulundu.

Tedavinin 3. gününde iki grup arasında, lenfosit sayıları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,016$). Tedavinin ilk günü dışında tüm günlerde de farklılık anlamlı bulundu (sırasıyla 1., 5., 7. ve 9. günler için $p=0,69$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

İki grup arasında, kortikosteroid tedavisinin 1. gününde NLO'daki farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,049$). Kortikosteroid tedavisinin 3. 5. 7. ve 9. günlerinde ise istatistiksel anlamlılık için p değerleri sırasıyla; $p=0,44$, $p=0,10$, $p=0,022$ ve $p=0,003$ olarak bulundu.

Kortikosteroid tedavisi süresince (1., 3., 5., 7. ve 9. gün), iki grup arasında değerlendirilen SII'da anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=1,00$, $p=1,00$, $p=1,00$, $p=0,31$, $p=0,16$).

Kortikosteroid tedavisi süresince gruplar arasında anlamlı fark saptanan parametrelerin, farkın saptandığı ilk gün ölçülen değerleri Tablo 22’de topluca sunulmuştur.

Tablo 22. Kortikosteroid Tedavisi Süresince Ölçülen Hücresel Parametrelerin Prognozla İlişkisi.

Parametre (anlamlı olduğu ilk gün)	Toplam (ortalama-ortanca değer)	İyi Prognoz (ortalama-ortanca değer)	Kötü Prognoz (ortalama-ortanca değer)	p*
5. gün Nötrofil x10 ³ /µL	8,2±5,1 7,3	7,4±3,6 6,6	9,9±5,6 9,9	0,016
3. gün Lenfosit x10 ³ /µL	1,1±4,8 0,7	1,0±2, 0,7	1,3±7,2 0,5	0,016
1.gün NLO	12±16 7,61	10±11 7,29	16±22 8,26	0,049
1.gün SII	2948±4913 1493	2479±3079 1308	4935±5689 2852	1,00

* p değeri iyi ve kötü prognoz gruplarının farkını göstermektedir.

4.7. Kortikosteroid Tedavisine Yanıtı Değerlendirme

Kortikosteroid tedavisine yanıtı değerlendirmek üzere, seçtiğimiz parametrelerde zaman içinde değişime bakmayı amaçladığımız çalışmamızda, parametrelerin kortikosteroid tedavisinin 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerdeki değerleri dikkate alındı. Bu günlerde ölçülen düzeyler arasındaki farkı değerlendirmek için Friedman testi kullanıldı. Anlamlı kabul edilen farkların olduğu günler yeniden değerlendirmeye alınarak, gün aşırı ölçümlerde anlamlı fark olan günlerin yüzdesel değişimi hesaplandı. Kötü prognozu olan hastalarda bu yüzdesel değişimlerin ROC analizi yapıldı. ROC analizindeki anlamlı değerlere göre eşik değeri belirlendi. ROC eğrisi anlamlı bulunan

değişim oranları için tek değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu. İyi prognoz referans grup alınarak kötü prognoz üzerinde etkili olan faktörler belirlendi. Buna göre;

- CRP düzeyinin 3. ile 5. günler ve 5. ile 7. günler arasındaki farkı,
- Prokalsitonin düzeyinin 5. ile 7. günler arasındaki farkı,
- LDH değerinin 3. ile 5. günler ve 5. ile 7. günler arasındaki farkı,
- Ferritin değerinin 5. ile 7. günler arası farkı,
- Nötrofil sayısının 5. ile 7. günler arası farkı,
- Lenfosit sayısının 3. ile 5. günler arası ve 5. ile 7. günler arası farkı,
- NLO'nun 3. ile 5. günler ve 5. ile 7. günler arası farkı,
- SII'nin 3. ile 5. günler ve 5. ile 7. günler arası farkı ROC analizi sonucunda anlamlı kabul edilerek incelendi.

CRP değerleri arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$ ve $p<0,001$) ve analiz sonuçları Tablo 23'te gösterildi. Daha sonra bu değerler için yapılan regresyon analizinde ise CRP 5. gün değeri ile CRP 7. gün değeri arasındaki değişiklik anlamlı bulundu (Odds Ratio (OR):1,003 ve $p=0,008$) (Tablo 24).

Tablo 23. CRP Değeri Değişimlerinin ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
CRP 3-5	0,63	<0,001	29,2	60,2	65,3
CRP 5-7	0,74	<0,001	31,9	75,5	69,9

Tablo 24. CRP Değeri Değişimi Anlamli Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
CRP 3-5	0,000	0,83	1,000
CRP 5-7	0,003	0,008	1,003 (1,001-1,005)

Bu sonuçlara göre CRP 5. gün değeri ile CRP 7. gün değeri arasında %31,9'dan fazla artış olmasının kortikosteroid tedavisine devam edilmesi durumunda bile hastanın kötü prognoz-mortalite riskini anlamli düzeyde artırdığı belirlendi.

Prokalsitonin değerleri arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Analiz sonuçları Tablo 25'te gösterildi. Prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün arası değişim anlamli kabul edilirken ($p=0,001$), 3. gün ile 5. gün arasındaki değişim anlamli değildi ($p=0,052$). Daha sonra prokalsitonin 5. gün ve 7. gün değerlerinin değişimi için yapılan regresyon analizinde prokalsitonin 5. gün değeri ile prokalsitonin 7. gün değeri arasındaki değişiklik anlamli kabul edildi. (OR:1,006 ve $p=0,001$) (Tablo 26).

Tablo 25. Prokalsitonin Değeri Değişimlerinin ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Prokalsitonin 3-5	0,57	0,052	35,4	33,8	88,3
Prokalsitonin 5-7	0,68	0,001	16,8	48,2	83,9

Tablo 26. Prokalsitonin Değeri Değişiminin Anlamli Olan Günlerinin Lojistik Regresyonu.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
Prokalsitonin 5-7	0,006	0,001	1,006 (1,002-1,010)

Prokalsitonin değerinin 5. gün ve 7. gün arası değişiminin %16,8'den büyük olmasının, kortikosteroid tedavisine devam edilmesi durumunda bile, hastanın kötü prognoz riskini anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi.

LDH değerleri arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Analiz sonuçları Tablo 27'de gösterildi ve sonuçlar anlamlı kabul edildi ($p<0,001$ ve $p=0,002$). Daha sonra LDH değerlerinin 3.-5. günler ve 5.-7. günler değişimi için yapılan regresyon analizinde LDH 3.-5. günler ve LDH 5.-7. günler değeri arasındaki değişiklik anlamlı kabul edildi (OR:1,012, $p=0,002$ ve OR:1,017, $p<0,001$) (Tablo 28).

Tablo 27. LDH Değeri Değişimleri ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
LDH 3-5	0,61	0,002	20,8	41,1	80,8
LDH 5-7	0,65	<0,001	3,6	65,3	66,3

Tablo 28. LDH Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
LDH 3-5	0,012	0,003	1,012 (1,004-1,021)
LDH 5-7	0,017	<0,001	1,017 (1,008-1,027)

LDH değerinin 5. gün ve 7. gün arası değişiminin %3,6'dan büyük olması ve LDH değerinin 3. gün ve 5. gün arası değişiminin %20,8 den büyük olmasının kortikosteroid tedavisine devam edilmesi durumunda bile hastanın kötü prognoz-mortalite riskini anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi.

D-Dimer değerleri arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Analiz sonuçları Tablo 29'da gösterildi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p=0,051$ ve $p=0,15$).

Tablo 29. D-Dimer Değeri Değişimleri ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
D-Dimer 3-5	0,57	0,051	0,7	61,5	51,5
D-Dimer 5-7	0,55	0,15	9,1	58,2	60,1

Ferritin değerleri arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Analiz sonuçları Tablo 30’da gösterildi. Ferritin değerinin 3. gün ile 5. gün arası değişimi anlamlı bulunmazken ($p=0,15$), 5. gün ile 7. gün arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Daha sonra ferritin 5. gün ve 7. gün değerlerinin değişimi için yapılan regresyon analizinde de ferritin 5. gün değeri ile ferritin 7. gün değeri arasındaki değişiklik anlamlı bulundu (OR:1,014 ve $p<0,001$) (Tablo 31).

Tablo 30. Ferritin Değeri Değişimleri ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Ferritin 3-5	0,55	0,15	2,2	61,5	50,6
Ferritin 5-7	0,72	<0,001	8,4	50,6	73,5

Tablo 31. Ferritin Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
Ferritin 5-7	0,014	<0,001	1,014 (1,007-1,021)

Ferritin değerinin 5. gün ve 7. gün arası değişiminin %8,4’den büyük olmasının kortikosteroid tedavisine devam edilmesi durumunda bile hastanın kötü prognoz riskini anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi.

Nötrofil değerleri arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Analiz sonuçları Tablo 32’de gösterildi. Nötrofil 3. gün ile 5. gün arası değişim anlamlı

bulunmazken ($p=0,036$), 5. gün ile 7. gün arasındaki değişim anlamlı bulundu. ($p=0,013$). Daha sonra nötrofil 5. gün ve 7. gün değerlerinin değişimi için yapılan regresyon analizinde nötrofil 5. gün değeri ile nötrofil 7. gün değeri arasındaki değişiklik anlamlı kabul edildi (OR: 1,004 ve $p<0,024$) (Tablo 33).

Tablo 32. Nötrofil Değeri Değişimleri ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Nötrofil 3-5	0,53	0,36	6,9	66,7	43,2
Nötrofil 5-7	0,59	<0,013	47,3	32	85,4

Tablo 33. Nötrofil Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
Nötrofil 5-7	0,004	0,024	1,004 (1,001-1,008)

Nötrofil değerinin 5. gün ve 7. gün arası değişiminin %47,3'den büyük olmasının kortikosteroid tedavisine devam edilmesi durumunda bile hastanın kötü prognoz riskini anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi.

Lenfosit değerleri arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Analiz sonuçları Tablo 34'de gösterildi ve sonuçlar anlamlı kabul edildi ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Daha sonra lenfosit değerlerinin 3.-5. günler ve 5.-7. günler değişimi için yapılan regresyon analizinde lenfosit 3.-5. günler değeri arasındaki değişiklik anlamlı bulundu (OR:1,005 ve $p=0,03$) (Tablo 35).

Tablo 34. Lenfosit Değeri Değişimleri ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Lenfosit 3-5	0,63	<0,001	-1,2	71,7	50,6
Lenfosit 5-7	0,61	<0,001	-3,8	59,8	62,4

Tablo 35. Lenfosit Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
Lenfosit 3-5	0,005	0,03	1,005 (1,002-1,009)
Lenfosit 5-7	0,001	0,46	1,001

Lenfosit değerinin 3. gün ve 5. gün arasında %1,2'den fazla düşüş olmasının kortikosteroid tedavisine devam edilmesi durumunda bile hastanın kötü prognoz riskini anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi

NLO arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Analiz sonuçları Tablo 36'da gösterildi ve değişimler anlamlı bulundu ($p=0,001$ ve $p<0,001$). Daha sonra NLO değişimleri için yapılan regresyon analizinde ise sonuçlar anlamlı bulunmadı. (OR:1,001, $p=0,14$ ve OR:1,000, $p=0,41$) (Tablo 37).

Tablo 36. NLO Değişimleri ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
NLO 3-5	0,62	0,001	10,2	71,7	49,4
NLO 5-7	0,65	<0,001	5,5	57,7	70,8

Tablo 37. NLO Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
NLO 3-5	0,001	0,14	1,001
NLO 5-7	0,000	0,41	1,000

SII değerleri arasındaki en belirgin değişimler kötü prognozlu hastalarda kortikosteroid tedavisinin 3. ile 5. günleri ve 5. ile 7. günleri arasında izlendi. Analiz sonuçları Tablo 38'de gösterildi ve değişimler anlamlı bulundu ($p=0,037$ ve $p=0,04$).

Daha sonra SII değişimleri için yapılan regresyon analizinde sonuçlar anlamlı kabul edilmedi (OR:1,000, p=0,51 ve OR:1,000, p=0,99) (Tablo 39).

Tablo 38. SII Değeri Değişimleri ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
SII 3-5	0,57	0,037	10,2	60,2	54,5
SII 5-7	0,57	0,04	104,1	33	88,2

Tablo 39. SII Değeri Değişimi Anlamlı Olan Günlerin Lojistik Regresyonu.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
SII 3-5	0,00	0,51	1,000
SII 5-7	0,00	0,99	1,000

Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıtıslılığı değerlendirmede kullanılabilecek en anlamlı parametreler CRP 5.-7., prokalsitonin 5.-7., LDH 3.-5., LDH 5.-7., ferritin 5.-7., nötrofil 5.-7. ve lenfosit 3.-5. günleri arasındaki farklar olarak bulundu. Tüm parametreler için belirlenen eşik değerleri, sensitivite, spesifisite oranları Tablo 40’da görölmektedir.

Tablo 40. Kortikosteroid Tedavisine Yanıtıslılığı Değerlendirmede Kullanılabilecek Parametreler ve Değerlendirileceği Günler İçin Eşik Değerleri.

Parametre ve Günler	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	OR (%95 CI)
CRP 5-7	31,9	75,5	69,9	1,003 (1,001-1,005)
Prokalsitonin 5-7	16,8	48,2	83,9	1,006 (1,002-1,010)
LDH 3-7	20,8	41,1	80,8	1,012 (1,004-1,021)
LDH 5-7	3,6	65,3	66,3	1,017 (1,008-1,027)

Ferritin 5-7	8,4	50,6	73,5	1,014 (1,007-1,021)
Nötrofil 5-7	47,3	32	85,4	1,004 (1,001-1,008)
Lenfosit 3-5	-1,2	71,7	50,6	1,005 (1,002-1,009)

CRP 5-7: CRP 5. gün değeri ile CRP 7. gün değeri farkının yüzdesel değişimi, Prokalsitonin 5-7: prokalsitonin 5. gün değeri ile prokalsitonin 7. gün değeri farkının yüzdesel değişimi, LDH 3-5: LDH 3. gün değeri ile LDH 5. gün değeri farkının yüzdesel değişimi, LDH 5-7: LDH 5. gün değeri ile LDH 7. gün değeri farkının yüzdesel değişimi, Ferritin 5-7: ferritin 5. gün değeri ile ferritin 7. gün değeri farkının yüzdesel değişimi, Nötrofil 5-7: nötrofil sayısının 5. gün değeri ile nötrofil sayısının 7. gün değeri farkının yüzdesel değişimi, Lenfosit 3-5: lenfosit sayısının 3. gün değeri ile lenfosit sayısının 5. gün değeri farkının yüzdesel değişimi

4.8. Prokalsitonin Negatif Olan Hastaların Analizi

Anlamli bulduğumuz bazı parametreler, (CRP 5. gün-7. gün değeri, prokalsitonin 5. gün-7. gün değeri, nötrofil sayısı 5. gün-7. gün değeri) sekonder enfeksiyonların bu parametrelere etkisini dışlamak için, prokalsitonin değeri 10 gün boyunca negatif olan 109 hasta (%38) üzerinden yeniden analiz edildi.

CRP 5. gün ve 7. gün farkının; prokalsitonin değeri 10 gün boyunca negatif olan hasta grubunda yapılan ROC analizinde eşik değeri %31,3 olup anlamli bulundu ($p=0,015$) (Tablo 41). Ancak, ardından yapılan lojistik regresyon analizinde sonuçlar anlamli bulunmadı (OR:1,000, $p=0,83$) (Tablo 42).

Tablo 41. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların CRP 5. Gün ve CRP 7. Gün Değeri Farkının ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
CRP 5-7	0,65	0,015	31,3	60	70

Tablo 42. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların CRP 5. Gün ve CRP 7. Gün Değeri Farkının Lojistik Regresyon Analizi.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
CRP 5-7	0,00	0,83	1,000

Prokalsitonin değeri 5. gün ve 7. gün farkının; prokalsitonin değeri 10 gün boyunca negatif olan hasta grubunda yapılan ROC analizinde eşik değeri %14,5 olup anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Tablo 43). Daha sonra yapılan lojistik regresyon analizinde de sonuçlar anlamlıydı (OR:1,017 $p=0,003$) (Tablo 44).

Tablo 43. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların Prokalsitonin 5. Gün ve Prokalsitonin 7. Gün Değeri Farkının ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Prokalsitonin 5-7	0,72	0,001	14,5	73	64

Tablo 44. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların Prokalsitonin 5. Gün ve Prokalsitonin 7. Gün Değeri Farkının Lojistik Regresyon Analizi.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
Prokalsitonin 5-7	0,017	0,003	1,017

Nötrofil değeri 5. gün ve 7. gün farkının; prokalsitonin değeri 10 gün boyunca negatif olan hasta grubunda yapılan ROC analizinde eşik değeri %16,6 olup anlamlı bulunmadı ($p=0,95$) (Tablo 45).

Tablo 45. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların Nötrofil 5. Gün ve Nötrofil 7. Gün Değeri Farkının ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Nötrofil 5-7	0,49	0,95	16,6	40	68

LDH değeri 3. gün ve 5. gün farkının; prokalsitonin değeri 10 gün boyunca negatif olan hasta grubunda yapılan ROC analizinde eşik değeri %6,2 olup anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Tablo 46). Daha sonra yapılan lojistik regresyon analizinde de sonuçlar anlamlı bulundu ($OR:1,019$, $p=0,004$) (Tablo 47).

Tablo 46. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların LDH 3. Gün ve LDH 5. Gün Değeri Farkının ROC Analizi.

Parametre	AUC	p	Cut-off %	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
LDH 3-5	0,69	0,003	6,2	78	60

Tablo 47. Prokalsitonin Değeri Negatif Olan Hastaların LDH 3. Gün ve LDH 5. Gün Değeri Farkının Lojistik Regresyon Analizi.

Parametre	Beta	p	OR (%95 CI)
LDH 3-5	0,019	0,004	1,019

Özet olarak tüm grupta yapılan analizler sonucunda; CRP değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, LDH değerinin 3. gün ile 5. gün değişimi, LDH değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, ferritin değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, nötrofil sayısının 5. gün ile 7. gün değişimi ve lenfosit sayısının 3. gün ile 5. gün değişimi anlamlı olarak bulundu. Anlamlı bulunan değerler için hesaplanan eşik değerleri düşük olan; LDH 5.-7. gün değişiminin (%3,6), ferritin 5.-7.gün değişiminin (%8,4) ve lenfosit sayısının 3.-5. gün değişiminin (%1,2) pratikte kullanımlarının zor olabileceği düşünüldü. Eşik değerleri görece daha yüksek olan; CRP (5. gün ile 7. gün değişimi %31,9), prokalsitonin (5. gün ile 7. gün değişimi %16,8), nötrofil sayısı, (5. gün ile 7. gün değişimi %47,3) ve LDH değeri (3. gün ile

5. gün değişimi %20,8) için günler arasındaki farkların değerlendirilmesinin klinik pratikte faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Özellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonların da CRP, prokalsitonin değeri ve nötrofil sayısını artıracadı bilindiğinden, prokalsitonin değeri 10 gün boyunca negatif olan 109 hasta üzerinden yeniden yapılan analizde, yalnızca prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün arasındaki değişiminin (%14,5) bu hastalarda tedaviye cevapsızlığı değerlendirmek için kullanılabileceği, CRP ve nötrofil sayısının ise hastanın kliniği ve radyolojik bulguları dikkatle değerlendirilmek kaydıyla kullanılmasının uygun olacadı düşünüldü. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan düzeyinin etkilenmesi beklenmeyen LDH'nın 3.-5.gün farkının değerlendirilmesinin de katkı sağlayabileceği sonucuna varıldı.

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada, hastanemize yatışı yapılan, kortikosteroid tedavisi verilen ciddi/kritik COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisine cevabı veya cevapsızlığı değerlendirmek üzere hastaların klinik durumları, radyolojik tetkikleri ve laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Tüm dahil etme kriterlerimizi karşılayan 286 hasta çalışmaya dahil edildi. Servise yatışı yapıp servisten taburcu olan hastalar (n=160, %55,9) ile yoğun bakımdan servise devir olup sonrasında taburcu olan hastalar (n=26, %9,1) iyi prognoz gösteren hastalar olarak kabul edildi. Serviste takip edilirken yaşamını yitiren (n=10, %3,5), YBÜ’de takip edilirken yaşamını yitiren (n=31, %10,8) ya da serviste takip edilirken yoğun bakım ünitesine devir olan hastalar (n=59, %20,6) kötü prognoza sahip hastalar olarak belirlendi. Hastaların prognoz durumları buna göre kaydedildi. Hastaların 186’sı iyi prognoza sahip olup, 100 hasta ise kötü prognoza sahipti. Kötü prognoz olarak sınıfladığımız tüm hastaların takipleri sonunda hayatını kaybettiği görüldü.

Literatürde COVID-19 tanısı alan hastaların yaklaşık %20’sinin hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık şeklinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Hastaneye yatışı yapılan olguların ise yaklaşık dörtte biri yoğun bakım yatışı gerektirmektedir (201).

Çalışmamızda erkek cinsiyette (%40,4) kadın cinsiyete göre (%27,5) kötü prognoz-mortalite oranı daha yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,032). Zheng ve ark.nın, 3027 hastayı içeren 13 makaleyi analiz ederek yaptığı araştırmada erkek cinsiyette ciddi hastalık veya mortalite gelişmesinin daha sık olduğu gösterilmiştir (88). Jin ve ark.nın çalışmasında da çalışmamızda elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak; erkek vakalar, kadın vakalardan daha ciddiydi (p=0,035). Bu çalışmada COVID-19’dan ölen erkeklerin sayısı kadınların 2,4 katıydı (%70,3’e karşı %29,7, p=0,016) (202).

Hastalarımızın yaşları 19-102 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş kötü prognoz grubunda $72,9 \pm 12,5$, iyi prognoz grubunda ise $64,4 \pm 14,7$ olarak saptandı. Tüm hastaların yaş ortalaması $67,4 \pm 14,5$ olarak bulundu. Hastaların yaşları, DSÖ tarafından belirlenen yaş dilimlerine uygun olarak 0-18 yaş, 18-64 yaş, 65-74 yaş, 75-84 yaş ve 84 yaş üzeri şeklinde sınıflandırıldığında, artan yaş ile kötü prognoz-mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,001$). Zheng ve ark.nın çalışmasında 65 yaş üstünde ciddi hastalık veya mortalite gelişmesinin daha sık olduğu gösterilmiştir (88). İtalya’da Grasselli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen 1591 yoğun bakım hastasının medyan (IQR) yaşı 63 (56-70) yıl bulunmuş olup hastaların 1304’ü (%82) erkekti. Bu çalışmada daha yaşlı hastaların ($n= 86$; yaş ≥ 64) genç hastalara göre ($n=795$; yaş ≤ 63 yıl) daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gözlemlendi. (%36’ya karşı %15; fark, %21 $p<0.001$) (203).

Çalışmamızda eşlik eden hastalıkların oranları ve prognoz ile ilişkisi de araştırıldı. Yüz on hastada (%38,4) HT, 82 hastada (%28,6) DM, 64 hastada (%22) astım-KOAH, 56 hastada (%19,2) KAH, 28 hasta (%9,8) malignite, 24 hastada (%8) KKY ve 18 hastada (%6) KBH olduğu görüldü. Eşlik eden hastalıklar için, ayrı ayrı prognoz analizi yapıldığında, hastalıkların kötü ve iyi prognoz gruplarında benzer oranda olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Garg ve ark. tarafından COVID-19 hastalarında yapılan bir araştırmada, hastanede yatan hastalarda en sık görülen komorbiditeler; HT (%48-57), DM (%34), kardiyovasküler hastalık (%21-28), KOAH (%4-10), KBH (%3-13), malignite (%6-8) olarak bulundu (87). Komorbiditelerin hastalığa yakalanma riskini artırıp artırmadığını araştırmak için Wang ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında; HT, DM, KOAH, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık COVID-19 hastaları için başlıca risk faktörleri olarak tanımlanmıştı (89).

Çalışmamızda DM tanısı olan toplam 82 (%28) hasta mevcuttu. Çalışmamızda DM olanlardaki mortalite oranı (%36,6) ile DM olmayan hastalarda mortalite oranı (%34,3) benzer bulundu. Çalışmamızda DM olanların mortalite oranı daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,78$). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme

Merkezi tarafından yayınlanan, 72.314 COVID-19 vakası raporunda ise DM tanılı kişilerde mortalitenin (%7,3) DM tanısı olmayanlara göre (%2,3) yaklaşık üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (204).

Çalışmamızda 110 (%38) hastanın HT tanısı mevcuttu. Bunların 43'ü (%39) kötü prognoz, 67'si (%61) iyi prognoz grubundaydı. Çalışmamızda mortalite oranı HT'si olanlarda %39 iken HT'si olmayanlarda %32 olarak saptandı. Çalışmamızdaki genel mortalite oranı %34,9 olarak bulunmuştur. Bu oranlara bakıldığında HT'si olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,25$).

Çin'de yapılan bir çalışmada, ciddi COVID-19 semptomları olan hastaların, %58'inde HT, %25'inde kardiyovasküler hastalık ve %44'ünde aritmi tespit edilmiştir (67). Yapılan bir diğer sistematik incelemede de, 22753 COVID-19 hastasını kapsayan toplam 27 makaleden elde edilen sonuçlara göre, kardiyovasküler hastalık ve HT prevalansının %8,9 ve %27,4 olduğu bildirilmiştir (205).

KKY'si de bulunan 24 (%8) COVID-19'lu hastanın 10'unda (%41,6) kötü prognoz saptandı. KKY tanılı 24 hastanın mortalite oranı %41,6 iken KKY tanısı olmayan 262 hastanın mortalite oranı %34,4 olarak saptandı. KKY varlığı mortaliteyi artırdığını saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,506$).

Xie ve ark. tarafından yapılan incelemede KAH, COVID-19 vakaları arasında %10'a kadar değişen oranlarda saptanmıştı (206). Çalışmamızda 56 (%19,2) hastanın KAH tanısı olduğu saptandı. Bunların 22'si (%40) kötü prognoz grubundaydı. KAH tanısının varlığı mortalite oranını hafif artırmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,43$).

Astım ve KOAH olgularında bu tanıların doğrulanması güç olduğundan çalışmamızda birlikte sınıflandırılmış olup, kronik hava yolu hastalığı 64 (%22) hastada saptandı. Astım ya da KOAH tanısı mevcut olan bu hastalardan 24'ünde (%37,5) kötü prognoz gözlemlendi. Astım-KOAH olmayan hastaların 76'sı (%34,2) kötü

prognoz grubundaydı. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,65$).

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneğinin konu ile ilgili olarak yayınladığı derlemede astımlı hastaların COVID-19'a yakalandıklarında normal popülasyonla benzer bir seyir gösterdiği vurgulanmıştır. Ama her solunum yolu enfeksiyon hastalığı astım atağı için risk faktörü olduğu gibi SARS-CoV-2 de astımda kontrolü bozan bir virüstür. KOAH hastalarında koronavirüs pnömonisi gelişme riskinin normal popülasyona göre endişe edildiği kadar yüksek olmadığı, ancak etkilenen olgularda yoğun bakımda izlenme, entübasyon ve mortalite açısından KOAH olmayanlardan önemli fark gösterebileceği belirtilmiştir (207).

Bizim çalışmamızda KBH olan 18 (%6) hasta mevcuttu. Bunların 9'u (%50) kötü prognoz-mortalite grubundaydı. KBH olmayıp kötü prognoz grubunda olan 91 (%34) hasta bulunmaktaydı. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,203$).

Ng ve ark.nın yaptığı araştırmada COVID-19 hastalarında, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda ölüm oranı %31,7 iken olmayanlarda %25,4 olduğu, komorbid durumlarla daha da yükseldiği saptanmıştır (208).

Malignite tanısıyla (aktif tedavi alan ve almayan tüm malign tanılı hastalar) takipli 28 (%9,8) hastanın 14'ü (%50) kötü prognoz grubunda sınıflandırıldı. Malign olmayıp kötü prognoz grubuna dahil edilen hasta sayısı 86 (%33,3) olarak saptanmıştı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,09$).

Liang ve ark. tarafından yapılan bir analizde; 1590 COVID-19 vakasının 18'i (%1; %95 GA 0.61–1.65) malignite öyküsüne sahipti. Malign hastaların, malign olmayanlara göre COVID-19'un ciddi klinik tablosuna sahip olabileceği ve daha hızlı kötüleştiğini bildirilmiştir (90).

Çalışmamızda, eşlik eden hastalıklar için ayrı ayrı yapılan analizlerde, mortalite yönünden istatistiksel bir fark gözlenmemiş olsa da hiç ek hastalığı olmayan ve en az

bir hastalığı olan gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,027$) gözlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen vakaların sayıca az olması nedeniyle, hastalıklar için ayrı ayrı yapılan analizlerin literatürle uyumlu olmadığı düşünüldü.

Çalışmamızın, retrospektif olması nedeniyle sigara öyküsü bilinmeyen hasta sayısı çok yüksekti. Bu nedenle aktif sigara içiciliğinin prognoza etkisi sağlıklı olarak değerlendirilemedi.

Liu ve ark.nın yaptığı çalışmada sigara içme öyküsünün COVID-19 hastalık gelişme riskini 14,28 kat artırdığı bulunmuştur (209). Yapılan başka bir çalışmada ise COVID-19 tanılı hastalarda sigara içenlerin YBÜ'ye kabul edilme olasılığının, mekanik ventilasyona gereksinim duyma ve ölüm oranlarının sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (210).

Çalışmamızda, akciğer tutulumunun yaygınlığı (tek akciğer/bilateral tutulum) ve lezyonların türü ile prognoz ilişkisi de araştırılmış ve anlamlı sonuç bulunmamıştır ($p=0,087$, $p=0,073$).

Zhou ve ark.nın yaptığı, COVID-19 nedeniyle takip edilen 62 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada toraks BT görüntülerinde; buzlu cam alanları (%40,3), konsolidasyon (%33,9), buzlu cam artı retiküler patern (%62,9), mikrovasküler dilatasyon işareti (%45,2), fibrotik çizgiler (%56,5), subplevral çizgi (%33,9), subplevral şeffaf çizgi (%53,2), hava bronkogramı (%72,6), bronş distorsiyonu (%17,7) ve plevra kalınlaşması (%48,4), plevral çekilme bulgusu (%56,5) ve plevral efüzyon (%9,7) saptandığı rapor edilmiştir. Altmış iki hastanın 52'sinin (%83,9) ilk BT taramasında çoklu lezyonlar görüldü. Hastaların 48'inde ise (%77,4) lezyonların ağırlıklı olarak periferik dağılımı vardı (99).

Çalışmamızda kortikosteroid tedavisi 1. gününde serviste takip edilen hasta sayısı 231 (%81), yoğun bakımda takip edilen hasta sayısı 55 (%19) olarak saptandı. Kortikosteroid tedavisinin ilerleyen günlerinde yoğun bakımda takibi yapılan hasta sayısında artış görüldü. Yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalite oranlarının

yüksekliği servise takip edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ($p<0,001$).

Takip edilen COVID-19 hastalarında, antibiyotik kullanımı ile kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptandı ($p<0,001$).

Langford ve ark.nın yaptığı meta-analiz çalışmasında ileri yaş ve kritik hastalarda antibiyotik kullanımının daha yüksek olduğu bulunmuştur (211). Bizim çalışmamızda kortikosteroid tedavisinin ilerleyen günlerinde antibiyotik kullanımının arttığı belirlendi. Aynı zamanda kötü prognoz grubundaki hastalarda antibiyotik kullanımı anlamlı olarak daha yüksekti.

Hastalarımız kortikosteroid dışında ek tedavi olarak hidroksiklorokin ve favipiravir tedavisi almıştı. Favipiravir tedavisi alan hastalarda kötü prognoz oranının daha yüksek olduğu ($p=0,002$), hidroksiklorokin tedavisinin ise prognoza anlamlı etkisinin olmadığı bulundu ($p=1,00$). Her iki tedavi prognoza etkisi açısından değerlendirildiğinde, birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğünün olmadığı saptandı ($p=0,24$). Bu tedaviler güncel tedavi rehberimizden çıkarılmış olup ülkemizde artık COVID-19 tedavisinde kullanılmamaktadır.

Ülkemizde hidroksiklorokin pandeminin ilk aylarında kullanılmıştır. COVID-19 için yapılan in-vivo çalışmalarda net bir etkinlik gösterememesi ve yan etkileri (aritmî ve QT mesafesinde uzama) nedeniyle COVID-19 için kullanımı önerilmemektedir (148, 151).

Favipiravirin klinik kullanımı için yapılan çalışmalar farklı sonuçlar göstermiştir; bazı çalışmalarda daha hızlı viral klirens ve klinik düzelme gözlenmiştir, ancak bu çalışmalarda eş zamanlı farklı immünmodülatör tedavilerin de kullanılmış olması gibi kısıtlılıklar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda mortalite üzerine ise etkisi saptanmamıştır (155, 156). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 20 Aralık 2021'de güncellenen COVID-19 Erişkin Hasta Tedavi Rehberi'nde ilacın tedavideki yeri güncel verilerle değerlendirilerek rutin tedavi algoritmalarından çıkarılmış ve hekimin uygun görmesi halinde kullanılabileceği belirtilmiştir (151).

Çalışmamızda, kortikosteroid tedavisinin yeterli yanıt alınmadığı düşünülen hastalara anti-sitokin tedavi başlandı. Ancak, anti-sitokin tedavi verilen hastalar çalışmamızdaki küçük bir grubu oluşturduğu için istatistiksel analizlerin yapılmasına uygun değildi.

Çalışmamızda, tedaviye cevabı değerlendirmek üzere parametreleri belirlemeye çalıştığımız kortikosteroid tedavisinin etkisi, ilk olarak Birleşik Krallıkta yapılan RECOVERY çalışması ile ortaya konmuştur. RECOVERY çalışmasında kortikosteroid tedavisi grubundaki hastalara 10 gün süreyle veya taburculuğa kadar, deksametazon uygulanmıştır. Değerlendirilecek primer sonuç 28 günlük mortalite, sekonder sonuçlar ise taburculuğa kadar geçen süre ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, deksametazon grubunda ölüm oranı (%22,9), standart bakım alanlardan daha düşük (%25,7) olarak saptanmıştır. Deksametazondan en fazla yarar gören invaziv mekanik ventilasyon uygulanan grup olup, bu grupta mortalitede %12 düzeyinde mutlak azalma gözlenmiştir. Çalışmada, mekanik ventilatöre ihtiyacı olmayıp oksijen desteği gereken grupta da deksametazonun mortaliteyi azalttığı saptanırken, oksijen desteği gerekmeyen hafif hastalarda hiçbir fayda görülmemiştir (7).

Sterne ve ark. tarafından yapılan COVID-19'lu 1703 kritik hastada kortikosteroidlerin etkinliğini değerlendiren 7 randomize klinik çalışmanın dahil edildiği meta-analizde hastalar sistemik deksametazon, hidrokortizon, metilprednizolon ya da standart bakım veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Meta-analizde, COVID-19'lu kritik hastalardaki klinik çalışmaların verileri değerlendirilmiş ve sistemik steroid uygulamasının, standart bakım veya plasebo ile kıyaslandığında 28 günlük mortaliteyi azalttığı sonucuna varılmıştır (5).

Retrospektif yapılan bir başka çalışmada 201 COVID-19 hastası incelenmiş, metilprednizolon, hasta grubuna 5-7 gün boyunca 1-2 mg/kg dozda IV olarak uygulanmıştır. Metilprednizolon tedavisi alan ARDS'li hastaların 50'sinden 23'ü (%46) exitus kabul edilirken, metilprednizolon almayan 34'ünden 21'i (%61,8) ise hayatını kaybetmiştir. Buna göre metilprednizolonun ARDS gelişen COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı sonucuna varılmıştır (196).

İki büyük meta-analizde COVID-19 hastalarının tedavisinde en sık tercih edilen kortikosteroid metilprednizolon olmuştur. Yapılan deneysel bir çalışmada da SARS-CoV-2'nin oluşturduğu hücresel değişiklikleri geri çevirmede en etkili kortikosteroidin metilprednizolon olduğu saptanmıştır (212).

Çalışmamızda, kortikosteroid tedavisinde kullanılan molekül türünün prognoza etkisini değerlendirmek için deksametazon ve metilprednizolon alan hastalar tedavi günlerine göre karşılaştırıldı. Kortikosteroid tedavisinin 1. gününde deksametazon başlanan hastalarda kötü prognoz oranı, metilprednizolon başlanana göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$). Diğer günlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,062$, $p=0,14$, $p=0,18$, $p=0,14$). Bunun, kötü prognoz grubundaki hastalarda tedavinin ilerleyen günlerinde deksametazon yerine metilprednizolon kullanımına geçiş yapılmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda hastalara kortikosteroid olarak ya metilprednizolon ya da deksametazon başlandı. Metilprednizolon başlangıç tedavi dozlarımız 0,5 mg/kg ($n=93$, %40), 1 mg/kg ($n=127$, %53) ve mini-pulse (250 mg/gün) ($n=16$, %7) olacak şekildeydi. Deksametazon başlangıç tedavi dozu ise 6 mg ve daha düşük doz başlanan hastalar ($n=27$, %50) ile 8 mg ve daha yüksek doz ($n=27$, %50) başlanan hastalar olmak üzere iki grupta toplandı. Kortikosteroidlerin başlangıç dozları ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,087$).

Monreal ve ark. tarafından ciddi COVID-19 hastalarında yapılan, yüksek (≥ 250 mg/gün) ($n=177$) ve standart doz ($\leq 1,5$ mg/kg/gün) ($n=396$) metilprednizolon tedavilerinin retrospektif olarak karşılaştırıldığı bir gözlemsel çalışmada ise yüksek doz alan grupta standart doz alan gruba göre mortalite çok daha yüksek bulunmuş (%18,6'ya karşılık %39), bu durumun yüksek doz alan grubun hastalık şiddetinin fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülse de, mortalite oranının gençlerde benzer iken, yaş arttıkça artması nedeniyle, özellikle 70 yaş üzerindeki hastalarda puls steroid tedavisi uygulanırken çok dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (213).

Çalışmamızda iyi prognozu olan hasta grubunda CRP ortalaması $104,4 \pm 83,5$ mg/L, kötü prognozlu hasta grubunda ise ortalama CRP değeri $138,6 \pm 82,9$ mg/L

olarak bulundu. Gruplar arasında CRP değeriindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$). Hastalık prognozu kötüleştikçe CRP değeriinde artış olduğu görüldü.

Benzer biçimde, Huang ve ark. tarafından, CRP konsantrasyonunun COVID-19 hastalık sonuçları ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan 25 çalışmadan toplam 5350 hastayı topladıkları meta-analizde, yüksek serum CRP düzeyinin COVID-19'da kötü bir sonuçla ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Yapılan diğer bir meta-analizde ise Sahu ve ark. 1896 hayatta kalan ve 849 hayatta olmayan vakayı içermek üzere 16 uygun çalışmayı dahil ederek, COVID-19 enfeksiyonundan ölen hastalarda CRP konsantrasyonlarının yüksek olduğunu belirlemiş ve CRP'nin hastalık mortalitesini değerlendirmek için kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu sonucuna varmıştır (121).

Çalışmamızda, hem ilk gün ölçülen ortalama prokalsitonin düzeylerinin, kötü ve iyi prognozu gösteren gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0,037$) farklı olduğu saptandı, hem de kortikosteroid tedavisinin herhangi bir gününde prokalsitonin pozitifliği ile kötü prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Shen ve ark. tarafından yapılan 7716 hasta ve 10 kohort çalışmasını içeren meta-analiz sonucunda da yüksek prokalsitonin seviyesinin; COVID-19'un şiddetini değerlendirmek ve prognozu tahmin etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (125).

Yaptığımız çalışmada, iyi ve kötü prognoz gösteren grupların LDH değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,045$). Hastalık prognozu kötü olan hastalarda LDH değerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Wu ve ark. ile Chen ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda da LDH değerinin COVID-19 hastalığının klinik şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için etkili bir parametre olduğu gösterilmiştir (139, 140). Hastaneye yatışta ölçülen yüksek LDH seviyeleri ile COVID-19'lu hastalarda hastalık sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Henry ve ark.nın yaptığı bir çalışmada; yüksek

LDH seviyeleri, COVID-19 hastalarında ciddi hastalık geliştirme olasılığında 6 kat ve ölüm oranlarında 16 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (142).

Çalışmamızda steroid tedavisinin 1. gününde; prognozu iyi olan grupta D-Dimer ortalaması 854 ± 1930 ng/mL, prognozu kötü olan grupta ise D-Dimer ortalaması 1812 ± 4185 ng/mL olarak bulundu. Kötü prognoz grubundaki D-Dimer değeri yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$).

Shah ve ark. tarafından yapılan 3682 hasta ve 18 çalışmayı içeren meta-analize göre yüksek D-Dimer düzeyleri olan SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların daha kötü klinik sonuçlara (tüm nedenlere bağlı ölüm, YBÜ'ye kabul veya ARDS) sahip olduğu ve bu nedenle D-Dimer ölçümünün klinik karar vermede yol gösterebileceği sonucuna varılmıştır (128). Varikasuvu ve ark. tarafından yapılan ve 100 çalışmayı içeren meta-analizin sonuçlarında da yüksek D-Dimer seviyelerinin, hastalığın ilerlemesi ve ölüm sonuçları açısından risk altındaki COVID-19 hastalarının erken değerlendirmesi için yararlı prognostik bilgiler sağladığı gösterilmiştir (130).

Çalışmamızda ferritin düzeyleri açısından, kortikosteroid tedavisi ilk gününde iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,75$). Ancak tedavinin 9. gününde iki grup arasında ferritin değerindeki farklılık anlamlı kabul edildi ($p=0,047$).

Para ve ark. tarafından yapılan FerVid isimli çalışmada ferritinin prognozu belirlemedeki rolü doğrulanmış, ferritin düzeyi yüksek olan hastaların kritik hastalar olduğu gözlenmiştir (135). Cheng ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 10614 hastayı içeren meta-analiz çalışmasının sonucunda yüksek ferritin değerlerinin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (136).

Kortikosteroid tedavisi 1. ve 3. gününde, kötü ve iyi prognoz gruplarında nötrofil sayıları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,50$, $p=0,15$). Kortikosteroid tedavisinin 5., 7. ve 9. günlerinde nötrofil sayıları farklılıkları iki grup arasında anlamlı bulundu ($p=0,016$, $p=0,007$, $p<0,001$).

Elshazli ve ark. tarafından yapılan 6320 hastanın meta-analizi sonucunda nötrofil sayısının ciddi COVID-19 hastalarını belirlemede yardımcı olabileceği belirtilmiştir (214). Soraya ve ark. tarafından yapılan çalışmada da artan nötrofil sayısının COVID-19'un şiddeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (215)

Çalışmamızda kortikosteroid tedavisinin 1. gününde kötü prognoz ve iyi prognoz gruplarının lenfosit sayıları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,68$). Tedavinin 3., 5., 7. ve 9. günlerinde ise bu farklılık anlamlı olarak bulundu ($p=0,016$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hastalık kötüleştikçe lenfosit sayısındaki azalmanın daha anlamlı olduğu görüldü.

Lenfosit sayısı ve COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Zhao ve ark. tarafından yapılan 2282 COVID-19 vakası ve 13 çalışmayı içeren meta-analiz sonucunda ciddi COVID-19 hastalarında lenfosit sayısının önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (107). Diğer bir çalışmada ise Huang ve ark. tarafından 1289 COVID-19 vakası (bunların 592'si ciddi COVID-19 vakası olarak sınıflandırıldı) ile yapılan meta-analiz sonucunda ciddi COVID-19 hastalarında daha düşük lenfosit sayısı ve daha yüksek lökosit sayısı olduğu belirlenmiştir (108).

Çalışmamızda kortikosteroid 1. gününde NLO için kötü prognoz ve iyi prognoz grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$).

Li ve ark. tarafından yapılan sistematik inceleme ve meta-analiz sonucunda (1579 COVID-19 hastasını kapsayan on üç çalışma) şiddetli hastaların NLO'sunun hafif hastalardakinden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (115). Yapılan diğer sistematik incelemeler ve meta-analizlerde yüksek NLO değerleri; COVID-19 tanısı konulan hastalarda şiddet ve mortalite gelişimi ile açıkça ilişkilendirildi. Bu nedenle yüksek bir NLO'nun COVID-19 hastalarında şiddet ve mortalite için erken ve kolay bir prognostik parametre olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (116, 118, 123).

Çalışmamızda kortikosteroid tedavisi süresince (1., 3., 5., 7. ve 9. gün), iki grup arasında değerlendirilen SII'daki farklılık anlamlı bulunmadı ($p=1,00$, $p=1,00$, $p=1,00$, $p=0,31$, $p=0,16$).

Fois ve ark. ile Carpio-Orante ve ark. tarafından yapılan çalışmalar SII'nın hastalarda ciddiyet ve hastane içi mortalitenin öngörücüleri olarak kullanılabilecek bir parametre olduğu sonucuna varmıştır (12, 144).

COVID-19'da kullanılacak kortikosteroid tedavisinin süresi, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, diğer ilaçlarla birlikte kullanımı veya tedavide kullanılan diğer ilaçların (antisitokin tedaviler) ne zaman başlanacağı konularında yeterli veri bulunmamaktadır (212). Özellikle, akciğer tutulumunun yaygın olduğu, solunum yetmezliğinin belirgin olduğu hastalarda kullanımı önerilen anti-sitokin ilaçların zamanlaması konusunda sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu nedenle steroid tedavisine cevabın ya da cevapsızlığın erkenden belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, literatürde kötü prognoz ile ilişkili gösterilen parametrelerin, steroid tedavisi süresince gūnaşırı ölçümleri yapılmış, ardından bu ölçümlerin ortalamaları arasındaki değişimler hesaplanmıştır. Çalışmadaki amacımız, kötü ve iyi prognoz gösteren hastalar arasında bu açılardan bir fark olup olmadığının araştırılması ve tedaviye cevapsızlığın erkenden ortaya koyabilecek parametrelerin belirlenmesidir.

Kortikosteroid tedavisine yanıtı değerlendirmek için belirlediğimiz parametreler; CRP, prokalsitonin, LDH, ferritin, D-Dimer, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLO ve SII idi.

Bu parametrelerin değişimlerinin ROC analizi ile anlamlı kabul edilip lojistik regresyon ile desteklenenleri; CRP değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, LDH değerinin 3. gün ile 5. gün değişimi, LDH değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, ferritin değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, nötrofil sayısının 5. gün ile 7. gün değişimi ve lenfosit sayısının 3. gün ile 5. gün değişimi olarak bulundu.

CRP 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %31,9'dan fazla artış olması, prokalsitonin 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %16,8'den fazla artış olması, LDH 3. gün değeri ile 5. gün değeri arasında %20,8'den fazla artış olması, LDH 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %3,6'dan fazla artış olması, ferritin 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %8,4'den fazla artış olması, nötrofil sayısının 5. gün değeri

ile 7. gün değeri arasında %47,3'den fazla artış olması ve lenfosit sayısının 3. gün değeri ile 5. gün değeri arasında %1,2'den fazla azalma olması kortikosteroid tedavisine devam edilmesi durumunda bile hastanın kötü prognoz durumunun anlamlı düzeyde artacağını gösterdi.

Eşik değerleri düşük olan; LDH 5. gün ile 7. gün değeri değişiminin (%3,6), ferritin 5.gün ile 7.gün değeri değişiminin (%8,4) ve lenfosit sayısının 3.gün ile 5. gün değeri değişiminin (%1,2) pratik kullanımlarının zor olabileceği düşünüldü.

Diğer anlamlı bulunan sonuçlarımız olan; CRP 5. gün ile 7. gün değeri değişimi (%31,9), prokalsitonin 5. gün ile 7. gün değeri değişimi (%16,8) ve nötrofil sayısının 5. gün ile 7. gün değeri değişimi (%47,3) olup bu parametreler arasındaki farkların değerlendirilmesinin klinik pratikte faydalı olabileceği düşünüldü. Ancak özellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonların da bu değerleri artıracığı bilindiğinden, bu parametreler değerlendirilirken sekonder enfeksiyonların göz önünde bulundurulmasının uygun olacağı kararlaştırıldı.

LDH değerinin 3. günü ile 5. günü arasında %20,8 den fazla artış olduğu durumda devam etmekte olan kortikosteroid tedavisine hastanın cevabı olmadığı ve mortaliteye faydasının olmadığını öngörüp diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünüldü.

COVID-19 da prognozu belirleyen parametrelerden özellikle CRP değeri, prokalsitonin değeri ve nötrofil değeri; SARS-CoV-2 dışındaki sekonder enfeksiyonlarda da yükselmektedir (216). Prokalsitonin; inflamatuvar biyobelirteçler arasında sepsis için daha üstün tanısal doğrulama göstermektedir (217). Çalışmamızda özellikle sekonder bakteriyel enfeksiyon durumunu ayırmak amacıyla prokalsitonin değeri 10 gün boyunca negatif olan 109 hasta üzerinden, çalışmamızın genelinde anlamlı bulunan (CRP değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi ve nötrofil sayısının 5. gün ile 7. gün değişimi) parametreler analiz edildi, prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün değişiminin (%14,5) bu hastalarda da tedaviye cevapsızlığı değerlendirmek için kullanılabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; prokalsitonin değerinin 5. gün ve 7. gün değişimi, tüm hastalarda değerlendirildiğinde %16,8'den fazla artış olması,

prokalsitonin değeri negatif olan hastalar değerlendirildiğinde ise %14,5'den fazla artış olması, kortikosteroid tedavisine yanıt olmadığını gösterebilir.

Literatürde, COVID-19 hastalarında steroid tedavisine cevabın hangi parametrelerle ve tedavinin kaçınıcı gününde değerlendirileceğı konusunda yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızın, hasta sayısının az olması ve çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi gibi kısıtlılıkları mevcut olsa da bu konuda yapılmış öncü bir çalışma olduğu düşünülebilir. Kortikosteroid tedavisine cevapsızlığın anti-sitokin tedavisinin zamanlamasını belirlemesi nedeniyle, çalışmamıza benzer, prospektif, geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada ciddi/kritik COVID-19 tanısıyla takip edilip kortikosteroid tedavisi başlanan hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, görüntüleme sonuçları, tedavileri ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Amacımız özellikle kortikosteroid tedavisine yanıtı olmayan hastaları erkenden tespit edebilmektir. Bunun için hastaların laboratuvar değerleri tedavi günleri boyunca (1., 3., 5., 7., 9. günlerde) analiz edildi.

Çalışmamızın sonuçlarında ileri yaş, erkek cinsiyet, antibiyotik kullanımı gibi parametrelerinin kötü prognoz-mortalite ile ilişkili olduğu bulundu. Literatürde prognozu belirlemek için kullanılan laboratuvar değerlerinden CRP, prokalsitonin, LDH, D-Dimer, ferritin, nötrofil sayısı, NLO ve SII yüksekliğinin ve lenfosit sayısının düşüklüğünün kötü prognoz- mortalite ile ilişkili olduğunu saptandı.

Kortikosteroid tedavisine yanıtı belirlenmesi için kan parametrelerinin gün aşırı değerlerinin analizi yapıldı. Yapılan analizler sonucunda CRP değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, LDH değerinin 3. gün ile 5. gün değişimi, LDH değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, ferritin değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, nötrofil sayısının 5. gün ile 7. gün değişimi ve lenfosit sayısının 3. gün ile 5. gün değişimi kötü prognozu belirlemek açısından anlamlı bulundu.

CRP 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %31,9'dan fazla artış olması, prokalsitonin 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %16,8'den fazla artış olması, LDH 3. gün değeri ile 5. gün değeri arasında %20,8'den fazla artış olması, LDH 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %3,6'dan fazla artış olması, ferritin 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %8,4'den fazla artış olması, nötrofil sayısının 5. gün değeri ile 7. gün değeri arasında %47,3'den fazla artış olması ve lenfosit sayısının 3. gün değeri ile 5. gün değeri arasında %1,2'den fazla azalma olmasının, kortikosteroid tedavisine devam edilmesi durumunda bile, hastanın kötü prognoz durumunu anlamlı düzeyde artırdığını gösterdi.

Eşik değerleri düşük olan; LDH 5. gün değeri ile 7. gün değişiminin (%3,6), ferritin 5.gün değeri ile 7.gün değişiminin (%8,4) ve lenfosit sayısının 3.gün değeri ile 5. gün değişiminin (%1,2) pratik kullanımlarının zor olabileceği düşünüldü.

Diğer anlamlı sonuçlarımız olan; CRP 5. gün değeri ile 7. gün değişimi (%31,9), prokalsitonin 5. gün değeri ile 7. gün değişimi (%16,8) ve nötrofil sayısının 5. gün ile 7. gün değişimi (%47,3) olup bu parametreler arasındaki farkların değerlendirilmesinin klinik pratikte faydalı olabileceği düşünüldü. Ancak özellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonların da bu değerleri artıracağı bilindiğinden, bu parametreler değerlendirilirken sekonder enfeksiyonların göz önünde bulundurulmasının uygun olacağı düşünüldü. Çalışmamızda özellikle sekonder bakteriyel enfeksiyon durumunu ayırmak amacıyla prokalsitonin değeri 10 boyunca negatif olan 109 hasta üzerinden, çalışmamızın genelinde anlamlı bulunan (CRP değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi, prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün değişimi ve nötrofil sayısının 5. gün ile 7. gün değişimi) parametreler yeniden analiz edildi, prokalsitonin değerinin 5. gün ile 7. gün değişiminin (%14,5) bu hastalarda da tedaviye cevapsızlığı değerlendirmek için kullanılabileceği düşünüldü.

LDH değerinin 3. günü ile 5. günü arasında %20,8 den fazla artış olduğu durumda, devam etmekte olan kortikosteroid tedavisine hastanın cevabı olmadığı ve mortaliteye faydasının olmadığını öngörüp diğer tedavi seçeneklerini değerlendirebiliriz.

Sonuç olarak, kortikosteroid tedavisine cevapsızlığı değerlendirmek üzere yaptığımız bu çalışmada CRP, prokalsitonin, nötrofil sayısı ve LDH düzeylerinin ardışık olarak ölçülmesinin anlamlı olabileceği saptandı. Ancak çalışma grubunun az sayıda hastayı içermesi ve çalışmanın retrospektif olarak yapılması nedeniyle sonuçların dikkatli değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünüldü. Bu parametrelerin daha geniş hasta popülasyonunda değerlendirileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

COVID-19 Tanılı Ciddi/Kritik Hastalarda Kortikosteroid Tedavisine Cevabı Değerlendirmede Kullanılacak Parametrelerin Belirlenmesi

COVID-19'a bağlı ölümün başlıca nedenleri ARDS, sepsis ve/veya septik şoktur. Kortikosteroidlerin COVID-19'a bağlı mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili oldukları gösterilmiştir. Ancak bu tedaviye rağmen, sitokin fırtınası kontrol edilemeyen ve solunum yetmezliği derinleşen hastalara anti-sitokin tedavisi gerekebilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız COVID-19 tanılı ciddi/kritik hastalarda başlanan kortikosteroid tedavisine cevabı olmayan hastaların mümkün olan en kısa süre içinde belirlenmesidir.

Çalışmamıza, ciddi/kritik COVID-19 tanısıyla takip edilen ve kortikosteroid tedavisi başlanan 286 hasta dahil edildi. Hastalar iyi ve kötü prognoz grubu olarak ikiye ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri, görüntüleme sonuçları, tedavileri ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilen laboratuvar parametrelerinin günün başı ölçümleri ile bu ölçümlerdeki değişimler iki grupta karşılaştırıldı. Değişimlerin farklı olduğu ilk zaman dilimi tespit edilmeye çalışıldı.

CRP 5. gün ile 7. gün değeri arasında %31,9'dan fazla artış olması, prokalsitonin 5. gün ile 7. gün değeri arasında %16,8'den fazla artış olması, LDH 3. gün ile 5. gün değeri arasında %20,8'den fazla artış olması, ferritin 5. gün ile 7. gün değeri arasında %8,4'den fazla artış olması, nötrofil sayısının 5. gün ile 7. gün değeri arasında %47,3'den fazla artış olması ve lenfosit sayısının 3. gün ile 5. gün değeri arasında %1,2'den fazla azalma olması, steroide cevapsızlığın değerlendirilmesi yönünden anlamlı bulundu.

Prokalsitonin düzeyi negatif olan hastaların yeniden analizi sonucunda, LDH değerinin 3. günü ile 5. günü ve prokalsitoninin 5. günü ile 7. günü arasındaki değişimin belirlenen eşik değerlerden fazla artış gösterdiği hastalarda, uygulanan kortikosteroid tedavisine cevabın yeterli olmadığı sonucuna varılabileceği ve diğer tedavi seçeneklerinin zamanlaması yönünden yol gösterebileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, kortikosteroidler, tedaviye cevap, LDH, prokalsitonin

SUMMARY

Defining Parameters For Evaluating The Response To Corticosteroid Treatment In Severe/Critical COVID-19 Patients

The major reasons of death due to COVID-19 are ARDS, sepsis and/or septic shock. Corticosteroids are shown to be effective in reducing the mortality due to COVID-19 and the need for mechanical ventilation. But despite treatment with these drugs, anti-cytokines may be needed in some patients with uncontrolled cytokine storm and worsening respiratory insufficiency. Our goal in this study was to determine the severe/critical COVID-19 patients who didn't have a response to corticosteroid treatment, in the possible shortest time period.

Our study included 286 severe/critical COVID-19 patients who were started corticosteroid treatment. The patients were divided in two groups as good or poor prognosis. The demographic datas, imaging results, treatments and laboratory findings of the patients in both groups were evaluated. The laboratory parameters those are shown to be related with poor prognosis in COVID-19 were measured in alternate days and the day-to-day changes were compared between two groups of patients. The statistically important differences in the changes were tried to be found as early as possible.

An increase of >31.9% in CRP values between day 5 and day 7, an increase of >16.8% in procalcitonin levels between day 5 and day 7, an increase of >20.8% in LDH levels between day 3 and day 5, an increase of > 8.4% in ferritin levels between day 5 and day 7, an increase of > 47.3% in neutrophil numbers between day 5 and day 7 as well as a decrease of >1.2% in lymphocyte numbers between day 3 and day 5, were found as statistically significant in evaluating the unresponsiveness to corticosteroid treatment.

When the patients with a negative procalcitonin level was reanalyzed; the increases more than threshold percentages in LDH levels between day 3 and day 5 as well as the increases in procalcitonin levels between day 5 and day 7 were thought to be related with the unresponsiveness to corticosteroid treatment and may help the timing of other treatment options.

Key words: COVID-19, corticosteroids, treatment response, LDH, procalcitonin

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. Aralık 7, 2020.
2. WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19-interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384 (6): 497-511.
4. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396 (24): 1345-1352.
5. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330-41.
6. Alexaki VI, Henneicke H. The role of glucocorticoids in the management of COVID-19. *Horm Metab Res* 2021; 53(1): 9-15.
7. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693-704.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. Mayıs 27, 2021.
9. WHO. Corticosteroids for COVID-19. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1.
10. WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
11. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021; 40: 55-9.
12. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules* 2020; 25(23): 5725.
13. Liang J, Nong S, Jiang L, Chi X, Bi D, Cao J, et al. Correlations of disease severity and age with hematology parameter variations in patients with COVID-19 pre- and post-treatment. *J Clin Lab Anal* 2021; 35(1): e23609.
14. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(47): e23315.
15. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(15): 15670-81.
16. Riveiro-Barciela M, Labrador-Horrillo M, Camps-Relats L, González-Sans D, Ventura-Cots M, Terrones-Peinador M, et al. Simple predictive models identify patients with COVID-19 pneumonia and poor prognosis. *PLoS One* 2020; 15(12): e0244627.

17. Singh K, Mittal S, Gollapudi S, Butzmann A, Kumar J, Ohgami RS. A meta-analysis of SARS-CoV-2 patients identifies the combinatorial significance of D-dimer, C-reactive protein, lymphocyte, and neutrophil values as a predictor of disease severity. *Int J Lab Hematol* 2021; 43(2): 324-8.
18. Li Q, Zhang J, Ling Y, Li W, Zhang X, Lu H, et al. A simple algorithm helps early identification of SARS-CoV-2 infection patients with severe progression tendency. *Infection* 2020; 48(4): 577-84.
19. Lv Z, Wang W, Qiao B, Cui X, Feng Y, Chen L, et al. The prognostic value of general laboratory testing in patients with COVID-19. *J Clin Lab Anal* 2021; 35(2): e23668.
20. Chen X, Peng F, Zhou X, Zhu J, Chen X, Gong Y, et al. Predicting severe or critical symptoms in hospitalized patients with COVID-19 from Yichang, China. *Aging (Albany NY)* 2020; 13(2): 1608-19.
21. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-33.
22. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92(4): 418-23.
23. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7(1): 11.
24. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it 2022 [Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)].
25. Yu WB, Tang GD, Zhang L, Corlett RT. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data. *Zool Res* 2020; 41(3): 247-57.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genel koronovirüs tablosu 2022 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>].
27. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(4): P7-p8.
28. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1199-207.
29. WHO. Case situation by WHO region 2022 [Available from: <https://covid19.who.int/>].
30. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 2020; 42(1): 3-11.
31. Christopher J, Burrell CRHaFAM. Fenner and White's Medical Virology. 07 June, 2017.
32. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(3): 181-92.
33. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci* 2020; 50(Si-1): 549-56.
34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-80.e8.

35. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24: 91-8.
36. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; 63(3): 457-60.
37. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020; 94(7): e00127-20.
38. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
39. Akpınar EE. COVID-19'un patogenezi. *Eurasian J Pulmonol* 2020; ek sayı(5): 16-20.
40. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54(2):1 59-63.
41. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382(16): 1564-7.
42. WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
43. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395(10226): 809-15.
44. ECDC Technical Report. Interim guidance for environmental cleaning in non-healthcare facilities exposed to SARS-CoV-2. 2020.
45. Drain PK, Dorward J, Bender A, Lillis L, Marinucci F, Sacks J, et al. Point-of-care HIV viral load testing: an essential tool for a sustainable global HIV/AIDS response. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32(3): 97-18.
46. WHO. Estimating mortality from COVID-19: scientific brief. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1>
47. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2020; 148: e130.
48. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433.
49. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020; 14(2): 185-92.
50. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Cell Mol Biol* 2022 Jan;23(1):3-20.
51. Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J. The nonstructural proteins directing coronavirus RNA synthesis and processing. *Adv Virus Res* 2016; 96: 59-126.

52. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(10): 1135-40.
53. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med* 2021; 176: 106239.
54. Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, Cajander S, Dorofte L, Ahlm C, et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options? *J Biol Chem* 2020; 295(45): 15418-22.
55. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46(6): 1099-102.
56. Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier MC, De Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine* 2020; 87(3): 191-3.
57. Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol* 2009; 2(2): 103-21.
58. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(2): 327-31.
59. Shaath H, Vishnubalaji R, Elkord E, Alajez NM. Single-cell transcriptome analysis highlights a role for neutrophils and inflammatory macrophages in the pathogenesis of severe COVID-19. *Cells* 2020; 9(11): 2374.
60. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13.
61. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324(8): 782-93.
62. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844-7.
63. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7.
64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62.
65. Karaca B. Erişkin yaş grubunda COVID-19 klinik bulguları. *J Biotechnol & Strategic Health Res* 2020; 4: 85-90.
66. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(24): 759-65.
67. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061-9.

68. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-20.
69. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277(8): 2251-61.
70. Leal T, Costa E, Arroja B, Gonçalves R, Alves J. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: results from a European centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33(5): 691-4.
71. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2021; 21(1): 138.
72. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(9): 543-58.
73. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021; 237(1): 1-12.
74. Medscape. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) clinical presentation 2022 [Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-clinical>.]
75. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295(1): 202-7.
76. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966.
77. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052-9.
78. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934-43.
79. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1747-51.
80. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1559-61.
81. Liao SC, Shao SC, Chen YT, Chen YC, Hung MJ. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020; 24(1): 464.
82. Zhao YH, Zhao L, Yang XC, Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22(1): 159-65.

83. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(2): 106024.
84. Wunsch H. Mechanical ventilation in COVID-19: interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1): 1-4.
85. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683-90.
86. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021; 11(1): 16144.
87. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(15) :458-64.
88. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(2): e16-e25.
89. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(7): 6049-57.
90. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 335-7.
91. Public Health England. Disparities in the risk and outcomes of COVID-19. 2020; 92: 5.
92. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/COVID-19/laboratory/2020.4.
93. Patel A, Jernigan DB. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(5): 140-6.
94. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323(18): 1843-4.
95. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 778-85.
96. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J Radiol* 2020; 21(4): 494-500.
97. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296(2): E72-e8.
98. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4): 425-34.
99. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214(6): 1287-94.

100. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 849-50.
101. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295(3): 715-21.
102. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res* 2020; 30(5): 367-9.
103. UpToDate. Laboratory features associated with severe COVID-19 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>.]
104. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6): 363-74.
105. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95(7): 834-47.
106. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett* 2020; 225: 31-2.
107. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 131-5.
108. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic value of leukocytosis and lymphopenia for coronavirus disease severity. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(8): 1839-41.
109. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol* 2020; 99(7): 1421-8.
110. Zhang A, Leng Y, Zhang Y, Wu K, Ji Y, Lei S, et al. Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 441-8.
111. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Huang I, Nasution SA, Setiati S, et al. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2021; 149: e40.
112. Zong X, Gu Y, Yu H, Li Z, Wang Y. Thrombocytopenia is associated with COVID-19 severity and outcome: an updated meta-analysis of 5637 patients with multiple outcomes. *Lab Med* 2021; 52(1): 10-5.
113. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145-8.
114. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int* 2020; 40(9): 2095-103.
115. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020; 24(1): 647.
116. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, Alarcón-Braga EA, Benites-Zapata VA, Maguiña JL, et al. Prognostic value of

- neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2021; 75(11): e14596.
117. Wang Y, Zhao J, Yang L, Hu J, Yao Y. Value of the neutrophil-lymphocyte ratio in predicting COVID-19 severity: A meta-analysis. *Dis Markers* 2021; 2021: 2571912.
 118. Alkhatip A, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn* 2021; 21(5): 505-14.
 119. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 127: 104370.
 120. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1753466620937175.
 121. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta* 2020; 509: 91-4.
 122. Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed* 2013; 25(4): 277-81.
 123. Wang K, Wang X, Du J, Liu C, Jiang Y, Zhang H, et al. Relationship between changes in the course of COVID-19 and ratio of neutrophils-to-lymphocytes and related parameters in patients with severe vs. common disease. *Epidemiol Infect* 2021; 149: e81.
 124. Heidari-Beni F, Vahedian-Azimi A, Shojaei S, Rahimi-Bashar F, Shahriary A, Johnston TP, et al. The level of procalcitonin in severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1321: 277-86.
 125. Shen Y, Cheng C, Zheng X, Jin Y, Duan G, Chen M, et al. Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of COVID-19: A meta-analysis based on 10 cohort studies. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(6): 594.
 126. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113(13): 2878-87.
 127. Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res* 2021; 200: 1-8.
 128. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, 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* 2020; 28(6): 295-302.
 129. Bansal A, Singh AD, Jain V, Aggarwal M, Gupta S, Padappayil RP, et al. The association of D-dimers with mortality, intensive care unit admission or acute respiratory distress syndrome in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2021; 50(1): 9-12.
 130. Varikasuvu SR, Varshney S, Dutt N, Munikumar M, Asfahan S, Kulkarni PP, et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Scientific Reports* 2021; 11(1): 21888.

131. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic value of D-Dimer in COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021; 27: 10760296211010976.
132. Nugroho J, Wardhana A, Maghfirah I, Mulia EPB, Rachmi DA, A'Yun M Q, et al. Relationship of D-dimer with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients: A meta-analysis. *Int J Lab Hematol* 2021; 43(1): 110-5.
133. Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life* 2017; 69(6): 414-22.
134. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis* 2020; 97: 303-5.
135. Para O, Caruso L, Pestelli G, Tangianu F, Carrara D, Maddaluni L, et al. Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study. *Postgrad Med* 2022; 134(1): 58-63.
136. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(10): e23618.
137. Alroomi M, Rajan R, Omar AA, Alsaber A, Pan J, Fatemi M, et al. Ferritin level: A predictor of severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Immun Inflamm Dis* 2021; 9(4): 1648-55.
138. Kumar P, Nagarajan A, Uchil PD. Analysis of cell viability by the lactate dehydrogenase assay. *Cold Spring Harb Protoc* 2018; 2018(6).
139. Wu M-y, Yao L, Wang Y, Zhu X-y, Wang X-f, Tang P-j, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respiratory Research* 2020; 21(1): 171.
140. Chen XY, Huang MY, Xiao ZW, Yang S, Chen XQ. Lactate dehydrogenase elevations is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *Crit Care* 2020; 24(1): 459.
141. Szarpak L, Ruetzler K, Safiejko K, Hampel M, Pruc M, Kanczuga-Koda L, et al. Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. *Am J Emerg Med* 2021; 45: 638-9.
142. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med* 2020; 38(9): 1722-6.
143. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(43): 75381-8.
144. Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex* 2020; 156(6): 527-31.
145. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res* 2020; 9: 1107.
146. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 467-74.

147. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 732-9.
148. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849.
149. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(21): 2030-40.
150. FDA US. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>.]
151. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin hasta tedavisi. Nisan 12, 2022.
152. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; 323(24): 2493-502.
153. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19(3): 149-50.
154. Bosaeed M, Mahmoud E, Alharbi A, Altayib H, Albayat H, Alharbi F, et al. Favipiravir and hydroxychloroquine combination therapy in patients with moderate to severe COVID-19 (FACCT Trial): An open-label, multicenter, randomized, controlled trial. *Infect Dis Ther* 2021; 10(4): 2291-307.
155. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, et al. Safety and efficacy of favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol* 2021; 95: 107522.
156. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. Favipiravir for treatment of patients with moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2021; 73(3): 531-4.
157. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(5): 327-47.
158. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med* 2020; 382(19): 1787-99.
159. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396(10259): 1345-52.
160. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2293-303.
161. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9(396): eaal3653.

162. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384(6): 497-511.
163. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(11): 1048-57.
164. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in antiviral research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res* 2020; 178: 104805.
165. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)* 2020; 73(9): 593-602.
166. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395(10223): e30-e1.
167. Guidelines NC-T. therapies-immunomodulators-kinase-inhibitors 2021 [<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/kinase-inhibitors/>.]
168. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al. β -d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis* 2021; 224(3): 415-9.
169. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 2021; 28(9): 740-6.
170. Merck. Merck and Ridgeback's investigational oral antiviral molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death by approximately 50 percent compared to placebo for patients with mild or moderate COVID-19 in positive interim analysis of phase 3 Study 2021. [<https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>]
171. Kalil AC, Mehta AK, Patterson TF, Erdmann N, Gomez CA, Jain MK, et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(12): 1365-76.
172. Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, Hibbert K, Hardin CC. Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. *J Intensive Care Med* 2021; 36(1): 18-41.
173. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev* 2020; 19(7): 102554.
174. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021; 325(12): 1185-95.
175. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a

- randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397(10289): 2049-59.
176. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antitoksin-antiinflatuar tedaviler, koagülopati yönetimi. Nisan 7; 2020.
 177. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T Cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 2018; 23(8): 943-7.
 178. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* 2021; 326(6): 499-518.
 179. Gordon AC, Angus DC, Derde LPG. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. Reply. *N Engl J Med* 2021; 385(12): 1147-9.
 180. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397(10285): 1637-45.
 181. IDSA. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 2022 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.]
 182. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(6): e325-e31.
 183. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Millionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021; 27(10): 1752-60.
 184. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, Al-Khirbash A, Al Mubaihsi S, BaTaher H, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis* 2021; 103: 288-96.
 185. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(8): Cd006190.
 186. Xia M, Yang X, Qian C. Meta-analysis evaluating the utility of colchicine in secondary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2021; 140: 33-8.
 187. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(5): 550-7.
 188. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: pp. 924-932.
 189. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(12): 1419-26.

190. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(2): 106080.
191. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol* 2021; 222: 108634.
192. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(13): 1307-16.
193. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(13): 1317-29.
194. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133(7-8): 303-11.
195. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefèvre G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(13): 1298-306.
196. Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep* 2020; 6(3): 56-70.
197. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(7): 763-72.
198. WHO. Corticosteroids for COVID-19, Living guidance 2 September 2020. 2020.
199. Ferràu F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroids use during SARS-Cov-2 infection. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(4) :693-701.
200. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30285357.
201. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issue>.
202. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020; 8: 152.
203. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the lombardy region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16): 1574-81.
204. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report

- of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. JAMA 2020; 323(13): 1239-42.
205. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. Am J Infect Control 2021 Feb;49(2):238-246.
 206. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. JAMA 2020; 3(4): e205619.
 207. Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ve akciğer: göğüs hastalıkları uzmanlarının bilmesi gerekenler. Eurasian J Pulmonol 2020.
 208. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. Kidney Int 2020; 98(6): 1530-9.
 209. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J (Engl) 2020; 133(9): 1032-8.
 210. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob Induc Dis 2020; 18: 20.
 211. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2021; 27(4): 520-31.
 212. Çakır M, Çakır M. Corticosteroid treatment of Covid-19 patients: when and how? Med J SDU 2021. 2021; ozelsayi-1: 197-208.
 213. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021; 40(4): 761-9.
 214. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS One 2020; 15(8): e0238160.
 215. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. Med Clin (Barc) 2020; 155(4): 143-51.
 216. Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci 2013; 50(1): 23-36.
 217. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? Crit Care Clin 2020; 36(1): 23-40.