



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 TANILI HASTALARIN; KLİNİK, LABORATUVAR,
GÖRÜNTÜLEME, TEDAVİ VE PROGNOZLARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Ecem NARİN ÇOPUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Dilek ERGÜN

KONYA, 2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 TANILI HASTALARIN; KLİNİK, LABORATUVAR,
GÖRÜNTÜLEME, TEDAVİ VE PROGNOZLARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Ecem NARİN ÇOPUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Dilek ERGÜN

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve uzmanlık tezim boyunca bilgi birikimi ve tecbureleriyle yol gösterici olan, kapısının her zaman açık olduğunu bildiğim, güler yüzüyle desteğini hiç esirgemeyen kıymetli tez danışmanım Doç.Dr. Dilek ERGÜN'e

Eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan, anlayışlı tavırları ve sabrı ile her zaman örnek alacağım bölüm başkanımız Prof.Dr. Fikret KANAT'a,

Hastaya yaklaşım ve akademik bilgileri ile meslek hayatıma ışık tutan Sayın Prof.Dr. Baykal TÜLEK'E,

Asistanlık dönemimde her koşulda desteklerini hissettiğim, değerli bilgilerinden her zaman yararlanabileceğim kıymetli hocalarım Doç.Dr. Recai ERGÜN ve Doç.Dr. Burcu YORMAZ'a,

Kliniğimiz Allerji İmmünoloji Bölümünde görev alan Sayın Prof.Dr. Faruk ÖZER'e,

Tezimde büyük emekleri olan Sayın Dr.Öğrt. Üyesi M.Kazım KÖREZ'e,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, destek ve yardımları ile her zaman yanımda olan asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire, sekreter ve personellerimize,

Hayatım boyunca her kararında beni yalnız bırakmayan, her koşulda en iyisi için çabalayan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim beni bugünlere getiren canım annem, babam ve kardeşim Ecrin'e

Tanıştığımız günden bugüne hep yanımda olan, hayatımı güzelleştiren, daima sevgiyle bakan canım eşim Dr. Ahmet ÇOPUR ve aramıza yeni katılan minik kızım Miray'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Coronaviridae.....	3
2.1.1. Yapısı ve alt tipleri	3
2.1.2.SARS-CoV 2 nin varyantları	5
2.2. Yeni Koronavirüs Hastalığı(Sars-Cov-2).....	7
2.2.1. Epidemiyoloji	7
2.2.2. Bulaşma	7
2.2.3. Patogenez	8
2.2.4.Risk faktörleri.....	10
2.2.5. Klinik belirti ve Bulgular	11
2.2.6. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.2.7. Görüntüleme Bulguları	16
2.2.7.1. Göğüs Radyografisi	17
2.2.7.2. Göğüs BT	17
2.2.7.3. Akciğer Ultrasonu.....	19
2.2.8. Tanısal Testler	20
2.2.8.1. SARS-CoV-2 nükleik asit tespiti.....	20
2.2.8.2. Serolojik Testler	21
2.2.9. Tedavi	22
2.2.9.1. Antiviral Tedaviler.....	22
2.2.9.2. İmmünmodülatör tedaviler	28
2.2.9.3. Antibiyotikler	32
2.2.9.4Antikoagülan tedaviler.....	33
2.2.10.Aşılar	34
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	37
3.2.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	37
3.3.Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu	37
3.4. İstatistiksel Analizler ve Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması.....	38
4. BULGULAR.....	40

5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ.....	71
7.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	72
KAYNAKLAR.....	73
ÖZET.....	83
ABSTRACT	86
EKLER.....	88
ÖZGEÇMİŞ	89



SİMGELER VE KISALTMALAR

HCoV'ler: Human Coronavirüsler

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2

MERS-CoV: Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Sendromu

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-19

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

WBC: Beyaz kan hücresi

CRP: C reaktif protein

LDH: Laktat dehidrogenaz

IL: Interlökin

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

PT: protrombin zamanı

RNA: Ribonükleik asit

RBD: Reseptör bağlama alanı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

TMPRSS2: Tip II transmembran serin proteaz

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

FiO2: Alınan havanın oksijen yüzdesi

CNS: Merkezi sinir sistemi

PNS: Periferik sinir sistemi

PaO2: Parsiyel oksijen basıncı

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

CK: Kreatin kinaz

PCT: Prokalsitonin

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

CK-MB: Kreatin kinaz miyokart bandı

BT: Bilgisayarlı tomografi

USG: Ultrasonografi

LUS: Akciğer ultrasonografi

RT-PCR: Reverse transkriptaz -Polimeraz zincir reaksiyonu

NAAT: Nükleik asid amplifikasyon testleri

BAL: Bronkoalveolar lavaj
Ig: İmmunoglobulin
Ag-RDT: hızlı antijen testi
HCQ: Hidroksiklorokin
MHC: Major histouyumluluk kompleksi
RdRP: RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
HIV: İnsan immun yetmezlik virüsü
TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü alfa
IL: Interlökin
MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
İP: İmmun plazma
DM: Diyabetes mellitus
IVIG: intravenöz immünoglobulin
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DNA: Deoksiribonükleik asit
mRNA: Mesajcı Ribonükleik asit
ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri
LAP: Lenfadenopati
Na: Sodyum
Cl: Klor
Ca: Kalsiyum
INR: International Normalized Ratio
Hb: Hemoglobin
HCT: hemotokrit
PLT: trombosit
RBC: Kırmızı kan hücreleri
MCV: Ortalama hücresel hacim
MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin
MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
RDW: Eritrosit dağılım genişliği
MPV: Ortalama trombosit hacmi
K:Potasyum
P:Fosfor
Mg: Magnezyum
HT: Hipertansiyon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. İnsanları enfekte eden koronavirüs türleri ve klinik tabloları.....	3
Tablo 2.2. Şiddetli veya mortal COVID-19 hastalarında laboratuvar değişikliklerinin özeti.....	15
Tablo 4.1. Hastalık şiddetine göre çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik özellikleri, ek hastalık ve ilaç kullanım bilgileri, semptomları, radyolojik ve klinik bulgular	39
Tablo 4.2. Laboratuvar bulgularının hastalık şiddetine (Severe/Non-severe) etkisini belirlemek için yapılan çoklu lojistik regresyon modelleri (Yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltilmiş odds oranları)	40
Tablo 4.3. Hastanede ölüm durumuna göre çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik özellikleri, ek hastalık ve ilaç kullanım bilgileri, semptomları, radyolojik ve klinik bulguları.....	45
Tablo 4.4. Laboratuvar bulgularının hastanede ölüme etkisini belirlemek için yapılan çoklu lojistik regresyon modelleri (Yaş ve ek hastalığa göre düzeltilmiş odds oranları)	46
Tablo 4.5 Yoğun bakıma giriş göre çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik özellikleri, ek hastalık ve ilaç kullanım bilgileri, semptomları, radyolojik ve klinik bulguları	50
Tablo 4.6. Laboratuvar bulgularının yoğun bakıma girişe etkisini belirlemek için yapılan çoklu lojistik regresyon modelleri (Yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltilmiş odds oranları).....	52

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 2.1. SARS-CoV-2'nin Dört Yapısal proteinleri	4
Şekil 2.2. Şekil 2.2:SARS-CoV 2nin hücreye girişi ve yaşam döngüsü	9
Şekil 2.2. COVID-19 enfeksiyonun sistemik belirtilerine ve altta yatan patofizyolojiye şematik bakış	13
Şekil 2.2. COVID-19 için önerilerin terapötik tedaviler	23
Şekil 4.1. COVID-19 hastalığının şiddetli ve şiddetli olmayan grupta semptomların dağılımı	42
Şekil 4.2. COVID-19 hastalığında risk faktörü olan komorbidetelerin dağılımı	43
Şekil 4.3. Eozinofil sayısı düşük olan hastalarda COVID-19 hastalığın şiddeti ile ilişkisi	45
Şekil 4.4. Mortalite ile düşük PLT sayısı arasındaki ilişki	50
Şekil 4.5. Yoğun bakıma yatış riski ile hipokalsemi arasındaki ilişki.....	57
Resim 2.2.: COVID-19 olan bir hastanın otopsi sırasında çekilen bir akciğer kesiti	11

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan'da etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakası bildirilmiştir. Hastaların çoğu, canlı hayvanların da satıldığı yerel Huanan deniz ürünleri toptan satış pazarına maruz kalanlarda görülmüş olup 7 Ocak'ta Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından bir hastanın boğaz sürüntü örneğinden yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir (1). İnsan koronavirüsleri (HCoV'ler), soğuk algınlığı, bronşiolit ve pnömoni gibi çeşitli şiddetlerde birden fazla solunum yolu hastalığından sorumlu koronavirüslerin (CoV'ler) üyeleridir (2). HCoV'ler dünyanın farklı yerlerinde periyodik olarak ortaya çıkmış ve 21. yüzyılın başından beri insanlarda ölümcül pnömoninin başlıca salgınlarıyla bağlantılı olmuştur (3). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) olarak ilk CoV salgını Kasım 2002'de Çin'in Foshan kentinde başlamış olup %10 ölüm oranıyla karşılaşmıştır. İkinci HCoV pandemisine, Haziran 2012'de Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde ortaya çıkan Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) neden olmuş ve %40 ölüm oranı göstermiştir (4). SARS-CoV ve MERS-CoV'nin homoloğu olan klinik olarak da benzeri tabloya yol açtığından yeni tespit edilen koronavirüsü SARS-CoV2 olarak adlandırılmıştır. Ülkemizde de ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hastalığa koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adını verdi ve ardından yaygın enfeksiyon ve yüksek bulaşma oranı nedeniyle pandemi olarak ilan etmiştir (5). Bugün itibarıyla tüm dünyada COVID-19 tanısı alan hasta sayısı 420 milyonu, hastalıktan ölenlerin sayısı ise 5 milyonu aşmıştır. Covid-19 hastalığının erken tanı ve tedavisini yönlendirmek, morbidite ve mortaliteyi tahmin edebilmek için demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını ayrıntılı değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Coronaviridae ailesinin CoV'leri zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir (6). SARS-CoV-2 genom dizisi, SARS-CoV ile yaklaşık %80 ve MERS-CoV ile yaklaşık %50 benzerlik gösterir (7, 8). SARS-CoV-2 enfeksiyonu anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) reseptörleri ile viral bağlanmanın başladığı replikasyon ve transkripsiyon ile devam eden bir mekanizmayı içerir (9)

COVID-19 semptomları, asemptomatik enfeksiyondan şiddetli solunum yetmezliğine kadar değişen bir aralıkta bireyler arasında farklılık gösterir. En sık

görülen semptomlar ateş, kuru öksürük, yorgunluk, baş ağrısı ve miyalji olup daha nadir olarak karın ağrısı ve ishal dahil gastrointestinal semptomları olan hastalarda bulunur (10). Klinik olarak Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan 19 (7. baskı) ya göre COVID-19 hastaları hafif, orta, şiddetli ve kritik sınıflandırmalara ayrılmıştır (11). Beyaz kan hücresi (WBC) artışı, lenfopeni, trombositopeni gibi hematolojik parametrelerdeki değişiklik; CRP, prokalsitonin, LDH, kreatin kinaz (CK), IL-6 ve troponin gibi bazı biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerde artış, yükselmiş d-dimer, fibrin yıkım ürünleri, uzamış APTT ve PT parametreleri COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Balgam örneklerini kullanan PCR tekniğinin COVID-19'u teşhis etmek için en hassas yöntem olduğu gösterilmiştir. Tanıya yardımcı en duyarlı görüntüleme yöntemi ise toraks bilgisayarlı tomografidir (13). COVID-19'lu bireylerdeki tipik BT bulguları, özellikle periferik ve alt loblarda buzlu cam opasiteleri ve özellikle şiddetli hastalarda bilateral konsolidasyon, kaldırım taşı görünümü alanları mevcuttur. Nadir olarak ise plevral-perikardiyal efüzyon, kitle, halo-ters halo belirtisi, kavitasyon ve lenfadenopati görülmektedir (14).

Hastanemiz COVID-19 hastalarının takip ve tedavi edildiği ileri yoğun bakım desteği veren referans merkezlerden biridir. COVID-19 hastalığının halen klinik, laboratuvar, radyolojik ve prognoz açısından ülkemiz verilerini açıklayan geniş retrospektif vaka serileri bulunmamaktadır. Çalışmamızın geniş vaka serisi (n=1075) olması sebebiyle ülkemizin COVID-19 hastalarının klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının mortalite ve prognoz açısından seyrine ait verileri ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Coronaviridae

2.1.1. Yapısı ve alt tipleri

Coronaviridae virus ailesi, taksonomik olarak Riboviria aleminde, Nidovirales takımı, Cornidovirineae alttakımı içerisinde *Orthocoronavirinae* alt ailesinde yer almaktadır. Coronavirüsler, elektron mikroskobu altında yüzeyinde taç benzeri bir görünüme sahip olmasıyla adını alan, çapları 60 nm ile 140 nm arasında değişen, tek zincirli, pozitif polariteli zarflı RNA virüsleridir(15). Alt aile dört cinse ayrılır: *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* ve *Deltakoronavirus* (16).

Alfakoronavirüsler ve betakoronavirüsler sadece memelileri enfekte eder. Gamakoronavirüsler ve deltakoronavirüsler ise kuşları enfekte eder. Alfakoronavirüsler ve betakoronavirüsler genellikle insanlarda solunum yolu hastalığına ve hayvanlarda gastroenterite neden olur. Son derece patojenik iki virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV, insanlarda ciddi solunum sendromuna neden olurken diğer dört insan koronavirüsü (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HKU1), bağışıklığı yeterli kişilerde yalnızca hafif üst solunum yolu hastalıklarına neden olurlar (17). SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E'nin yarasalardan; HCoV-OC43 ve HKU1 kemirgenlerden kaynaklanmıştır(18). Betakoronavirus cinsinin sarbekovirus alt tipinde koronavirüs ailesinde yedinci olarak SARS-CoV 2 ortaya çıkmıştır.

Tablo 2.1: İnsanları enfekte eden koronavirüs türleri ve klinik tabloları

Virüs	Hastalık şiddeti	Konak	Tür
1. Human Coronavirus 229E (HCoV-229E)	Hafif solunum yolu enfeksiyonu	Yarasa	Alfakoronavirus
2. Human Coronavirus NL63 (HCoV-NL63)	Hafif solunum yolu enfeksiyonu	Yarasa	Alfacoronavirus

3.Human Coronavirüs OC43 (HCoV-OC43)	Hafif solunum yolu enfeksiyonu	Kemirgen	Betakoronavirus
4. Human Coronavirüs HKU1 (HCoV-HKU1)	Hafif solunum yolu enfeksiyonu	Kemirgen	Betakoronavirus
5.SARS-CoV	Şiddetli akut solunum yetmezliği	Yarasa	Betakoronavirus
6. MERS-CoV	Şiddetli akut solunum yetmezliği	Yarasa	Betakoronavirus
7. SARS-CoV-2	Şiddetli akut solunum yetmezliği	Yarasa	Betakoronavirus

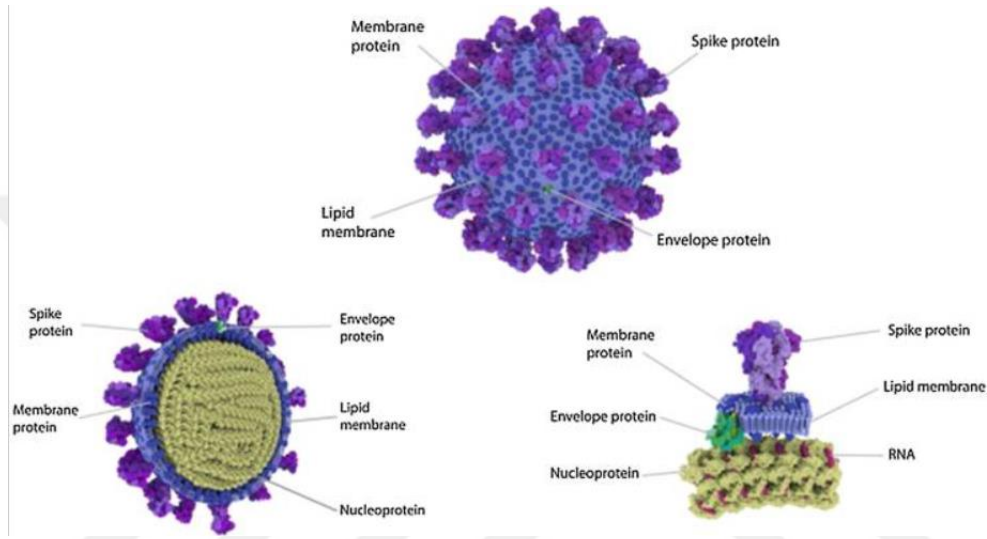
Virionun lipid çift katmanlı zarfı içinde, +ssRNA kompleksi ve kapsid proteinlerinden oluşan sarmal simetrik nükleokapsidler bulunur. Genomun 3' ucundan önceki bölgede yer alan yapısal genler tarafından kodlanan dört önemli yapısal protein spike (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleri vardır (Şekil1).

Virionun S proteini, 1273 amino asitten oluşan N-bağlı glikosile edilmiş proteindir (19). S proteini, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime ayrılır. S1 alt biriminin reseptör bağlama alanındaki (RBD) insan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2(hACE2) reseptörüne bağlanırken S2 alt birimi, konakçı ile viral hücre zarı arasındaki füzyonu kolaylaştırır (20).

Membran (M) proteini, yaklaşık 25-30 kDa'lık O-bağlı glikoproteindir ve çeşitli yapısal proteinler arasında en bol olanıdır ve üç farklı transmembran alanına sahiptir. Homodimerik M proteini, nükleokapsid dahil olmak üzere diğer viral yapısal proteinlerle birleşir ve virüs partiküllerinin moleküler birleşmesini kolaylaştırır (21).

Zarf (E) proteini tüm yapısal proteinler arasında en küçüğüdür, yaklaşık 8-12 kDa'dır. Virüs oluşumunda ve ekzositozunda önemli rol oynar (20)

Nükleokapsid (N) proteini, yalnızca nükleokapsidin yapısal organizasyonunda karmaşık oluşturur. Viral genomu hücre dışı ajanlardan koruyan viral kapsidin oluşumu için gereklidir. Belirgin bir şekilde yüksek düzeyde korunmuş üç alana sahiptir; bir N-terminal alanı, bir RNA-bağlama alanı veya bir bağlayıcı bölge ve bir C-terminal alanı. Bu üç alanın birlikte RNA bağlanmasını düzenleyebildiği gözlemlenmiştir (22).



Şekil 2.1: SARS-CoV-2'nin Dört Yapısal proteinleri: Spike(S),zar (M),zarf (E) ve nükleokapsid (N) (22)

2.1.2.SARS-CoV 2 nin varyantları

COVID-19 pandemisi boyunca birkaç SARS-CoV-2 varyant türleri ortaya çıkmıştır. Bunlar ilk olarak Birleşik Krallık'ta (B.1.1.7, Alpha), Güney Afrika'da (B.1.351, Beta), Brezilya'da (P.1, Gamma), Hindistan'da (B.1.617. 2, Delta) ve en son Kasım 2021'de Güney Afrika'da çıkan Omicron(B.1.1.529) olmuştur (23, 24). Bu varyantlar, özellikle spike proteini kodlayan gende veya reseptör bağlama alanında meydana gelen mutasyonları içerir. İlgili mutasyonların dizilimi, SARS-CoV-2 bulaşabilirliğini ve mortaliteyi artırma, bağışıklık nötralizasyonunu veya aşı aracılı korumayı azaltmadaki rolleri konusunda alarmı yükseltmiştir (25).

Aralık 2020'de Birleşik Krallık'ta ortaya çıkan ve dünyanın diğer bölgelerine yayılan mevcut SARS-CoV-2 suşu (B.1.1.7,Alpha) ilk SARS-CoV-2 suşu ile karşılaştırıldığında, spike protein (S-protein) üzerinde yedi mutasyon(N501Y,

A570D, P681H, D614G, T716I, S982A, D1118H)ve üç delesyondan(H69, V70, Y144) oluştuğu görölmüştür.N501Y mutasyonu, ACE2 ve S-proteininin N-terminal alanında (NTD) mevcut delesyonlar ile etkileşime giren RBD'de bulunur. Önemli B.1.1.7 varyantındaki mutasyonlardan biri, S-protein "PRRAR" furin bölünme bölgesinde prolin (P)'nin histidin (H) ile yer değiştirmesi olan P681H'dir. P681H mutasyonu, furin enzimine bağlanma afinitesini arttırdığından daha yüksek enfektiviteyi sağlamaktadır (25).

Aralık 2020'de Güney Afrika'da SARS-CoV-2 Beta (B.1.351) varyantı rapor edilmiştir. B.1.351 varyantı spike proteininde dokuz mutasyon (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G ve A701V) içerir ve bunlardan üç mutasyon (K417N, E484K ve N501Y) RBD'de bulunur ve ACE2 reseptörleri için bağlanma afinitesini artırır. Bu varyantın, monoklonal antikor tedavisi, iyileşme veya aşılama sonrası ile bulaşma riskinin arttığı ve nötralizasyonun azalığı rapor edilmiştir.(26)

Gamma(P.1) varyantı ilk olarak Brezilya'da tanımlandı (27). B.1.1.28 varyantı spike proteininde on mutasyon barındırır (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176, K417T, E484K ve N501Y). B.1.351 varyantına benzer şekilde RBD'de üç mutasyon (L18F, K417N, E484K) bulunur. DSÖ'nün 30 Mart 2021 tarihli epidemiyolojik güncellemesine göre bu varyant 45 öлкеye yayılmıştır (26).

Delta varyantı (B.1.617.2) ilk kez 2020'nin sonlarında Hindistan'da keşfedildi. B.1.617.2 varyantı, spike proteininde on mutasyon (T19R, (G142D*), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) barındırır. Mevcut kanıtlara göre, SARS-CoV-2 Delta varyantı, Alfa (B.1.1.7) varyantına göre %40-60 daha fazla bulaşıcıdır ve hastaneye yatış riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (24).

Son zamanlarda Güney Afrika'dan yeni bir SARS-CoV-2 varyantı bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 26 Kasım 2021'de bu mutantı Omicron (B.1.1.529) olarak adlandırdı. Vaka sayısındaki keskin artışla birlikte virüsün spike proteinindeki 30'dan fazla mutasyon olduğu kabul edildi. Rapor edilen mutasyonlar arasında zarfta, nükleokapsid proteininde ,N-terminal alanında, reseptör alanında ve ayrıca yapısal olmayan proteinlerde de birçok başka mutasyonu izlenmiştir.Veriler Omicron'un viral enfeksiyonda 13 kat artış gösterdiğini ve Delta varyantından 2,8 kat daha bulaşıcı olduğunu göstermektedir (26).

2.2. Yeni Koronavirüs Hastalığı(Sars-Cov-2)

2.2.1. Epidemiyoloji

Aralık 2019'un sonlarında, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da ilk COVID-19 hastası tespit edilmiştir. COVID-19 daha sonra Japonya, Kore ve Tayland dahil olmak üzere diğer illere ve ülkelere hızla yayılmıştır. Sonuç olarak, Asya ilk salgın kıtası olurken, Çin dünya çapında COVID-19 teyit edilmiş vakaların ve ölümlerin çoğunluğunu işgal etmiştir. Bunu Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi diğer kıtalar izlemiştir. 11 Mart 2020'de ülkemizde ilk COVID-19 vakası tespit edilmiş olup DSÖ pandemi olarak ilan etmiştir. Bugün itibariyle tüm dünyada COVID-19 tanısı alan hasta sayısı 420 milyonu ,hastalıktan ölenlerin sayısı ise 5 milyonu aşmıştır.

6.007 makaleden, 281.461 kişiyi içeren 11 ülke/bölgeden 212 araştırmadan elde edilen analizde ortalama yaş 46.7 idi, %51.8'i erkekti. %22.9'u ağır hasta olup ölüm oranı %5,6 idi. İleri yaş, erkek cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon da daha yüksek mortalite ile ilişkili çıkmıştır (28).

2.2.2. Bulaşma

COVID-19'un başlangıçta yarasalardan kaynaklanan ve ardından insanlara geçen zoonotik bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Temel üreme sayısı (R_0), bulaşıcı hastalığı yansıtmak için kullanılır ve sayı ne kadar yüksekse hastalık o kadar bulaşıcıdır. SARS-CoV-2 yüksek oranda bulaşıcıdır ve ön raporlar, enfekte olmuş bir kişinin potansiyel olarak enfekte edebileceği insanların üreme sayısının (R_0) yaklaşık 2,2 olduğunu öne sürmüştür (29). SARS-CoV-2, grip ve diğer hastalıklarla karşılaştırılırsa daha bulaşıcı bir enfeksiyonudur (30). Medyan kuluçka süresi 5.7 gündür, tüm enfeksiyonların %99'u 2. gün ile 14. gün arasında gerçekleşmektedir (31).

SARS-CoV-2 hem doğrudan yollarla (damlacık ve insandan insana bulaşma) hem de dolaylı temasla (kontamine nesneler ve hava yoluyla bulaşma) yayılabilmektedir. Bu arada kişisel koruyucu ekipman (KKD) da hava yoluyla bulaşan enfeksiyonların kaynağı olabilmektedir (32). Damlacıklar tipik olarak altı fitten

(yaklaşık iki metreden) fazla geçemez ve sınırlı bir süre havada kalır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2, damlacıklarda (çapı beş mikrondan daha az) üç saate kadar bozulmadan havada kalmakta ve bulaştırabilmektedir (33). Bu nedenle hava yoluyla izolasyon, oda havalandırması ve uygun dezenfektan uygulaması virüsün aerosol yayılımını kısıtlar.

Bir kişi SARS-CoV-2 ile kontamine bir yüzeye dokunursa ve ardından eller gözler, burun veya ağız gibi mukoza zarlarıyla doğrudan temas ederse COVID-19 oluşabilmektedir (32). Bu nedenle, ellerin sabun ve su veya el dezenfektanları ile uygun bir şekilde yıkanması önerilir.

Lan-juan LI ve Nan-shan ZHONG ekipleri, COVID-19 hastalarının dışkı ve idrarından SARS-CoV-2'yi izole etmiştir. Bu bulgular, virüsün sindirim sisteminde ve üretrada yaşayabildiğini ve SARS-CoV-2'nin fekal-oral veya idrar yolu ile bulaşabileceğini düşündürmektedir.

Şubat 2020'de Wuhan Tongji Hastanesi, SARS-CoV-2 ile enfekte hamile bir kadının doğumdan 36 saat sonra SARS-CoV-2 pozitif olan bir çocuk doğumu gerçekleştirmiş ancak Zhejiang'da şiddetli COVID-19'lu hamile bir kadın, SARS-CoV-2 için yapılan testlerde negatif olan bir yenidoğan doğmuştur. Genel olarak, bilinen dikey bulaşma yoluyla minimum bir fetal enfeksiyon riski vardır (34).

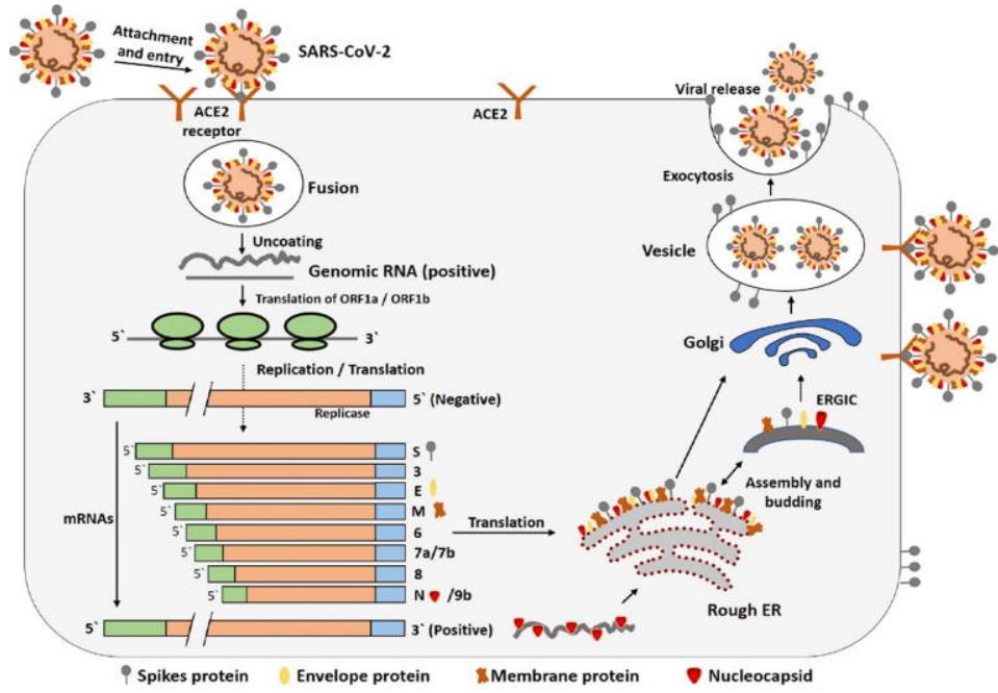
SARS-CoV-2'nin asemptomatik bireylerden (veya kuluçka dönemi içindeki bireylerden) herhangi bir radyolojik bulgu olmaksızın yayıldığı da bildirilmiştir (35, 36). Bu nedenle, enfekte bireylerin tespiti için hızlı ve hassas tanı yöntemlerinde iyileştirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.3. Patogenezi

Koronavirüslerin girişi, konak-reseptör, reseptör bağlanması, proteaz aktivitesi ve viral ve konakçı membran füzyonu ile viral bağlanma basamaklarından oluşan önemli bir süreçtir (37). Zhou ve diğerleri, HeLa hücrelerini kullanarak, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'nin girişleri için ACE2 hücre reseptörünü kullandıklarını doğrulamıştır. Aynı zamanda SARS-CoV-2 aminopeptidaz-N ve dipeptidil peptidaz-4 gibi diğer koronavirüs giriş reseptörlerini kullanmamaktadır (7).

Koronavirüslerinin reseptör bağlanma alanında(RBD), yoğun glikosile edilmiş S-proteininin S1 alt birimi konak reseptörüne viral bağlanmayı kolaylaştırırken, S-proteininin S2 alt birimi konakçı ile viral membran füzyonunu sağlar. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2, S-protein hazırlanmasından sorumlu hücresel proteaz, transmembran serin proteaz 2(TMPRSS2)'dir. SARS-CoV'a benzer şekilde, SARS-CoV-2 de S-protein hazırlama için katepsin B ve L'yi kullanır (38). Bazı hastalarda ACE2 reseptörlerinin daha yüksek ekspresyonu, onları SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı daha duyarlı hale getirmektedir. ACE2 proteini, başta akciğerdeki tip2 pnömositlerde, böbrekler, gastrointestinal sistem, kalp, karaciğer ve kan damarlarında olmak üzere birçok memeli vücut dokusunda eksprese edilmektedir(39). S-protein ve ACE2 reseptörleri viral giriş için anahtar görevi görüp, S-proteinin ACE2'ye bağlanmasının farmakolojik olarak bozulması, SARS-CoV-2'ye karşı etkili bir tedavi olabilmektedir (40).

SARS-CoV-2'nin yüzeyindeki S-glikoprotein, ACE2'ye bağlanır (41). Tip 2 pnömosit hücrelerin yüzeyindeki reseptör ve enzim, konak hücre proteazları (TMPRSS2) tarafından proteolitik sindirimi başlatır ve sonuçta virionun endositozunu sağlamaktadır (42). Endositoz sonucu viral genomu hücre sitoplazmasına girer, konakçı ribozomlarına bağlanarak viral RNA'yı RNA polimeraz proteinlerine çevirir. Bu RNA polimeraz daha sonra tek zincirli, negatif anlamda RNA (ssRNA-) sarmalları oluşturmak için pozitif zinciri tekrar okur.ssRNA- iplikleri daha sonra ek ssRNA+ iplikleri yapmak için RNA polimeraz tarafından bir şablon olarak kullanılır. Küçük RNA iplikleri, virüsün yapısal bileşenlerini yapmak için endoplazmik retikulumda konakçı ribozomları tarafından okunur (43).Bu yapısal bileşenler daha sonra endoplazmik retikulumdan Golgi aygıtına aktarılır. Golgi aygıtı içinde, ssRNA+ genomları, yeni virion parçacıkları oluşturmak için nükleokapsidlerde paketlenir. Bu soy virüsleri daha sonra salgı vezikülleri yoluyla ekzositoz yoluyla konakçı hücreden salınır. Alveolar hücrelerde virüsün replikasyonu, hasara aracılık eder ve dokularda bir inflamatuvar yanıtı indükler.



Şekil 2.2:SARS-CoV 2nin hücreye girişi ve yaşam döngüsü

ACE2:anjiotensin dönüştürücü enzim 2; ER: endoplazmik retikulum; ERGIC: ER-Golgi ara kompartmanı(44)

2.2.4.Risk faktörleri

Covid-19, sağlık hizmetlerinin sınırlarını zorlayan küresel bir tehdittir. Covid-19 için kesinleşmiş bir tedavi bulunmadığından mortalite ve morbidite riski yüksek hasta gruplarının belirlenmesi önem taşır.

Toplam 42 çalışmadan 423.117 COVID-19 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde;35020'si ölümle sonuçlanmış, mortalite prevalansının %17,62 olarak bulunmuştur. Artan mortalite ile ilişkili demografik özellikler ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içme öyküsü ve obezite bulunmuştur. Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, akut böbrek hasarı ve KOAH komorbiditesi olanlar COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar mortal riski daha yüksek sonuçlanmıştır (45).Bu hastaların Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) gelişme olasılığı nedeniyle sıklıkla invaziv ventilasyon ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) ihtiyaçları olmuştur.

İtalya, Lombardiya'da yoğun bakım ünitesinde 3988 doğrulanmış COVID-19 hastasını takip eden bir kohort çalışmasında; %79,9 erkek, %60,5'inin en az bir komorbiditesi mevcuttu. Hipertansiyon en yaygın komorbiditeydi (%42,1). Bunu hiperkolesterolemi, kalp hastalığı takip etmekteydi. invaziv mekanik ventilatöre ihtiyaç duymuş olup toplam %53,4'ü hastanede ölmüştür. Mortalite ile ilişkili risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek oranda solunan oksijen (FiO_2), düşük $PaO_2 : FiO_2$ oranı, kalp hastalığı, KOAH, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, tip 2 diyabettir. Hiçbir ilaç (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri vb.) mortalite ile ilişkilendirilmemiştir (46).

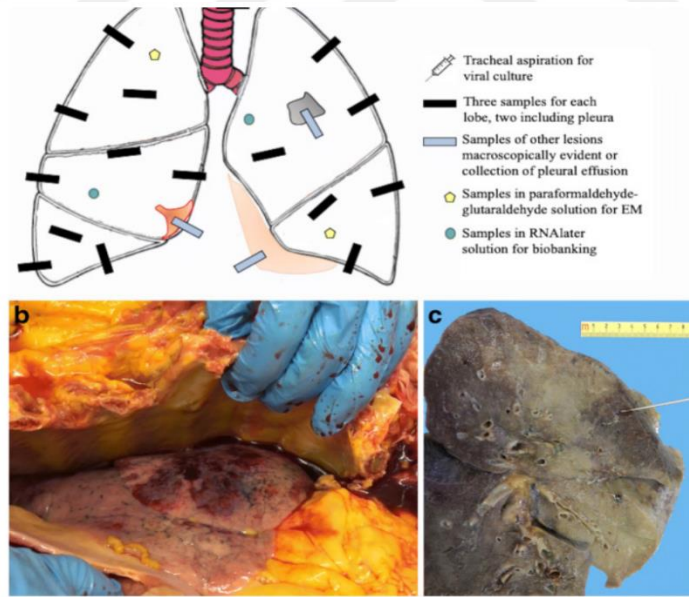
2.2.5. Klinik belirti ve Bulgular

COVID-19 semptomları kuluçkadan yaklaşık 5 gün sonra görülmektedir (44). COVID-19 ile enfekte olan hastalar 11,5 gün boyunca semptom göstermektedir (31). Bu sürenin hastanın bağışıklık sistemi ve yaşı ile yakın bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu geniştir; asemptomatik olabildiği gibi, hafif üst solunum yolu hastalığı ve solunum yetmezliği ve hatta ölümlle sonuçlanan ciddi multiorgan yetmezliği içermektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili akciğer tutulumunda hastalar kuru öksürük, ateş, "balgam, yorgunluk ve dispne ile başvurmaktadır (47-49). Hastanede yatan hastaların %20-41'inde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün SARS-CoV- için ana fonksiyonel reseptör olduğu varsayılmaktadır. ACE2 reseptörü, alveolar boşluktaki tip II alveolar epitel hücrelerinin apikal tarafında eksprese edilir ve akciğerin geniş yüzey alanı viral bağlanma ve replikasyon için bir rezervuar görevi görerek SARS-CoV-tropizmi için bir açıklama sağlamaktadır (50, 51). COVID-19 pnömonisi otopsi çalışmalarından ortaya çıkan veriler, makrofaj infiltrasyonu, hiyalin membran oluşumu ve alveolar duvar ödemi ve kalınlaşması ile akut interstisyel pnömoni ve yaygın alveolar hasarı (DAD) göstermektedir. Ayrıca pulmoner damar (intra ve ekstra) hiyalin trombozu, hemoraji, damar duvarı ödemi, intravasküler nötrofil tutulması ve immün hücre infiltrasyonu ile mikrovasküler tutulum vardır. Bir seride, 23 hastanın 5'inde majör pulmoner damar tromboemboli ve/veya kanama bildirilmiştir (10, 52).

Hipoksi sıklıkla COVID-19 pnömonisinin bir özelliğidir ve genellikle sinsidir, hastalar tarafından paradoksal olarak iyi tolere edilir. Hastalığın erken evrelerinde görülen bu olağandışı klinik tabloya "sessiz hipoksi" adı verilir ve COVID-19

pnömonisi ile ilişkili ARDS sendromunun "atipik" özellikleriyle bağlantılıdır(53). Tipik ARDS'nin aksine, akciğer kompliyansı korunur ve hipoksiye dayalı takipne, yüksek hacimlere ve dispne hissini uyaramayan hipokapniye izin vermektedir (54). Yakın zamanda iki zamanla ilişkili fenotip içeren bir model önerilmiştir. Enfeksiyonun şiddeti, hasta komorbiditeleri ve fizyolojik rezerv, hastalığın başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre ve konakçının immün yanıtının tümü katkıda bulunmaktadır. L-fenotipi, hastalığın erken evrelerinde görülür; yüksek akciğer kompliyansı vardır ve ventilasyon-perfüzyon oranı düşüktür, ancak hipoksik vazokonstriksiyon ile birlikte işlevsiz perfüzyon regülasyonu vardır. Ödem ve konsolidasyon nedeniyle azalan akciğer kompliyansı, havalandırılmamış dokuyu perfüze eden kalp debisinin artan fraksiyonu ve dolayısıyla sağdan sola şant ile H-fenotipine dönüşür, L tipi hastalar genellikle bir süre stabil kalır ve daha sonra COVID-19 pnömonisinin gelişimine ve aynı zamanda yüksek stresli ventilasyonun neden olduğu yaralanmaya bağlı olarak iyileşebilir veya kötüleşerek H tipine geçiş yapabilir(55).Tedavi, fenotip tipine ve akciğer hasarının evresine göre uyarlanmalıdır.



Resim 2.2: COVID-19 olan bir hastanın otopsi sırasında çekilen bir akciğer kesiti

b: Bir COVID-19 hastasında(69 yaş kadın) otopsi sırasında çekilen sağ akciğerden bir kesit, kanlı plevral efüzyonlu akciğerin mermer görünümü

c: Formalin fiksasyonundan sonra aynı akciğerin yüzeyi, parankim, düzensiz konsolidasyon ve tıkanıklık alanları (56)

ACE2 ekspresyonu, kalp dokusunda da önemli ölçüde yüksektir (57). ACE2, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu bir etki yapan anjiyotensin 1-7'ye dönüşümünü katalize ederek renin-anjiyotensin sisteminde önemli bir rol oynar (58, 59). SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanması ve bağlanmasının ardından ACE2 katalitik etkisinin kaybı ile anjiyotensin 1-7 düzeylerindeki düşüş kardiyak semptomlar ortaya çıkarır (47). Bunlara ek olarak inflamatuvar sitokinlerin artmasıyla aterosklerotik endotel hasarı sonucu akut koroner sendrom, miyokardit, kalp yetmezliği, ventriküler ve atriyal aritmiler gelişebilmektedir (60, 61).

Sindirim semptomlarının ortaya çıkmasının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın, virüsün ileum ve kolondaki spesifik enterositlerde bulunan ACE2 reseptörlerine olan afinitesi ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (62-64). COVID-19 hastalarında sindirim tutulumunu değerlendiren en büyük çalışma Çin'in Wuhan kentinde yapılmıştır. Araştırmacılar 7 haftalık bir süre içinde tek bir hastaneye başvuran 1141 retrospektif vakayı değerlendirmiştir (65). Hastaların %16'sı (183) sadece gastrointestinal semptomlarla başvurmuş. Bildirilen en yaygın semptom iştahsızlıktı. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde kusma ve bulantı, sırasıyla %37 ve %25'inde ishal ve karın ağrısı saptanmış.

Çin'den yapılan bir diğer retrospektif gözlemsel çalışmada, doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan 214 hastanın %36.4'ünün nörolojik belirtilere sahip olduğunu göstermiştir (66). Çoğu nörolojik semptom, hastaneye yatıştan sonraki ilk günlerde ortaya çıkmıştır. Semptom kategorisine göre, enfekte hastaların %24,8'i merkezi sinir sisteminden(CNS), %8,9'u periferik sinir sisteminden(PNS) ve %10,7'sinde iskelet kası yaralanması geliştirmiştir. En yaygın CNS semptomları baş dönmesi (%16.8) ve baş ağrısı (%13.1) idi ve PNS ile ilgili en sık bildirilen semptomlar tat bozukluğu (%5.6) ve anozmi (%5.1) idi. Daha az görülen diğer semptomlar arasında bilinç bozukluğu (%7,5), akut serebrovasküler hastalık (%2,8), ataksi (%0,5), nöbet (%0,5), görme bozukluğu (%1,4) yer almıştır.

COVID-19 hastalarında gözlenen cilt komplikasyonları hastalarının %20 kadarında görülür ve ürtikeryal, veziküler, purpurik lezyonlardan papüloskuamöz lezyonlara kadar çok heterojendir.

COVID-19 gözde ise konjonktivit, üveit, retinit ve hatta optik nevrit gibi oküler belirtilere neden olduğu bilinmektedir (67).

COVID-19 hastalarının daha yakından takip edilmesi gereken vakaları ve uygulanacak tedavilerin seçiminde klinik sınıflandırma olarak Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan 19 (7. baskı) ya göre hastalar 4 gruba ayrılmıştır:

1. Hafif tip: görüntülemelerde pnömoni olmaksızın hafif klinik semptomlar;
2. Yaygın tip: görüntülemelerde pnömoni ile birlikte ateş, solunum yolu ve diğer semptomlar;
3. Şiddetli tip: solunum sıkıntısı, solunum hızı ≥ 30 kez/dk; dinlenme durumunda, oksijen doygunluğu $\leq 93\%$; $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg;
4. Kritik tip: mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, şok ve YBÜ izleme ve tedavisini gerektiren diğer organ yetmezliği (68).

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastaları için laboratuvar parametrelerinin klinik önemi, hastalığın şiddeti, yoğun bakım ihtiyacının gelişmesi ve mortalite tahminlerine ilişkin genel bir bakış sağlamaktır.

Hematolojik biyobelirteçlerden, beyaz kan hücre(WBC) sayısı hastaların yaklaşık %80'inde normaldir veya azalmıştır. Hastaların %72.3'ünde viral enfeksiyonun temel özellikleri ile uyumlu olarak lenfopeni gelişmiştir (69). Bununla birlikte, şiddetli COVID-19 hastalarının WBC sayısı, orta dereceli hastalara göre daha yüksektir (70). Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi gören hastalarda periferik kan lökositleri ve nötrofilleri, YBÜ de olmayan hastalara göre daha yüksektir ve ölümcül vakalarda başlangıçtan itibaren lenfositler giderek azalmaktadır (47, 71). Nötrofillerde ve nötrofil-lenfosit oranındaki (NLR) artış, şiddetli COVID-19 hastalarında tespit edildiğinden kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (72). Şiddetli vakalarda monosit, eozinofil ve bazofil yüzdeleri keskin bir şekilde azalmaktadır (72, 73). Eozinofil sayılarının azalması mortalite ile ilişkili olup bir diğer kötü prognoz göstergesidir (74).

COVID-19'daki trombositlerle ilgili bazı çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu trombositopeninin şiddetli COVID-19 hastalarında daha yaygın olduğunu bulmuştur (71, 75). Aynı zamanda trombositopeninin mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (71, 76-78). Bazı araştırmalarda ise yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastaları ile yoğun bakım ünitesinde olmayan hastalar arasında medyan trombosit sayısında belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir (47, 79).

Biyokimyasal belirteçlerin bakıldığı 1099 şiddetli COVID-19 hastaların analizinde şiddet göstergesi olarak LDH yüksek bulunmuş, bunu AST, ALT, CK ve kreatinin izlemiştir (75). Chen ve arkadaşları mortalite ile ilişkili olarak LDH, ALT, AST, kreatinin, CK, kardiyak troponin I ve N-terminal ön beyin natriüretik peptid konsantrasyonlarını daha yüksek gözlemlenmiştir (80). Hipoalbuminemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (80).

Toplam 21 çalışma, 3377 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde; şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 hastalar ile mortal ve mortal olmayan hastalar arasında laboratuvar parametreler karşılaştırılmış (81). Tablo da özeti verilmiştir. Sonuç olarak hastaneye yatan hastalarda şiddetli hastalığa ilerleme belirteçleri olarak WBC sayısını, lenfosit sayısını, trombosit sayısını, IL-6'yı ve serum ferritini yakından izlemeleri önerilmiştir.

Tablo 2.2: Şiddetli veya mortal COVID-19 hastalarında laboratuvar değişikliklerinin özeti

Hematolojik parametreler	Biyokimyasal parametreler	Pıhtılaşma faktörleri	İnflamatuvar biyobelirteçler
↑ WBC sayısı	↓ Albümin	↑ PT	↑ ESR
↑ Nötrofil sayısı	↑ ALT	↑ D-dimer	↑ CRP
↓ Lenfosit sayısı	↑ AST		↑ Serum ferritini
↓ Trombosit sayısı	↑ Toplam bilirubin		↑ PCT
↓ Eozinofil sayısı	↑ Kan üre azotu		↑ IL-2R
↓ Hemoglobin	↑ Kreatinin		↑ IL-6
	↑ Kreatin kinaz		↑ IL-8
	↑ LDH		↑ IL-10
	↑ Miyogloblin		
	↑ CK-MB		
	↑ Kardiyak troponin I		

D-dimer, ana fibrin parçalanma fragmanıdır ve sağlıklı kişilerde dolaşımda orta düzeyde d-dimer bulunurken, tromboza bağlı hastalıklarda yüksek düzeyler tespit edilmektedir. Berger ve arkadaşlarının araştırması, anormal d-dimer seviyelerinin şiddetli COVID-19 hastalarında , trombotik olaylar, akut böbrek hasarı ve mortalite riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (82). COVID-19 hastalığının erken evresinde

yapılan çalışmalar, d-dimer ve fibrinojen düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir. D-dimer seviyelerinin 3 ila 4 kat artması kötü prognoz ile ilişkilidir (83) .

Şiddetli COVID-19'da doku faktörünün ekspresyonu ve von Willebrand faktörünün salgılanması endotel hücre hasarına neden olur. Serbest trombin, trombositleri aktive eder ve fibrinolizi uyarır, yüksek D-dimer, fibrin yıkım ürünleri ve fibrinojen konsantrasyonlarına ve uzamış APTT ve PT'ye yol açmıştır (84).

CRP, iyi bilinen bir inflamasyon biyobelirteçtir ve COVID-19 hastalarının %60,7'sinde yüksek bulunmuştur. Daha yüksek CRP seviyeleri ayrıca akut solunum sıkıntısı sendromu gelişimi, daha yüksek troponin-T seviyeleri ise şiddetli COVID-19 hastalarında gözlenen miyokard hasarı ile bağlantılıdır (85).

New York City bölgesinde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 5700 hastayı içeren bir raporda, ferritin seviyeleri yüksektir (83). Artan ferritin seviyeleri, COVID-19'da güçlü bir inflamatuvar reaksiyonun göstergesinden biridir . Ayrıca, Zhou ve ark. serum ferritin düzeyleri >300 ng/mL olan hastalarda, serum ferritin düzeyleri ≤300 ng/mL olan hastalara göre hastane ölüm oranının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (83). Cao ve arkadaşları ise benzer şekilde, 264,5 ve üzerindeki ferritin seviyesinin, %73,9 duyarlılık ve %94,2 özgüllükle hastalığın şiddetini ön gördüğünü bulmuştur (86).

Prokalsitonin seviyeleri sağlıklı bireylerde normaldir ve virüs enfeksiyonu veya sistemik inflamatuvar hastalıkları olanlarda değişmeden kalır veya orta derecede yükselmektedir. Bununla birlikte, başta bakteriyel veya fungal olmak üzere genel enfeksiyon durumlarında seviyeleri önemli ölçüde artar. Prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonun bir göstergesi olduğu düşünüldüğünde, yüksek çıkan hastalarda COVID-19 hastalarında sıklıkla mortal bir komplikasyon olan sepsise ilerlemiştir. Bu hipotez doğrultusunda Lippi G ve Plebani M tarafından yayınlanan meta-analizde prokalsitonin seviyelerinde önemli bir artış, bakteriyel koenfeksiyon, şiddetli COVID-19 formlarına ilerleme ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (87).

2.2.7. Görüntüleme Bulguları

COVID-19 hastaların tanı ve tedavi takibinde görüntüleme için kullanılan yöntemler konvansiyonel akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve çok nadir olarak akciğer ultrasonografisidir (USG).

2.2.7.1. Göğüs Radyografisi

COVID-19 hastalarında akciğer radyografi bulguları başlangıçta negatif olabilir, sıklıkla semptom başlangıcından 10-12 gün sonra iki taraflı alt zonda konsolidasyon olarak kendini göstermektedir. Akciğer radyografi bulguları ilk RT-PCR testinden daha düşük bir duyarlılığa(%69) sahiptir (88). Duyarlılığı düşük olduğu için akciğer grafisinin normal olması COVID-19 pnömonisini dışlamaz.

En sık gözlenen radyografi bulguları; periferik buzlu cam opasiteleri, bilateral alt zon konsolidasyon alanlarıdır (89).Plevral efüzyon, kavitasyon ve pnömotoraksta yaygın olmayan radyografik bulgulardandır (90).

Hasta başı uygulanabilirliği, cihazın kolay temizlenebilmesi ve düşük doz radyasyona maruziyet gibi nedenlerle özellikle hastalık progresyonunun takibinde akciğer grafisi kullanılması daha uygundur. Çocuk ve genç yaş grubundaki hastalarda BT'den önce tercih edilmelidir.

2.2.7.2. Göğüs BT

Göğüs BT'si COVID-19 pnömonisinin hastalık evresini ve şiddetini belirlemeye yardımcı olabilmektedir (91-93) . Bir retrospektif çalışmada, semptomatik 121 hasta incelenmiş ve Bernheim ve arkadaşları hastalığın erken evrelerinde normal BT bulguları (%56) görülmüştür (92).

Viral replikasyonun erken evresinde (0-4.gün) buzlu cam opasiteleri baskın lezyondur. COVID-19 enfeksiyonu ilerledikçe(5-13. gün), kaldırım taşı görünümü, akciğer opasitelerinde artış, geç evre aşamasında (14. Gün ve sonrası) konsolidasyon ve yaygın alveolar hasar ile fibrozis izlenmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde periferik baskın akciğer opasiteleri vardır. Pık akciğer tutulumu, kaldırım taşı görünümü (%19), yeni veya artan akciğer konsolidasyonu ve daha yüksek bilateral ve multilobar tutulum oranları (%86) ile karakterize edilmiştir (94). Bu radyolojik lezyonlar diğer viral pnömoni ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar akciğer hastalıklarında da gözlenmektedir (95).

COVID-19'un en yaygın ayırt edici özellikleri arasında iki taraflı ve periferik buzlu cam opasiteleri ve akciğer konsolidasyonları yer almaktadır (96).

1022 makale arasından 60 çalışma 5744 hastadan oluşan bir metaanalizde RT-PCR sonuçlarını referans olarak COVID-19 için yüksek derecede şüpheli hastaları tespit etmek için ilk göğüs BT taramasının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %87 ve %43 idi. Bu, göğüs BT taraması pozitif olan bireylerin %67'sinin pozitif RT-PCR'ye

sahip olduğu ve göğüs BT taraması negatif olan bireylerin %84'ünün negatif RT-PCR'ye sahip olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle, bir göğüs BT taraması, RT-PCR'ye kıyasla yardımcı tanı aracı olarak faydalı tanısal özelliklere sahip olabilmektedir (97). COVID-19'un BT ile görüntülenmesinin, diğer viral pnömoni görüntülemeleriyle benzer özellikler göstermesinden dolayı özgüllüğü düşüktür (%25).

Şiddetli/kritik hastalarda daha fazla lenf nodu büyümesi, perikardiyal efüzyon ve plevral efüzyon görülmüştür. Bu ekstrapulmoner lezyonlar şiddetli inflamasyon oluşumunu gösterebilmektedir. Buzlu cam opasiteleri, COVID-19 pnömonisinin en yaygın BT özelliği olmasına rağmen, 2 grubumuz arasında istatistiksel insidans farkı gözlenmemiştir (98).

Buzlu cam opasiteleri, hava boşluklarının kısmen doldurulması, bronşiyal ve vasküler sınırlar silinmeden akciğerlerde yoğunluğu hafifçe artan buzlu alanları olarak tanımlanmaktadır (99). COVID-19'lu hastalarda, tek taraflı veya iki taraflı olarak periferik ve subplevral dağılıma sahip buzlu cam alanları yaygın olarak karşılaşılmaktadır (100).

Konsolidasyon, altta yatan damarların ve hava yolu duvarlarının kenarlarını silen pulmoner parankim yoğunluğunda bir artış ile kendini göstermektedir (99). Subplevral alanlarda veya bronkovasküler demetler boyunca dağılmış multifokal, yamalı veya segmental konsolidasyon genellikle COVID-19 hastalarında görülmektedir. Görülme oranı %2~64 arasındadır (92, 98, 101).

Retiküler patern, BT görüntülerinde sayısız küçük lineer opasiteler topluluğu ve interlobüler septal kalınlaşma olarak tanımlanmıştır (99). Yaklaşık %48 oranında görülerek buzlu cam ve konsolidasyondan sonra gelmektedir (102). İnterlobüler septal kalınlaşma ve buzlu cam opasiteleriyle birlikte lineer çizgilenmelerde artışa kaldırım taşı görünümü denir (99). COVID-19 hastalarının %5~36'sını bildirilmiştir ve daha çok pik evresinde rastlanmaktadır (98).

Hava bronkogramı, opak havasız akciğer arka planında hava dolu düşük bronşların bir paterni olarak tanımlanmıştır (99). Yaklaşık %46 oranında bildirilmiştir (102).

Hava yolu değişiklikleri, bronşektazi ve bronş duvar kalınlaşmasını içermektedir. Bazı COVID-19 vakalarında bronşektazi (98, 101) rapor edilirken, bronşiyal duvar kalınlaşması COVID-19 hastalarının yaklaşık %10 ila %20'sinde bildirilmiştir.

COVID-19'lu 81 hastayı kapsayan yakın tarihli bir araştırmaya göre, bunların %32'sinde plevral kalınlaşma, %5'inde plevral efüzyon görüldü (91, 92)

Ayrıca vasküler genişleme, nodül, halo-ters halo belirtiside nadir olarak görülmüştür (14).

Toplam 13 çalışmada da bakılan göğüs BT'de daha nadir olarak görülen plevral efüzyon (%5.88), bronşektazi (%5.42), perikardiyal efüzyon (%4.55) ve lenfadenopati (%3.38) yer aldı. Anatomik dağılımlar bilateral akciğer enfeksiyonu (%78.2) iken periferik dağılım (%76.95) idi. İnsidans en yüksek sağ alt lobda (%87.21), sol alt lobda (%81.41) ve bilateral alt lobda (%65.22) , bilateral üst lob insidansı %60.87 idi. Sağ üst lob (%65.22), sağ orta lob (%54.95) ve sol üst lob (69. % 43) de yaygın olarak dahil edilmiştir. Hastaların önemli bir kısmında üç veya daha fazla lob tutulmuştur (%70.81) (102).

Görüntüleme yöntemi olarak kullanılan toraks BT'de üç veya daha az odakta hepsi 3 cm'den küçük buzlu cam dansitesi varlığı hafif pnömoni; üçten fazla odakta veya 3 cm'den büyük buzlu cam dansitesi veya konsolidasyon varlığı orta pnömoni; her iki akciğerde tüm loblarda tutulum söz konusu olup lezyonların en az üçünün 3 cm'den büyük olması ağır pnömoni olarak sınıflandırılmıştır (103)

2.2.7.3. Akciğer Ultrasonu

Doğrulanmış COVID-19 vakalarının artan sıklığı dikkat çekicidir ve klinik uygulamaya rehberlik etmek için yeni tanısal yöntemlere ihtiyaç vardır. Akciğer ultrasonu (LUS), B çizgilerinin(plevral çizgilerden kaynaklanan dikey lineer artefaktlar) , plevral düzensizliklerin ve nodüllerin veya konsolidasyonların sayısının değerlendirilmesi ve nicelendirilmesi yoluyla interstisyel akciğer sendromunu teşhis etmek için kullanılan, gelişmekte olan, invaziv olmayan bir yatak başı tekniğidir. COVID-19 pnömonisi olan hastalarda LUS, alanları ayrılmış çoklu veya birleşik bilateral B çizgileri, plevral çizgide kalınlaşma ve plevral çizgi düzensizliği ve periferik konsolidasyonlarla karakterize tipik bir yaygın interstisyel akciğer sendromu paternini ortaya koymaktadır. BT ile karşılaştırıldığında, LUS'un radyasyona maruz kalmama, takip sırasında yatak başında tekrarlanabilirlik, düşük maliyet ve düşük kaynaklı ortamlarda daha kolay uygulama gibi birçok başka avantajı vardır. Sonuç olarak, LUS, geleneksel tanısal görüntüleme kaynaklarının (BT taraması ve göğüs röntgeni) kullanımını azaltabilmektedir (104).

2.2.8. Tanısal Testler

Aralık 2019'da SARS-CoV-2 enfeksiyonu raporundan bu yana COVID-19 tanısı için çeşitli testler geliştirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yayılmasını önlemek için asemptomatik vakaların belirlenmesindeki zorluk devam etmektedir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yayılmasını önlemek için doğru ve hızlı test yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

2.2.8.1. SARS-CoV-2 nükleik asit tespiti

SARS-CoV-2'nin tam uzunluktaki genomu, 5' ucunda bir 'open reading frame' (ORF) ile yaklaşık 30 kb uzunluğundadır. Viral genom, tüm genomun yaklaşık üçte ikisini oluşturan altı ana ORF'den oluşur. 3' terminal gen, 4 yapısal proteini ve RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RdRp) kodlar. Yapısal proteinler arasında zarf proteinini kodlayan E geni, transmembran proteinini kodlayan M geni, nükleokapsid proteinini kodlayan N geni ve spike benzeri glikoproteini kodlayan S geni bulunur. SARS-CoV-2 nükleik asit tespitinin iki ana yöntemi vardır: nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ve gen dizilimi (105).

Moleküler NAAT yöntemleri, DSÖ tarafından kabul görülen SARS-CoV-2 enfeksiyonları için standart doğrulama testleridir. NAAT yöntemleri arasında gerçek zamanlı kantitatif ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yaygın ve rutin bir yaklaşımdır. Viral yükün dağılımı klinik örnekler arasında değişiklik gösterdiğinden, nükleik asit saptama oranları genellikle farklıdır. Örneğin, Bronkoalveolar lavaj (BAL) numuneleri en yüksek pozitiflik oranlarını gösterir (%93). Rektal sürüntüler (%87,8), balgam (%72), burun sürüntüleri (%63), fibrobronkoskop fırça biyopsisi (%46), nazofaringeal sürüntüler (%45,5), faringeal sürüntüler (%32) ve dışkı (%29); kan (%1) ise en düşük saptama oranına sahiptir (106).

Toplanma kolaylığı nedeniyle yaygın olarak kullanılan örnek, nispeten düşük tespit oranı olsada nazofaringeal sürüntülerdir. Ayrıca SARS-CoV-2 nükleik asit ekstraksiyonu işlemi sırasında meydana gelen RNA fragmanı hasarı, nükleik asit kaybına neden olabilir ve tespit oranını azaltabilmektedir. SARS-CoV-2'nin yeni mutant suşları da yanlış negatiflere neden olabilmektedir. Örneğin, Fransa'da H69-V70 spike delesyonlu virüsler test edilirken qRT-PCR testi için spike gen hedef başarısızlığı rapor edilmiştir (107).

İkinci nesil dizileme teknolojisine dayanan metagenomik yeni nesil dizileme (mNGS), patojen tespiti için herhangi bir tercih olmaksızın kültürleme gerektirmez. Yeni patojen tespiti için mNGS'nin avantajları nedeniyle Çinli bilim adamları, salgın kontrolünde önemli bir bağlantı haline gelen SARS-CoV-2 genomunun tanımlanmasını ve analizini sadece beş gün içinde tamamlamışlardır (108). SARS-CoV-2 gen dizilimi için kullanılan klinik örnekler arasında nazofarenks sürüntüleri, balgam ve BAL bulunur. Gen dizilimi sadece COVID-19'un etiyolojik teşhisi için kullanılmaz, aynı zamanda viral yük ve varyasyon gibi bilgiler de elde edilebilmektedir (109). Örneğin, spike proteinin önemli bir mutasyonu, 614 pozisyonundaki bir aspartatın (D) bir glisine (G) dönüşmesidir. Ülke bazında artan ölüm oranları G614 mutasyonunu taşıyan virüslerin oranı ile ilişkilendirilmiştir (110).

2.2.8.2. Serolojik Testler

SARS-CoV-2'nin düşük saptama oranlarına sahip olsada serolojik testlerden ELISA, lateral akış tabanlı bakım noktası testleri ve kemilüminesans-immünoassay (CLIA) yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (111). Birçok çalışma, IgG, IgM ve IgA'ya karşı spesifik antikorların SARS-CoV-2 tespiti için iyi bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir. Örneğin, serum IgM ve IgG antikorlarının SARS-CoV-2 E ve N protein antijenlerine karşı klinik duyarlılıkları, CLIA yöntemine göre sırasıyla %96.20 ve %92.41 klinik özgüllük ile sırasıyla %70.24 ve %96.10'dur. SARS-CoV-2'nin tanısal tespiti, antikorların ve nükleik asitlerin birlikte saptanmasıyla %88.03'e ulaşabilmiştir. Başka bir çalışma, reseptör bağlama alanına(RBD) özgü IgA, IgM ve IgG'nin duyarlılıklarını sırasıyla %98.6, %96.8 ve %96.8 ve özgüllükleri sırasıyla %98.1, %92.3 ve %99.8 olarak bildirmiştir (105).

173 COVID-19 hastasını temel alan bir çalışmada, RBD'ye özgü bir proteine yönelik toplam antikorlar, IgM ve IgG için medyan serokonversiyon sırasıyla 11. günde, 12. günde ve 14. günde meydana gelmiştir. Antikorların saptanma oranı, başlangıçtan sonraki bir hafta içinde <%40 idi ve iki hafta sonra hızla %100.0'a (toplam antikor), %94.3'e (IgM) ve %79.8'e (IgG) yükselmiştir. Buna karşılık, RNA saptama oranı 7. günden önce %66.7'den 15-39. günlerde %45.5'e düşmüştür (112). Bu nedenle antikorların saptanma oranı ilk haftadaki nükleik asitten daha düşüktür ancak giderek artar; özellikle toplam antikorların tespit oranı iki hafta sonra %100'e kadar çıkmıştır. Serolojik testler tek başına tanısal kanıt olarak

kullanılmaz, ancak epidemiyolojik öykü, klinik belirtiler ve hastanın temel hastalıkları ile birleştirilmelidir.

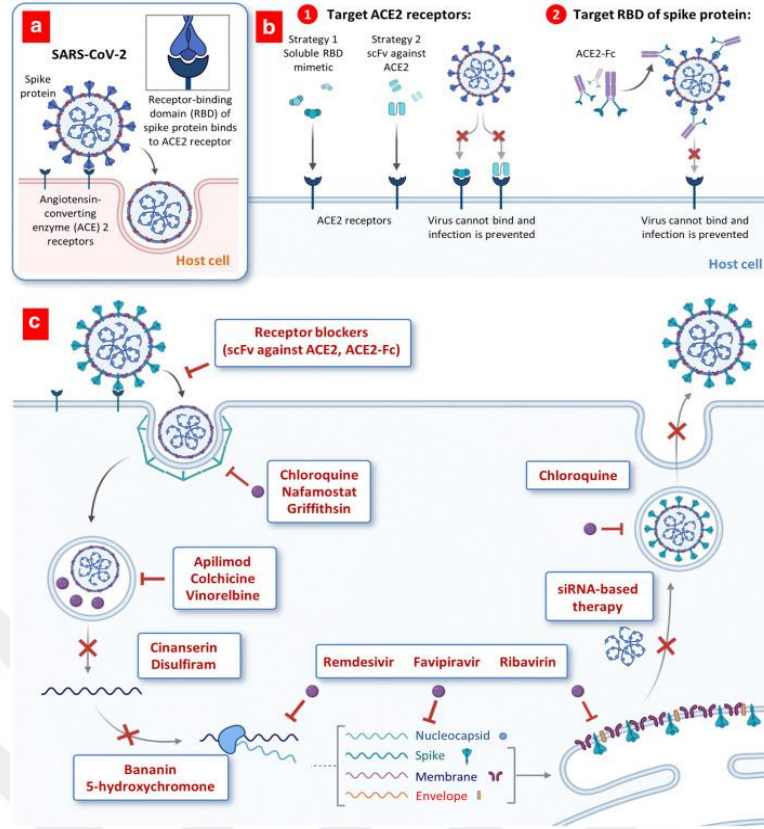
Solunum salgılarında çoğalan, virüs tarafından üretilen SARS-CoV-2 antijenlerini doğrudan tespit eden hızlı antijen test(Ag-RDT)'ler, aktif COVID-19 enfeksiyonunu tespit etmek için faydalıdır. Çoğu Ag-RDT yöntemi, kullanımı basit olan ve tipik olarak 30 dakika içinde tamamlanan lateral akış immünoanalizleridir (LFI'ler). Ancak NAAT'lerle karşılaştırıldığında hedefin amplifikasyonu olmadığından, SARS-CoV-2 için antijen testleri genellikle nükleik asit testlerinden daha az duyarlıdır. SARS-CoV-2'nin çoğu Ag-RDT'si nazofaringeal sürüntü gerektirir. Ag-RDT'ler, viral yüklerin en yüksek olduğu ve hastalığın en bulaşıcı olduğu durumlarda, tipik olarak semptomların başlamasından 1-3 gün önce ve semptom başlangıcından sonraki 5-7 gün içinde pozitif olacaktır. Ardından enfeksiyon düzeldiğinde negatif olacaktır (105). Bu nedenle Ag-RDT'ler, daha yüksek viral yük ile ilişkili olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken evrelerinde (ilk hafta) en iyi performansı göstermektedir (113).

2.2.9. Tedavi

Halen tüm dünyada etkisini devam ettiren COVID-19 hastalığına karşı ilaç ve aşı geliştirilmesi konusunda büyük bir çaba sarf edilmektedir. Antiviral ilaç geliştirmeye yönelik yoğun çalışmalar da devam etmekle birlikte henüz klinik kullanımda olan SARS-CoV2 ye yönelik spesifik ilaç kullanımı yoktur. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) de ,COVID-19 için şu ana kadar güvenilir ,etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmadığını belirtmiştir. İki farklı yaklaşım araştırılmaktadır: konakçı hücrelere virüs girişinin önlenmesi ve hücreler içinde virüs replikasyonundaki çeşitli adımların baskılanması.

2.2.9.1. Antiviral Tedaviler

Genel olarak, konvansiyonel ilaçların başka bir amaca uygun hale getirilmesi ve yeni terapötik ilaçların geliştirilmesi için iki farklı yaklaşım araştırılmaktadır: konakçı hücrelere virüs girişinin önlenmesi ve hücreler içinde virüs replikasyonundaki çeşitli adımların baskılanması.



Şekil 2.2 :COVID-19 için önerilerin terapötik tedaviler

a, b:SARS-CoV-2'nin viral giriş mekanizması

b:ACE2 reseptörlerini bloke etmek için olası yaklaşımlar

Kısaltmalar: ACE2:anjiotensin dönüştürücü enzim 2; scFvs: SARS-CoV-2 nin spike proteinin s1 alanına karşı rekombinant insan tek zincirli bölge fragmanları; ACE2-Fc: immunoglobulin fragmanı(Fc)-ACE2 füzyon proteini (114).

I.Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin(HCQ), bir 4-aminokinolon bileşiği ve klorokinin hidroksil analogudur. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve sıtma profilaksisi tedavisinde yıllardır kullanılan bir ilaçtır (115, 116).

HCQ'nun birden fazla etki mekanizması vardır. İlk olarak, hücre yüzeyi reseptörlerine etki ederek virüsün girişine engel olmaktadır. Bunu sialik asit sentezini inhibe ederek yapar. Sialik asit, transmembran sinyal proteinlerine bağlı şeker zincirlerinin sonunda bulunan bir monosakkarittir ve ligand tanıma için kritik bir bileşendir. Ayrıca hücre reseptör glikozilasyonunu etkiler. SARS-CoV in vitro çalışmalarda, HCQ, ACE-2 reseptörünü glikosile ederek virüsün tanınmasına, bağlanmasına ve hücreye girişine engel olur. Bir diğer mekanizma lizozomal pH'ı alkalize eder. Viryonun hücre füzyonu için lizozomal pH asit olmalıdır; bir alkali pH

bu yolu engeller. Son olarak, HCQ hücre içi pH'ı artırabilir ve antijen sunan hücrelerde lizozomal aktiviteyi inhibe ederek antijen işlemeyi ve T hücrelerine majör histouyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II otoantijen sunumunu önleyebilir. Sonuç olarak, ilaç, T hücresinin aktivasyonunu, farklılaşmasını ve yardımcı uyarıcı proteinlerin ekspresyonunu, örneğin CD4+ T hücreleri üzerindeki CD154'ü ve T ve B hücrelerinden (IL-1, IL-6 ve TNF) sitokin üretimini azaltır (117).

8569 katılımcıyı içeren 12 araştırma sonucunda COVID-19 ile enfekte kişiler için HCQ'nun ölüm riski üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur ve mekanik ventilasyona ilerleme üzerinde hiçbir etkisi yok olarak izlenmiştir (118).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın mayıs 2021 tarihli güncel erişkin tedavisi rehberinde de hidroklorokin tedavi önerilerinden çıkarılmıştır (119).

II. Favipiravir

Favipiravir, esas olarak Japonya'da influenza tedavisi için kullanılan pirazin sınıfı bir antiviral ilaçtır (120, 121). Viral genomların transkripsiyonunda ve replikasyonunda yer alan protein olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimlerinin işlevini inhibe ederek etki eder (122).

Çin'in Shenzhen kentindeki Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Araştırma Merkezi'nde hafif-orta COVID-19 hastalarında yapılan bir kontrollü çalışmada Favipiravir ile daha kısa viral klirens süresi ve göğüs görüntülemeye (BT) önemli bir iyileşme oranı gözlenmiştir (123).

Japonya'dan 2158 COVID-19 vakasında favipiravir gözlem kaydının ön raporu, favipiravir tedavisinin başlangıcından itibaren 7 gün içinde klinik iyileşme oranlarını hafif, orta ve şiddetli hastalık için %73,8, %66,6 ve %40,1 olarak bildirdi

Rus Hükümeti, 390 hasta popülasyonun klinik denemesinden COVID-19 tedavisi için favipiravir'i onayladı. Elde edilen sonuçlar, daha hızlı ateş semptomuna cevap, hızlı viral eliminasyon ve 10. günde %87,5'e kadar RT-PCR negatifliğini göstermiştir.

Tayland'da oksijen ihtiyacı olmayan hastanede yatan COVID-19 hastalarını içeren bir retrospektif çalışma, favipiravir ile 7. günde klinik iyileşme (7. gün: %92,6) göstermiştir.

Rusya, Japonya, Çin ve Tayland'daki araştırmalardan/kayıtlardan elde edilen onaylı durum, COVID-19'da favipiravirin güvenliği ve etkililiğine ilişkin temel göstergeler göz önüne alındığında, özellikle hafif ila orta şiddette olmak üzere COVID-19'un yönetiminde yararlı görünmektedir (124).

Suudi Arabistan'daki yedi tıbbi tesiste ayakta tedavi gören PCR ile doğrulanmış hafif COVID-19'lu çift kör, çok merkezli ve plasebo kontrollü denemede favipiravir tedavisi, tedaviye başladıktan sonraki 15 gün içinde viral klirens süresini azaltmamıştır (125).

Altı randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği COVID-19'lu toplam 1669 hasta ile favipiravir kullanımının ölüm oranlarında anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür (126).

Mayıs 2021 tarihli T.C. Sağlık Bakanlığı'nın güncel erişkin tedavisi rehberinde 50 yaş üzerinde ve komorbiditesi olan hastalarda yükleme dozu ve idame dozu artırılmış (127).

Aralık 2021 tarihinde ise rehber favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmalar dışında daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni olarak bildirilmiş ve bu sonuçlara dayanarak favipiravirin COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği düşünülmüştür şeklinde tekrar güncellenmiştir (127).

III. Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Lopinavir, HIV proteazını bağlar ve sonuç olarak olgunlaşmamış, bulaşıcı olmayan viral partiküllerin üretilmesiyle Gag/Pol poliprotein bölünmesini önler. Ritonavir, sitokrom P450 3A izoformunu inhibe ederek lopinavir plazmatik konsantrasyonunu artırır. İlaç, in vitro ve hayvan modellerinde SARS-CoV ve MERS-CoV'a karşı inhibitör aktivite göstermiştir. İlaç kombinasyonu lopinavir-ritonavir replikasyon aşamasındaki proteaz inhibitörü olarak COVID-19 için de bir antiviral tedavi olarak önerilmiştir (128).

COVID-19 hastalarında yapılan bazı gözlemsel çalışmalar, lopinavir-ritonavirin daha kısa viral bulaşma süresi ve kısa ateş periyotları ile ilişkili olduğunu bildirmiş (129) olsa da, başka bir çalışmada 199 hasta arasında lopinavir-ritonavir ile, viral yükte, hastanede kalış süresinde veya mortalitede herhangi bir iyileşme

göstermemiştir (130). Lopinavir-ritonavir proteine yüksek oranda bağlıdır ve tanımlanmış EC50'ye yakın plazma seviyelerine ulaştığı görülmemektedir (131).

Gebelerde COVID-19 enfeksiyonu salgının ilk dönemlerinde fazladan risk yaratmadığı bildirilmiş olsa da son dönemdeki çalışmalarda ağır seyredebileceği görülmüştür. Başlangıçta gebelik kategorisi C olan lopinavir/ritonavir kombinasyonu, favipravirin gebelik kategorisi X olduğundan tedavide kullanılabilmekteydi.

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH:National Institute of Health) kılavuzunda COVID-19 tedavisinde Lopinavir /Ritonavir önerilmemektedir (132). DSÖ de temmuz 2020 de SOLIDARITY çalışmasının Lopinavir/Ritonavir kombinasyonunun hiçbir COVID-19 hasta grubunda etkili olmamasıyla sonlandırılmıştır.

IV. Remdesivir

Esas olarak Ebola virüsü enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilmiş bir adenosin nükleotid analogudur. Bir adenosin analogu olarak, remdesivirin antiviral mekanizması, bileşiğin yeni oluşan viral RNA zincirlerine dahil edilmesini içerir ve bu da viral RNA replikasyonunun erken sonlandırılmasına neden olur (133). SARS-CoV ve MERS-CoV dahil olmak üzere çok çeşitli RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. İlaç, farelerde SARS-CoV pnömonisinde akciğer dokusundaki viral yükü azaltıyor ve solunum fonksiyonunda iyileşmeye ve hasarlı dokunun iyileşmesine fayda sağladığı görülmüş (134). Bununla birlikte ile viral replikasyonun en yüksek olduğu zamanda uygulandığında hava yolu epitel hasarında iyileşme ve mortaliteye etkili görülmüştür. Bu remdesivirin hastalığın erken evrelerinde uygulanması gerektiğini göstermektedir (135).

1 Mayıs 2020'de ABD-FDA, COVID-19 hastalarının hızlı iyileşmesini gösteren ön klinik verilere dayanarak remdesivir için bir acil kullanım iznini (EUA) onayladı (136). Bir klinik deney çalışmasında, COVID-19 enfeksiyonu olduğu doğrulanan hastalar, 1. günde 200 mg doz ile intravenöz olarak tedaviye başlayıp ardından 100 mg intravenöz günlük doz toplam 10 gün boyunca devam edildi. Sonuçlar 53 hastanın 36'sında (yaklaşık %68) klinik iyileşmeler gösterdi (137).

Avrupa'daki 48 bölgede (Fransa, Belçika, Avusturya, Portekiz, Lüksemburg) yürütülen bir faz 3, çok merkezli, randomize, kontrollü bir Discovery çalışmasında yetişkin hastalar (≥ 18 yaş), klinik hipoksemik pnömonili veya oksijen ihtiyacı olan hastalar incelenmiştir. Daha önce bildirilen daha hızlı klinik iyileşme süresi görülmemiştir. Önceki kanıtlarla birlikte, Discovery denemesinden elde edilen

sonuçlar, bir haftadan uzun süredir semptomları olan ve oksijen desteği gerektiren bir popülasyonda hastanede yatan COVID-19 hastalarında remdesivir kullanımını desteklememektedir (138).

Mayıs 2020'de, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir deneme olan Adaptif Covid-19 Tedavi Denemesinin (ACTT-1) ilk aşaması, remdesivirin COVID-19 pnömonili hastalarının hastanede yatan hastalar için etkili bir tedavi olduğunu gösterdi (139). Remdesivir'in faydalarına rağmen, Covid-19'a bağlı önemli morbidite ve mortalite devam etmektedir. Ortaya çıkan veriler, hastalık şiddetinin kısmen düzensiz bir inflamatuvar yanıtta kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle hiperinflamatuvar durumu önlemenin klinik sonuçları daha da iyileştirebileceği varsayılmaktadır. Janus kinaz (JAK) 1 ve 2'nin oral yoldan uygulanan seçici bir inhibitörü olan baricitinib'in, ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2'ye (SARS-CoV-2) karşı potansiyel bir terapötiktir. Baricitinib, interlökin-2, interlökin-6, interlökin-10, interferon- γ ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör dahil olmak üzere şiddetli Covid-19'da yükseldiği bilinen sitokinlerin hücre içi sinyal yolunu inhibe eder. SARS-CoV-2 hücrel giriş ve enfektivitesinin önleyerek etki eder. ACTT-2 çalışmasında ise Baricitinib ve remdesivir tedavisi, özellikle yüksek akışlı oksijen veya invaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, iyileşme süresini azaltmada ve klinik durumda iyileşmeyi hızlandırmada tek başına remdesivir'den üstün olduğu bulunmuştur. Kombinasyon, daha az ciddi advers olayla ilişkilendirilmiştir (140).

Ülkemizde geri ödemesi bulunmadığı için rutin tedavide kullanılmamaktadır.

V.Molnupiravir

RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini inhibe eden antiviral bir ilaçtır. Molnupiravir, SARS-COV-2 replikasyonunu inhibe etme yeteneği, viral yükte ve iyileşme süresinde azalma nedeniyle büyük ilgi görmüştür (141). Molnupiravir, 600-1600 mg arasında 30 dakikada ölçülebilir konsantrasyona ulaşır. Molnupiravirin farmakokinetik profiline dayanarak, molnupiravirin hızlı bir etki başlangıcına, geniş bir terapötik pencereye ve iyi bir güvenlik profili ile mükemmel toleransa sahip olduğu sonucuna varılabilir. Bu özellikler molnupiravir'i COVID-19'a karşı faydalı bir terapötik molekül yapar (142).

12 Şubat 2022 tarihli T.C. Sağlık Bakanlığı'nın güncel erişkin tedavisi rehberinde Molnupiravir için tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek

riskli aşağıda verilmiş gruplarda yer alan erişkin (≥ 18 yaş) COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir.

- 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. Son bir yıl içerisinde Rituksimab tedavisi alan ve halen tedavisi devam eden kişiler

Molnupiravir'in kullanım dozu ve süresi, 2×800 mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür. Molnupiravir gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Emzirenlerde molnupiravir kullanıldığı sürece ve son dozdan sonra dört gün boyunca emzirmeye ara verilmelidir (127)

2.2.9.2. İmmünmodülatör tedaviler

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile enfeksiyonun sonucu olan COVID-19'un patogenezi hala tam olarak anlaşılmassa da, önerilen dört evreli sınıflandırma sistemine göre evre I (erken enfeksiyon), viral enfeksiyonun oluşumu; evre II, bağışıklık sisteminin aşırı duyarlılığı ile karakterizedir. Hastalarda viral pnömoni ve hipoksi gelişir, sistemik inflamasyon belirteçleri yükselir. Evre III, hiper pıhtılaşma durumu ile karakterize edilir. Hipoksisi olan hastaların, çoklu organ yetmezliğinin meydana geldiği en şiddetli evre olan IV. evreye ilerlemesi muhtemeldir (143, 144).

İnterlökin (IL)-1, IL-2, IL-6 ve IL-7, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), makrofaj gibi sistemik proinflamatuvar sitokinler ve biyobelirteçler inflamatuvar protein 1- α , C-reaktif protein (CRP), ferritin ve D-dimer bu aşamada önemli ölçüde yüksektir. Hastalığın ileri evrelerinde yüksek proinflamatuvar sitokinlerin varlığı, SARS-CoV ve MERS-CoV'nin neden olduğu salgınlarda da gözlemlendiği gibi sitokin fırtınasına veya makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) aracılı immünopatolojiyi düşündürür. Sitokin düzensizliği ve inflamatuvar miyeloid hücrelerin akışı, akciğer infiltrasyonuna ve sepsis, şok, solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu

organ yetmezliği ve ölüme yol açabilir (145). Lenfopeni, COVID-19 hastalarının erken ve geç evrelerinde sıklıkla gözlemlendiğinden, Sitokin fırtınasına muhtemelen T hücreleri dışındaki lökositler aracılık etmektedir (146). Sitokin fırtınasının sekonder hemofagositik lenf histiyositoza benzediği düşünülmektedir (147). SARS-CoV-2'den kaynaklanan doğrudan endotel hasarının COVID-19'un makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) pulmoner immünopatoloji özelliği, bu hasta popülasyonundaki yüksek derecede mikro ve makrotrombotik bulguları açıklamaktadır (148). Sitokin fırtınası, hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, antiviral tedaviler kadar hücresel bağışıklığı immünomodülatör ajanlarla kontrol altına almakta önemlidir (149).

I. Anakinra

Anakinra, proinflatuar sitokinler IL-1 α ve IL-1 β 'nin aktivitesini bloke eden IL-1 reseptörünün rekombinant bir antagonistidir. (150). Otoinflatuar hastalıklarının (örneğin, erişkin başlangıçlı Still hastalığı, sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit ve ailesel Akdeniz ateşi) yetişkin hastalarında tedavi olarak kullanılır.

İtalya'da yapılan yüksek doz anakinra verilen orta-ağır COVID-19 hastaların retrospektif bir çalışmasında düşük doz alanlara göre solunum fonksiyonu iyileşme, ARDS yi ve invaziv mekanik ventilatör ihtiyacını ertelediğini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (151).

Ülkemizdeki sağlık bakanlığı kılavuzunda erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir.

II. Tocilizumab

Tocilizumab, romatoid artrit ve Takayasu arteriti tedavisi için Avrupa'da onaylanmış IL-6 reseptörüne karşı rekombinant bir monoklonal antikordur. Molekül uygulamasından kısa bir süre sonra oksijen saturasyonu, görüntüleme ve klinikte hızlı bir iyileşme gösteren Çin vaka raporlarının sonuçlarına dayanarak tocilizumab, COVID-19 hastalığı için en umut verici ilaçlardan biri olarak kabul edilmiştir (152).

Retrospektif bir gözlemsel İtalyan kohort çalışması, şiddetli COVID-19 hastalığında tocilizumab uygulamasının mortalite ve mekanik ventilasyon riskini önemli ölçüde azalttığını öne sürmüştür (153).

Randomize çalışmaların meta-analizi, ikincil enfeksiyonlar, ve yan etkiler açısından bir fark gösterilmemiştir (154). Başka bir meta-analiz, Haziran 2020'ye kadar yayınlanan 13 retrospektif çalışmanın seçiminden sonra tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon riskinde artış göstermemiştir (155).

İlacın belirli hasta kategorilerinde yararlı olup olmayacağını değerlendirmek için daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ülkemizdeki sağlık bakanlığı kılavuzunda erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir.

III. Konvelasan (İmmun) plazma

İmmun plazma(İP), bir enfeksiyonu geçirip iyileşmiş olan kişilerde bu enfeksiyon etkenine karşı gelişen antikorların hastaya nakledilmesi amacıyla alınan plazmayı ifade eder.Uzun bir süredir birçok bulaşıcı hastalığın önlenmesi ve tedavisi için uygulanmaktadır. Son yirmi yılda immün plazma tedavisi SARS, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve 2009 H1N1, H5N1 pandemisinin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (156-159). Virolojik ve klinik özellikler SARS, MERS ve COVID-19 arasında benzerlik taşıdığından (160), İP tedavisi COVID-19 hastalarının umut verici bir tedavi seçeneği olabilir (161).

39 araştırma ve vaka raporunun analiz edildiği bir derlemede, mortalitede genel olarak %46'lık bir azalma olduğunu göstermektedir. COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılan immünplazmadaki başlıca zorluk ise yeterli SARS-CoV-2 antikor titresini aralıklarının tutarlılığıdır. Bir enfeksiyon etkenine karşı gelişen farklı türde, farklı etkileri olan antikorlar söz konusu olduğu gibi, her iyileşen bireyde antikor düzeyleri ve özellikleri aynı olmayabilir (162).

Hindistan'daki yetişkinlerde 464 orta şiddetli COVID-19 hastalarını tedavi etmek için plazma kullanmanın etkileri bakılmıştır. Hastaların ağır hastalığa progresyonu ve 28 günlük mortalitede fark saptanmamıştır (163).

Bizdeki ilk rehberimizde endikasyon daha ağır hastalarda iken güncelleme ile bu durum değişmiştir. Güncel ulusal rehberine göre kullanım endikasyonları şunlardır (164):

Hastanın, semptomların başlamasından sonra geçen sürenin 7 günü aşmamış olması ve

- 60 yaş üzerinde olması veya
- 18-60 yaş arasında olup ciddi komorbiditelerin (kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM) bulunması veya
- 18-60 yaş arasında olup bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanması / bağışık sistemini baskılayan hastalığı bulunması;
- Pnömoni bulgularının olmaması,

- Yoğun bakım ihtiyacı gelişmeden önce verilmesi¹⁹.

Not: Çocuklar ve gebelerde, etkinlik ve güvenlik için, immün plazma tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Erişkin bir hasta için önerilen minimum doz 200 mililitrelik COVID-19 immün plazma ünitesinden 24-48 saat ara ile günde 1 ünite olmak üzere, 1-2 doz olup gerekli görülürse maksimum 3 doz (600 mililitre) şeklindedir.

IV. Kortikosteroidler

Steroidler, azalmış viral klirens hızını belirleyen bir immünosupresif aktiviteye sahiptir, ancak diğer yandan güçlü bir anti-inflamatuvar aktivite gösterirler. Bağışıklık sistemi inflamatuvar yanıtı ve sitokin fırtınası hastalığın orta ve ileri evrelerinde izlendiğinden COVID-19'da steroidlerin yararlı olduğu düşünülmektedir (147). COVID-19 pnömonisindeki akciğer patolojik bulgular, proteinli eksüdalı pulmoner ödem ve hiyalin membran oluşumundan meydana gelip bu da ciddi hastalarda kortikosteroid kullanımının faydalı olabileceği anlamına gelmektedir (10).

Şiddetli ve orta ağırlıklı COVID-19 hastalığında deksametazon kullanımına ilişkin RECOVERY çalışmasında 2104 hasta deksametazon almak üzere ve 4321 hasta standart tedavi ile izlenmiş. Deksametazon kullanımı, randomizasyonda invaziv mekanik ventilasyon veya tek başına oksijen alan kişilerde 28 günlük mortalitenin daha düşük olmasına neden olurken, solunum desteği almayanlar arasında görülmemiştir (165).

Kasım 2020 tarihli rehberimizde solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon 10 gün kadar kullanılabilir. 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 prednisolon) verilmesine karar verilebilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi vaka bazında, bazı durumlarda sorumlu hekimin ve/veya romatoloji uzmanının önerisi ile 3 güne kadar kullanılabilir. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon ile tedaviye devam edilmelidir. En az 3 gün süreyle kullanılan glukokortikoid tedavisine cevap vermeyerek inflamasyon bulguları devam eden olgularda ya da çok hızlı ilerleyen ciddi MAS tablolarında anti-sitokin ilaçların kullanılması düşünülmelidir (166).

V. İntravenöz İmmunoglobulin(IVIG)

IVIG'ler, otoimmün, enflamatuvar bozukluklar ve çeşitli immün yetmezlikler gibi çeşitli hastalıkların tedavisi için belirtilen sağlıklı donörden elde edilen normal IgG nin preparatlarıdır (167). IVIG, çeşitli doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve işlevlerini engelleyebilir ve aktive edilmiş kompleman bileşenlerini nötralize edebilir. Ayrıca B hücre fonksiyonlarını ve plazma hücrelerini modüle ederek, düzenleyici T hücrelerini ve T yardımcı (Th) 1 ve Th17 alt kümeleri gibi efektör T hücrelerini düzenleyerek ve inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek adaptif bağışıklık sistemini de etkiler. IVIG'nin Fcy reseptör bağlanmasını doyurarak ve antiviral antikorlara ve proinflamatuvar sitokinlere bağlanma yoluyla anti-inflamatuvar etki gösterebileceği de öne sürülmüştür (168).

Ocak-Şubat 2020 tarihleri arasında retrospektif çalışmada, Wuhan Üçüncü Hastanesi yoğun bakım ünitesinde teşhis edilen COVID-19 nedeniyle 58 ciddi hastada birincil sonuç 28 günlük mortalite; ikincil sonuçlar 14 günlük mortalite, hastanede kalış süresi, YBÜ'de kalış süresi ve mekanik ventilasyon kullanımına bakılmıştır. Ciddi durumdaki hastalara, durumlarına bağlı olarak 5-7 gün boyunca düşük dozlarda (1-2 mg/kg) intravenöz glukokortikoid uygulaması yapılmış olup sonuç olarak başvurudan sonraki 24 saat içinde IVIG kullanımının 28 günlük mortalite veya 14 günlük mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığını bulunmuştur. Ancak 48 saat içinde IVIG kullanımının 28 -günlük ölüm oranı, IVIG'nin başlama zamanının COVID-19 ölüm oranının azalmasıyla ilgili olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda mekanik ventilatör kullanımını, hastanede ve yoğun bakımda kalış süresini de kısaltmıştır (169).

Ülkemizde bazı seçilmiş olgularda erişkin hastalarda 20 gr/gün 5 gün olmak üzere önerilmekle birlikte, klinik gereklilik hallerinde toplam doz 2 g/ kg olacak şekilde 2 gün içinde (1 g/kg/gün) ya da 5 gün içerisinde (0.4 g/kg/gün) kullanımı önerilmiştir (166) .

2.2.9.3. Antibiyotikler

SARS-CoV2 salgının başlangıçtan beri en tedirgin edici nokta, bakteriyel koenfeksiyonların az olmasına rağmen bu olgularda yüksek oranda antibiyotik kullanımıdır. Pandemi döneminde antibiyotik yönetimi gerçekleştirilemezse antibiyotik direnç sorunu daha da ağır şekilde karşımıza çıkabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 38 hastanede COVID-19 ile hastaneye yatırılan 1705 hastadan oluşan rastgele örneklenmiş bir kohort çalışmasında %56.6'sına erken ampirik antibakteriyel tedavi reçete edilmiş, %3,5'inde (59/1705) toplum kökenli pnömoni tespit edilmiştir (170).

Langford ve arkadaşlarının 3338 COVID-19 hastasını inceledikleri bir metaanalizinde; hastaların %3,5'inde bakteriyel koenfeksiyon (başvuru sırasında) ve hastaların %14,3'ünde sekonder bakteriyel enfeksiyon tespit edilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonu olan COVID-19 hastalarının genel oranı %6,9'du ve ağır hastalarda daha yaygın bulunmuştur (171).

Komplike olmayan veya hafif-orta pnömonili COVID-19 hastalarında ampirik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. Ağır pnömonide, prokalsitonin ve diğer kötü prognoz biyobelirteçlerde artış olması, yeni başlangıçlı balgam, ateş, görüntüleme bulgusu ve artan oksijen ihtiyacı olan hastalarda kültür alındıktan sonra antibiyotik başlanması daha uygun olabilir.

2.2.9.4 Antikoagülan tedaviler

Herhangi bir ciddi enfeksiyonda koagülasyonun sebebi, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, hasar ilişkili moleküler patern düzeylerinin artışı hücre ölüm mekanizmalarının uyarılması ve vasküler endotelial hasardır. SARS-CoV 2 nin ise temel hedefi akciğer epitel hücreleri ve vasküler endotelial hücrelerdir. ACE-2 aracılığı ile endotelial hücreleri enfekte eder ve damar duvarında kalınlaşma, darlık ve trombüs formasyonu gibi hasarlar oluşturur. Venöz tromboembolizm ve arteriyel tromboz COVID-19 hastalığının en ciddi komplikasyonları arasındadır (71, 84).

COVID-19 ile ilişkili koagülopati, trombositopeni, protrombin zamanında (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama ve yüksek serum D-dimer ve fibrinojen ile karakterizedir (172).

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH), COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılması gereken tüm hastalarda profilaksi dozunda düşük moleküllü unfraksiyone heparin(DMAH) önerilmiştir (173). Lin ve arkadaşları, COVID-19 hastalığının neden olduğu immün değişikliklerle ilgili incelemesinde, D-Dimer değeri normalden dört kat daha yüksek olan tüm orta-ağır COVID-19 hastalarını, tedavi dozunda DMAH (12 saatte bir 100 UI/kg) ile tedavi etmeyi önermiştir (174).

T.C. Sağlık Bakanlığı kasım 2020 Antisitokin-Antiinflmatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi Rehberi'ne göre tüm hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ($<25-30000/\mu\text{l}$) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmalıdır. D-Dimer yüksekliğinde (> 2 kat normal yükseklik) venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve >45 gün antikoagulan profilaksi önerilmiştir. Tromboembolik bir komplikasyon saptanması, standart antikoagulasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda tedavi dozunda antikoagulasyon önerilmektedir (166).

2.2.10.Aşılar

Aşılar, bağışıklık sistemini, bir kişinin bir tehdide ilk kez yanıtla karşılaştığında daha hızlı ve daha yüksek ölçüde yanıt vermesini sağlayan bir bellek biçimi oluşturarak hazırlar. Proteinler, nükleik asitler (DNA ve RNA) ve hatta organizmaların tamamı aşılama için sıklıkla güçlerini artırabilen adjuvanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir. Aşılar, çoğu terapötik ilacın aksine, en yaygın olarak enfeksiyon veya hastalık profilaksisi için kullanılır. DSÖ, ideal bir COVID-19 aşısı için hedef aşı karakteristikleri:

- . Farklı popülasyon gruplarında (çocuklar, yaşlılar, immünsupresif bireyler, hamileler gibi) uygun bir güvenlik profiline sahip olmalı
- . Hafif, geçici, minimal yan etkileri olmalı
- . Kısa sürede bağışıklık sağlamalı(2 hafta)
- . Koruyuculuk en az %70 olmalı
- . Uzun süre (en az 1 yıl) koruyucu olmalı ve pekiştirme dozu gerekiyorsa tercihan 1 yıldan daha sık aralıklarla olmamalı
- . Transport ve uygulama işlemlerinin kolay olmalı şeklinde ifade edilmiştir (175).

Ocak 2021 itibariyle COVID-19 a karşı içerik ve hazırlanış biçimlerine göre bir çok aşı geliştirilmiş olup bunlardan başlıcaları; inaktif virüs aşıları, canlı atenüe(zayıflatılmış) aşılar, nükleik asit temelli aşılar(DNA ve RNA aşıları),viral vektör aşılar,protein subünit ve virüs benzeri protein aşılarıdır.

İnaktif COVID-19 aşıları

İnaktive virüs aşısının hazırlanması için formaldehit, UV ışığı veya β -propiolakton gibi kimyasal ve fiziksel yöntemler ile elde edilir. Daha çok hümmoral immun yanıt oluşmasında etkin aşılardır (176).

18-59 yaş aralığındaki sağlıklı gönüllülerden Faz 1 denemesine 143, faz 2 denemesine 600 katılımcı alınan bir araştırmada 3 μ g ve 6 μ g dozları 0 ile 14.gün, 0 ile 28.günlerde iki kez uygulanmış ve advers olaylarda bir fark saptanmamıştır. Aynı zamanda genç ve 0 ile 28.günlerde uygulananlarda daha yüksek düzeyde antikor gelişmiştir (177).Faz 3 aşamasında olan 4 inaktif aşı bulunmaktadır bunlardan 3 ü Çin, biri Hindistan'dadır. Ülkemizde de Sinovac /Biontech Ltd tarafından üretilen β -propiolakton ile inaktif hale gelen ve alum adjuvanın kullanıldığı CoronoVac aşısı ve Türkiye' de üretilen TurkoVac aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır.

Canlı atenüe(zayıflatılmış) aşıları

Virüsün tekrarlayan hayvan ve insan hücre kültürü pasajları ile ya da viral genetik kodun değiştirilmesiyle virölansın azaltılarak elde edilen aşılardır (178).Ancak her zaman için zayıflatılmış aşı suşunun patojenik hale dönüşme riski söz konusudur. Bu nedenle şimdiye kadar geliştirilmiş iki örneği vardır: Amerikan kökenli şirket Codagenix ile Hindistan Serum Enstitüsü ortaklığında geliştirilen bir aşı ve Hindistan kökenli Immunologicals şirketi ile Avusturalya kökenli Griffith Üniversitesi'nin aşı çalışmasıdır.

Nükleik asit temelli aşılar(DNA ve RNA)

Ocak 2021 itibariyle 2 mRNA ve 1 DNA aşısı faz 3 aşamasındadır.

DNA aşısı, vektör olarak DNA plazmitleri kullanılarak konakçının hücrelerine immünojenik antijenleri kodlayan genlerin veya bunun parçalarının verilmesinden oluşur. Bu yaklaşım hem hümmoral hem de hücre aracılı immün yanıtları oluşturur (179, 180). DNA aşısı , hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için umut verici bir yöntem sağlar. Bununla birlikte düşük immünojenisi uygulamasını kısıtlamaktadır. Biyoteknoloji şirketi (Inovio Pharmaceuticals, Plymouth Meeting, PA, ABD) daha önce MERS-CoV'a (INO-4700) karşı deneysel aşılar geliştirmiş ve şu anda COVID-19'a karşı bir DNA aşısını değerlendirmektedir. SARS-CoV-2 S proteinini kodlamak için tasarlanmış bir plazmit pGX9501, bir antijen olarak değerlendirilmiştir. INO-4800 Aşısı , klinik öncesi testler sırasında farelerde ve kobaylarda tek bir bağışıklamanın ardından günler içinde gözlemlenen hem hücresel hem de hümmoral bağışıklık tepkilerini göstermektedir (181).

mRNA aşısının DNA aşıları gibi hücre çekirdeğine ulaşması gerekmez, bu da en büyük avantajlarından biridir (182). mRNA-1273 (Moderna Inc. Cambridge, MA, ABD), COVID-19'a karşı tasarlanan ilk mRNA aşısıydı. Veriler, mRNA-1273'ün hem güçlü nötralize edici antikoru hem de CD8 T hücre yanıtlarını indüklediğini göstermiştir . Ayrıca, immünopatoloji kanıtı olmaksızın farelerin akciğerlerinde ve burnunda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruma sağlamıştır (183, 184). Başka bir mRNA aşısı olan BNT162 (BioNTech, Mainz, Almanya) olup a1, b1, b2 ve c2 olmak üzere dört varyantı vardır. BNT162b1 varyantı, üç farklı dozda 21 gün içinde bir prime-boost rejiminde test edilmiştir . mRNA-1273'e benzer şekilde, yan etkiler doza bağımlı çıkmıştır. SARS-CoV-2 nötralize edici titreler ikinci dozdan sonra artmıştır (185).BNT162 (BionNTech) aşısı ülkemizde yaygın kullanılan aşılarından biridir.

Viral vektör aşıları

Viral vektörlere dayalı aşılar, bir adjuvan olmadan oluşturulabilir ve kullanılabilir, ancak antijene ihtiyaçları vardır.Koronavirüse ait antijenik proteinleri ifade etmek için mevcut güvenli viral vektörlerin (adenovirüs,veziküler stomatit virüsü,kızamık virüsü gibi) kullanıldığı aşılardır (176).Hem humoral hem de hücreyel yanıtları uyarırlar (186).SARS-CoV2 'ye karşı geliştirilen 4 tane viral vektörel aşı bulunmaktadır: Oxford Üniversitesi ile AstraZeneca Firması'nın (İngiltere) ile hazırlanan şempanze adenovirüsü (ChAdOx1) (187) ,CanSino Biologics (Çin)tarafından geliştirilen SARS-CoV2 spike proteinini ifade eden tip 5 Adenovirüsü(Ad5) kullanılan aşı, Jahnsen firması (A.B.D.) tarafından geliştirilen Ad 26 aşısı ve son olarakta Ad 5ile Ad26'nın birlikte GAM-COVID-Vac (Sputnik) (Rusya) aşısıdır (186).

Protein subünit ve virüs benzeri protein aşıları

Bileşensentetik peptidler veya bulaşıcı virüslerin katılımı hariç olmak üzere yalnızca belirli immünojen parçalarını ifade eden rekombinant yüzey ve yapısal proteinler içerdiğinden, saf antijenleri içeren subünit aşılar daha avantajlıdır. Buna ek olarak subünit aşılar, aşılama bölgesinde yan etkilere daha az eğilimlidir. Bu proteinlerin immünojenitesi zayıf olduğu için adjuvan ile kombine edilir.Faz 3 aşamasına gelebilen aşılar : Novavax (A.B.D.) tarafından geliştirilen SARS-CoV2 glikoprotein ile Matrix M1 adı verilen saponin adjuvanı içeren aşı (188) ve Anhui Zhifei Longcom Bioheurmatical Şirketi'nin (Çin) geliştirdiği nükleokapsid ve RBD proteini içeren aşısıdır (189).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nca 07.04.2021 tarihli 2021/194 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve onam alınamayacak durumdaki hastaların yakınlarından pandemi nedeniyle sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır. Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir. Hastalardan fazladan herhangi bir kan, tetkik istenmemiştir. Herhangi bir form ve anket doldurulmamıştır. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamıza COVID-19 tanısı uygun klinik tablo ile başvuran hastalarda Covid PCR testi ile pozitifliği doğrulanmış, hastanemizin Göğüs Hastalıkları yoğun bakım ve servisinde yatan hastalar alındı. Yaşı 18 ve üzeri olarak belirlendi ve cinsiyet farkı gözetilmedi.

3.2.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya radyolojik olarak COVID 19 pnömonisi ile uyumlu olup COVID PCR negatif olan hastalar ve 18 yaş altı hastalar alınmadı.

3.3.Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif,kesitsel,tanımlayıcı bir gözlem çalışmasıdır.Çalışmanın amacı;COVID-19 tanısı PCR pozitifliği ile doğrulanmış, hekim tarafından klinik ve radyolojik olarak COVID-19 tanısı konmuş hastaların ciddi hastalığa ilerlemesini , yoğun bakım riskini ,mortaliteyi ve prognozunu, epidemiyolojik ve klinik verilerle ilişkisini değerlendirmektir.Ülkemizde ilk vakanın görülmesinden ardından Mart 2020 tarihinden başlayarak Ağustos 2021 tarihine kadar pandemi servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak takip edilen COVID-19 tanılı , dahil edilme kriterlerini karşılayan 1075 hasta seçilmiştir.Seçilen hastaların verileri hastanenin bilgi işlem sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır.Çalışmamızda vakaların demografik bilgileri,semptomları,fizik muayane bulguları, ek hastalıkları,klinik progresler ,radyolojik ve laboratuvar verileri,yatış süreleri,aldıkları tedaviler kayıt altına alındı.Hastaların yatış ve çıkış günlerindeki hemogram parametreleri,biyokimya ,koagülasyon,hormon,CRP,IL-6 değerleri kaydedilmiştir. . Dahil edilen tüm hastalar, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan 2019 Corona Virüs Hastalığı Rehberine (7. baskı) göre sınıflandırıldı. Sınıflandırma aşağıdaki gibidir:

1. Hafif tip: görüntülemelerde pnömoni olmaksızın hafif klinik semptomlar;
2. Yaygın tip: görüntülemelerde pnömoni ile birlikte ateş, solunum yolu ve diğer semptomlar;
3. Şiddetli tip: solunum sıkıntısı, solunum hızı ≥ 30 kez/dk; dinlenme durumunda, oksijen doygunluğu $\leq 93\%$; $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg;
4. Kritik tip: mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, şok ve YBÜ izleme ve tedavisini gerektiren diğer organ yetmezliği (68).

Hafif klinik semptomlu, akciğer tutulumu olmayan hastalar 1.tip ve solunum yolu semptomları olup, görüntülmesinde pnömonisi olan hastalar 2.tip olmak üzere, hastalığı hafif geçirenler şiddetli olmayan(non sever) grup, belirgin solunum semptomları olan, şiddetli klinik tabloya sahip hastalar 3.tip ve yoğun bakım takibi gereken kritik hastalar 4.tip olmak üzere, hastalığı ağır geçirenler (şiddetli)sever grubu olarak ayrıldı.

Radyolojik sınıflama ise; toraks BT’de üç veya daha az odakta hepsi 3 cm’den küçük buzlu cam dansitesi varlığı hafif pnömoni; üçten fazla odakta veya 3 cm’den büyük buzlu cam dansitesi veya konsolidasyon varlığı orta pnömoni; her iki akciğerde tüm loblarda tutulum söz konusu olup lezyonların en az üçünün 3 cm’den büyük olması ağır pnömoni olarak sınıflandırılmıştır (103).

3.4. İstatistiksel Analizler ve Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Tüm istatistiksel analizler R version 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>) programı yardımıyla gerçekleştirildi. Analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk’in normallik testi ve Q-Q grafikleri yardımıyla, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Sayısal verilere ilişkin bulgular ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenlere ilişkin bulgular ise sıklık (*n*) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalık ve ilaç kullanım bilgileri, hastalık semptomları ile radyolojik ve klinik bulgularının hastalık şiddeti, hastanede ölüm durumu ve yoğun bakıma girme durumu üzerine etkileri Aspin-Welch *t*-testi, Pearson ki-kare testi, Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher’in exact testi ile araştırıldı. Öte yandan, laboratuvar bulgularının hastalık şiddeti, hastanede ölüm durumu ve yoğun bakıma girme durumu üzerine etkileri çoklu lojistik regresyon modelleri ile incelendi. Hastalık şiddeti üzerine laboratuvar bulgularının etkisi incelenirken, hastaların yaşlarının, erkek cinsiyetin ve ek hastalığın olası karıştırıcı (confounders) etkilerini gidermek için bu

değişkenlere göre düzeltme yapılarak düzeltilmiş odds oranları (Adjusted OR) %95 güven aralıkları ile hesaplandı. Benzer şekilde, yoğun bakıma yatış üzerine laboratuvar bulgularının etkisi incelenirken, hastaların yaşlarının, erkek cinsiyetin ve ek hastalığın olası karıştırıcı (confounders) etkilerini gidermek için bu değişkenlere göre düzeltme yapılarak düzeltilmiş odds oranları (Adjusted OR) %95 güven aralıkları ile hesaplandı. Öte yandan, hastanede ölüm üzerine laboratuvar bulgularının etkisi incelenirken, hastaların yaşlarının ve ek hastalığın olası karıştırıcı (confounders) etkilerini gidermek için bu değişkenlere göre düzeltme yapılarak düzeltilmiş odds oranları (Adjusted OR) %95 güven aralıkları ile hesaplandı. Tüm istatistiksel hipotezlerin değerlendirilmesinde %5 anlam seviyesi dikkate alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya Mart 2019- Ağustos 2021 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tedavi görmüş, 17 – 99 yaş Aralığında (57.78 ± 15.68), 575 erkek (%53.5) ve 500 kadın (%46.5) olmak üzere toplamda 1075 hasta dâhil edildi. Erkek hastaların yaş ortalaması 57.81 ± 15.72 (17 – 93), kadın hastaların yaş ortalaması ise 57.75 ± 15.65 (20 – 99) idi. Hastaların %42'sinin ($n=451$) herhangi bir hastalığı yokken, %58'inde ($n=624$) tanı konmuş bir hastalık vardı. Takip edilen 1075 hastadan 187'si yoğun bakıma yatırılmışken, hastanede ölüm oranı %10 ($n=108$) idi. Hastalık şiddetine göre çalışmaya dâhil edilen hastaların, demografik özellikleri, ek hastalık ve ilaç kullanım bilgileri, semptomları, radyolojik ve klinik bulguları Tablo 4.1.' de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalık şiddetine göre çalışmaya dâhil edilen hastaların, demografik özellikleri, ek hastalık ve ilaç kullanım bilgileri, semptomları, radyolojik ve klinik bulguları

	Hastalık Şiddeti		Toplam (n=1075)	p- değeri
	Şiddetli değil (n=553)	Şiddetli (n=522)		
Demografik Özellikler				
Yaş	53.26 ± 15.84	62.57 ± 14.01	57.78 ± 15.68	<.001 ¹
Cinsiyet (E/K)	276/277	299/223	575/500	.015 ²
Ek Hastalıklar(n%)	258 (41.3)	366 (58.7)	624 (58)	<.001 ²
Dm	95 (40.3)	141 (59.7)	236 (22)	<.001 ²
Hipertansiyon	121 (39.8)	183 (60.2)	304 (28.3)	<.001 ²
KAH	42 (30.9)	94 (69.1)	136 (12.7)	<.001 ²
Solunum Hastalığı	33 (29.7)	78 (70.3)	111 (10.3)	<.001 ²
Malignite	31 (34.1)	60 (65.9)	91 (8.5)	<.001 ²
Kby	21 (33.9)	41 (66.1)	62 (5.8)	.004 ²
Diğer	83 (48.5)	88 (51.5)	171 (15.9)	.407 ²
İlaç Kullanımı(n%)	237 (41.6)	333 (58.4)	570 (53)	<.001 ²
İnhaler	31 (29.8)	73 (70.2)	104 (9.7)	<.001 ²
ACEİ	43 (44.3)	54 (55.7)	97 (9)	.142 ²
ARB	54 (42.9)	72 (57.1)	126 (11.7)	.040 ²
KKB	39 (31.2)	86 (68.8)	125 (11.6)	<.001 ²
OAD/insulin	92 (39.7)	140 (60.3)	232 (21.6)	<.001 ²
Antikoagülan	65 (38)	106 (62)	171 (15.9)	<.001 ²
Kemoterapi	8 (22.2)	28 (77.8)	36 (3.3)	<.001 ³
Semptom varlığı(n%)	493 (49)	514 (51)	1007 (93.7)	<.001 ²
Ateş	120 (47.4)	133 (52.6)	253 (23.5)	.144 ²
Öksürük	273 (51.4)	258 (48.6)	531 (49.4)	.985 ²
Nefes Darlığı	173 (32.3)	362 (67.7)	535 (49.8)	<.001 ²
Balgam	27 (49.1)	28 (50.9)	55 (5.1)	.720 ²

Boğaz Ağrısı	48 (58.5)	34 (41.5)	82 (7.6)	.181 ²
Baş Ağrısı	58 (65.2)	31 (34.8)	89 (8.3)	.007 ²
Halsizlik	143 (53.6)	124 (46.4)	267 (24.8)	.425 ²
İshal	32 (68.1)	15 (31.9)	47 (4.4)	.029 ³
Kas Eklem Ağrısı	142 (60.4)	93 (39.6)	235 (21.9)	.002 ²
Karın Ağrısı	8 (57.1)	6 (42.9)	14 (1.3)	.873 ³
Bulantı Kusma	19 (65.5)	10 (34.5)	29 (2.7)	.177 ³
Göğüs Ağrısı	4 (30.8)	9 (69.2)	13 (1.2)	.222 ³
Hemoptizi	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (0.7)	.495 ⁴
Tat Koku Kaybı	23 (79.3)	6 (20.7)	29 (2.7)	.004 ³
Radyolojik				
Bulgular(n%)				
Bilateral Buzlucam	428 (47.5)	474 (52.5)	902 (83.9)	<.001 ²
Unilateral Buzlucam	71 (71.7)	28 (28.3)	99 (9.2)	<.001 ²
Konsolidasyon	100 (39.7)	152 (60.3)	252 (23.4)	<.001 ²
Plevral Effüzyon	7 (20)	28 (80)	35 (3.3)	<.001 ²
Atelektazi	51 (53.1)	45 (46.9)	96 (8.9)	.730 ²
Fibrotikbant	96 (42.7)	129 (57.3)	225 (20.9)	.003 ²
Santral	75 (33.8)	147 (66.2)	222 (20.7)	<.001 ²
Periferik	487 (49.6)	495 (50.4)	982 (91.3)	<.001 ²
Px/ pnömomediastinum	12 (52.2)	11 (47.8)	23 (2.1)	.943 ²
Sağ Üst Lob	279 (41.3)	396 (58.7)	675 (62.8)	<.001 ²
Sağ Orta Lob	289 (41.2)	412 (58.8)	701 (65.2)	<.001 ²
Sağ Alt Lob	430 (47.3)	480 (52.7)	910 (84.7)	<.001 ²
Sol Üst Lob	244 (40.2)	363 (59.8)	607 (56.5)	<.001 ²
Sol Lingula	258 (40.3)	382 (59.7)	640 (59.5)	<.001 ²
Sol Alt Lob	421 (47.4)	467 (52.6)	888 (82.6)	<.001 ²
Mediastinal lap	26 (49.1)	27 (50.9)	53 (4.9)	.722 ²
Halo/ters halo	12 (52.2)	11 (47.8)	23 (2.1)	.999 ³
Kaldırım Taşı	30 (52.6)	27 (47.4)	57 (5.3)	.853 ²
Bronşlarda Gelişme	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (0.7)	.726 ⁴
Vasküler Genişleme	3 (50)	3 (50)	6 (0.6)	.999 ⁴

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

¹ Aspin-Welch t-testi

² Pearson ki-kare testi

³ Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi

⁴ Fisher'in exact testi

P değeri şiddetli ve şiddetli olmayan gruba aittir.

Tablo 4.2. Laboratuvar bulgularının hastalık şiddetine (Severe/Non-severe) etkisini belirlemek için yapılan çoklu lojistik regresyon modelleri (Yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltilmiş odds oranları)

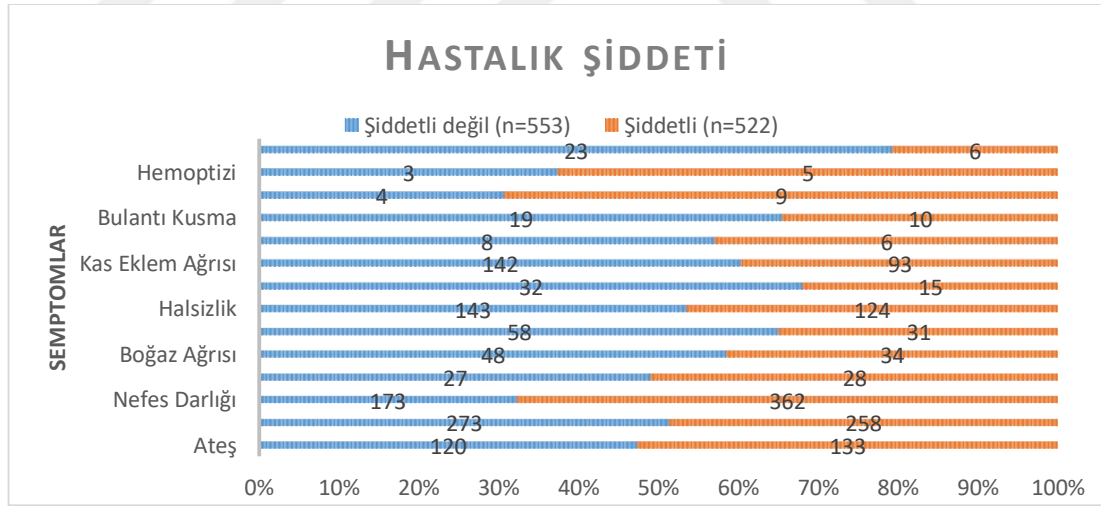
Parametreler	Odds oranı (OR)	%95 Güven aralığı		p- değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Demografik özellikler				
Yaş (yıl)	1.04	1.03	1.05	<.001
Erkek cinsiyet (referans: kadın)	1.35	1.06	1.71	.016
Ek hastalık varlığı (referans: yok)	2.68	2.09	3.45	<.001
Laboratuvar bulguları*				
WBC (referans: normal)				
Düşük	0.92	0.58	1.45	.718
Yüksek	3.26	2.13	5.01	<.001
Hemoglobin (referans: normal)				
Düşük	1.22	0.89	1.68	.207
Yüksek	1.19	0.73	1.94	.496
Hct (referans: normal)				
Düşük	1.00	0.70	1.43	.999
Yüksek	1.24	0.87	1.78	.236
Platelet (referans: normal)				
Düşük	1.07	0.78	1.46	.684
Yüksek	1.10	0.35	3.40	.871
RBC (referans: normal)				
Düşük	0.84	0.55	1.27	.408
Yüksek	0.96	0.71	1.30	.803
MCV (referans: normal)				
Düşük	1.22	0.86	1.71	.264
Yüksek	1.51	0.57	3.98	.407
MCH (referans: normal)				
Düşük	1.18	0.84	1.66	.343
Yüksek	1.06	0.70	1.60	.788
MCHC (referans: normal)				
Düşük	0.75	0.26	2.16	.588
Yüksek	1.21	0.17	8.48	.850
RDW (yüksek vs. normal)	1.64	1.17	2.31	.004
MPV (referans: normal)				
Düşük	0.81	0.05	14.18	.883
Yüksek	0.78	0.34	1.77	.546
Nötrofil (referans: normal)				
Düşük	0.91	0.50	1.65	.758
Yüksek	3.09	2.18	4.38	<.001
Lenfosit (referans: normal)				
Düşük	1.63	1.23	2.15	<.001
Yüksek	1.03	0.45	2.33	.944

Monosit (referans: normal)				
Düşük	1.29	0.68	2.43	.433
Yüksek	1.61	1.07	2.44	.023
Eozinofil (düşük vs. normal)	2.05	1.46	2.87	<.001
Bazofil (yüksek vs. normal)	1.02	0.13	7.85	.983
Albumin (düşük vs. normal)	2.94	2.22	3.88	<.001
Total protein (düşük vs. normal)	1.83	1.40	2.39	<.001
Glukoz (referans: normal)				
Düşük	3.58	0.70	18.28	.126
Yüksek	1.65	1.24	2.20	<.001
ALT (yüksek vs. normal)	1.29	0.97	1.70	.077
AST (yüksek vs. normal)	2.20	1.70	2.86	<.001
LDH (referans: normal)				
Düşük	2.46	0.12	52.43	.564
Yüksek	3.11	2.18	4.43	<.001
Kreatinin (referans: normal)				
Düşük	0.70	0.32	1.52	.365
Yüksek	1.18	0.89	1.56	.254
Üre (referans: normal)				
Düşük	1.03	0.56	1.88	.931
Yüksek	1.11	0.81	1.50	.523
GGT (yüksek vs. normal)	1.62	1.25	2.10	<.001
Na (referans: normal)				
Düşük	1.67	1.28	2.19	<.001
Yüksek	1.26	0.45	3.53	.654
K (referans: normal)				
Düşük	1.41	0.97	2.04	.071
Yüksek	1.23	0.76	2.00	.395
Cl (referans: normal)				
Düşük	2.12	1.60	2.81	<.001
Yüksek	0.99	0.43	2.30	.980
Ca (referans: normal)				
Düşük	2.10	1.62	2.74	<.001
Yüksek	1.64	0.30	8.89	.563
P (referans: normal)				
Düşük	1.22	0.76	1.94	.414
Yüksek	1.26	0.74	2.14	.400
Ck (referans: normal)				
Düşük	1.63	0.98	2.71	.059
Yüksek	1.26	0.94	1.70	.123
Ürik asit (referans: normal)				
Düşük	1.56	0.83	2.93	.165
Yüksek	0.83	0.62	1.11	.203
Troponin (yüksek vs. normal)	1.64	1.13	2.38	.009
Procalsitonin (yüksek vs. normal)	1.57	0.94	2.62	.082
CKMB (referans: normal)				
Düşük	1.01	0.71	1.43	.960

Yüksek	1.30	0.68	2.51	.429
Ferritin (referans: normal)				
Düşük	0.39	0.12	1.20	.101
Yüksek	1.80	1.34	2.40	<.001
Ptt (referans: normal)				
Düşük	0.88	0.66	1.17	.377
Yüksek	0.86	0.36	2.05	.735
Ddimer (yüksek vs. normal)	1.91	1.46	2.50	<.001
INR (yüksek vs. normal)	1.75	1.15	2.68	.009
Fibrinojen (yüksek vs. normal)	2.08	1.51	2.88	<.001
CRP (yüksek vs. normal)	6.89	4.03	11.78	<.001

* yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltme yapılmıştır.

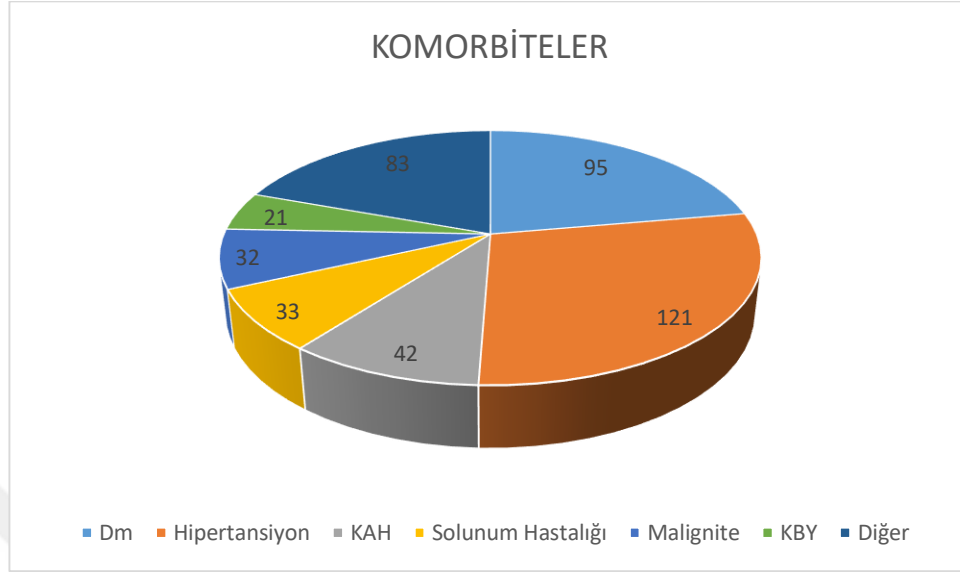
Kliniğe ilk başvuru anındaki en sık izlenen 2 semptom nefes darlığı (%49.8) ve öksürüktü(%49.4).Bunu halsizlik(%24.8),ateş(%23.5) ve kas eklem ağrısı(%21.9) takip etmekteydi. Severe grubunda daha sık olarak nefes darlığı ve ateş izlenirken, non severe grubunda öksürük, tat koku kaybı ve kas eklem ağrısı hakimdi. Başvuru anındaki semptomlar incelendiğinde nefes darlığı ve kas eklem ağrısı ($p<0.05$) ile hastalık şiddet ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı iken, öksürük, ateş ve halsizlik ile hastalık şiddeti arasında bir anlam saptanmamıştır($p>0.05$).Şekil 4.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 4.1. : COVID-19 hastalığının şiddetli ve şiddetli olmayan grupta semptomların dağılımı

Komorbideleler içinde en sık görülen 304 hastada (%28.3) HT idi. Hipertansiyonu sırasıyla DM, koroner kalp hastalığı, solunum sistemi hastalığı, malignite, KBY ve diğer hastalıklar takip etmekteydi. Şekil 4.2.' özetlenmiştir. Ek hastalığı olanlarda hastalık daha şiddetli seyretmektedir ($p<0.001$). DM, koroner kalp hastalığı, solunum sistemi hastalığı, malignite, KBY hastalığı olanlarda hastalık daha

ağırken ($p<0.001$),diğer komorbidetelere sahip hastalarda hastalığın ağır seyretme riski benzerdir ($p=0.004$).Diğer hastalıklar grubunda hipotirodi, Alzheimer hastalığı, serebrovasküler hastalık, romatoid hastalık bulunmaktadır.



Şekil 4.2. : COVID-19 hastalığında risk faktörü olan komorbidetelerin dağılımı

Hastaların düzenli kullandıkları ilaçlar arasında en sık oral antidiyabetik ilaç/insülin (%21.6) kullanımı mevcuttu. Bunu sırasıyla oral antikoagülan, ARB, kalsiyum kanal blokeri, inhaler, ACE inhibitörü ve kemoterapi takip etmekteydi. Antidiyabetik ilaç/insülin, oral antikoagülan, ARB, kalsiyum kanal blokeri, inhaler kullanımı ve kemoterapi alan hastaların hastalık şiddeti daha yüksekti ($p<0.001$).ACE inhibitörü kullanımı hastalığın şiddetine etkisi anlamlı değildir ($p=0.142$).

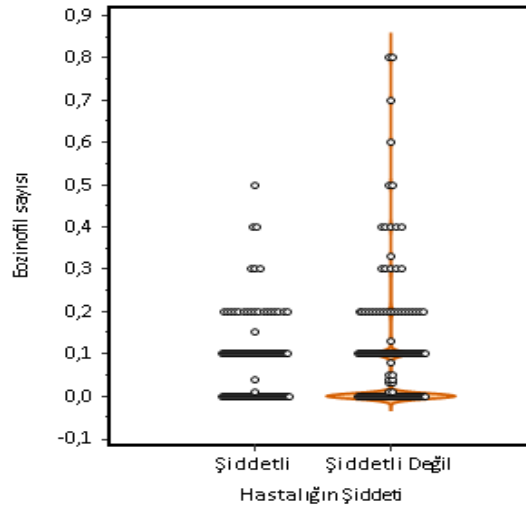
Başvuru anındaki toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularında en sık bilateral buzlu cam(%83.9) infiltrasyonu izlenmiştir. Bunu takiben konsolidasyon(%23.4),fibrotik bant(%20.9),unilateral buzlu cam(%9.2),atelektazi (%8.9) daha nadir olarak da kaldırım taşı, mediastinal LAP, plevral effüzyon, halo belirtisi, bronşlarda ve vasküler yapılarda genişleme izlenmektedir. Bilateral buzlu cam, konsolidasyon, fibrotik bant plevral effüzyon ($p<0.05$) izlenen hastalar hastalığın şiddetli seyretme riski ile anlamlı ilişkiliyken, unilateral buzlu cam infiltrasyonu ($p<0.001$) bulunması ise hastalığın daha hafif seyretmesi ile anlamlı bulunmuştur. Atelektazi, mediastinal LAP, halo belirtisi, kaldırım taşı, bronşlarda ve vasküler yapılarda genişleme hastalığın şiddetine etkisi anlamlı değildir ($p>0.05$).Hastaların infiltrasyonları %91.3 periferde, %20.7 santralde idi. Pulmoner tutulum en sık sağ ve

sol alt lobda izlenmektedir. Hastalık şiddetine etki eden risk faktörlerinin belirlenmesine ilişkin yapılan çoklu lojistik regresyon analizi Tablo 4.2.'de verildi.

Hastaların 1 yıl yaş alması hastalığın şiddetini %4 (OR= 1.04, %95 GA= 1.03 – 1.05, $p < .001$), erkeklerin kadınlara göre hastalığı şiddetli seyretme riski %35 (OR= 1.35, %95 GA= 1.06 – 1.71, $p = .016$) ve ek hastalık varlığı da hastalığın şiddetli seyretme riski 2.68 kat (OR= 2.68, %95 GA= 2.09 – 3.45, $p < .001$) daha yüksektir.

Laboratuvar bulgularının, hastalığın şiddetine etkisi hastaların yaşı, cinsiyeti ve ek hastalıkları kontrol altına alınarak incelendi. Elde edilen bulgular Tablo 4.2 de gösterildiği gibi, WBC'si yüksek olan hastaların şiddetli geçirme riski 3.26 kat (OR=3.26 %95 GA= 2.13 – 5.01, $p < 0.001$) daha yüksekken, WBC'nin düşüklüğünün hastalığın şiddetine etkisi anlamlı değildir (OR= 0.92, %95 GA= 0.58 – 1.45, $p = .718$).

RDW 'si yüksek olan hastaların hastalığı şiddetli geçirme riskini %64 (OR=1.64, %95 GA=1.17-2.31, $p < 0.004$),nötrofil sayısının yüksek olması 3.09 kat (OR=3.09, %95 GA=2.18-4.38, $p < 0.001$) ve monosit sayısının yüksek olması %61 (OR=1.61, %95 GA=1.07-2.44, $p < 0.23$) artırır.Lenfosit sayısı düşük olan hastaların %63 (OR=1.63, %95 GA=1.23-2.15, $p < 0.001$) ve eozinofil sayısı düşük olan hastalarda ise 2.05 kat (OR=2.05, %95 GA=1.46-2.87, $p < 0.001$) hastalığın daha ağır seyretmesi ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 4.3.Eozinofil sayısı düşük olan hastalarda COVID-19 hastalığın şiddeti ile ilişkisi

Albumin ve total protein düşük olması şiddetli hastalık grubunda anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.001$).Glukoz ve GGT nin ise yüksek olması şiddetli hastalık grubunda anlamlı bulunmuştur($p < 0.001$). Karaciğer fonksiyon testleri arasında ALT nin yüksek olması hastalık şiddet ilişkisi ile anlamlı farklılık göstermezken ($p = 0.077$)

; AST yüksekliği şiddetli hastalık grubunda anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$). LDH yüksekliği ise hastalığı şiddetli geçirme riskini 3.11 kat artırır ($OR=3.11$, %95 GA=2.18-4.43, $p<0.001$). Na, Cl ve Ca değerleri düşük saptanan hastalarda hastalık şiddetine etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Troponin yüksek bulunması hastalık şiddeti ile ilişkili saptanmıştır ($p=0.009$). Ferritin yüksek olması %80, d-dimer yüksek olması %91, INR yüksek olması %75 hastalık şiddetini artırır ($p<0.05$). Fibrinojen yüksek olan hastalar 2.08 kat ($OR=2.08$, %95 GA=1.51-2.88, $p<0.001$) ve akut faz reaktanlarından sık değerlendirilen CRP değerlerinin yüksek olması hastalık şiddetini 6.89 kat arttırdığı tespit edilmiştir ($OR=6.89$, %95 GA=4.03-11.78, $p<0.001$).

Hemoglobin, Hct, platelet, RBC, MCV, MCH, MCHC, MPV, Bazofil, Kreatinin, üre, K, P, Ck, ürik asit, Procalcitonin, CKMB ve Ptt değerlerinin hastalık şiddetine etkisi anlamlı değildir ($p > .05$).

Tablo 4.3. Hastanede mortalite durumuna göre çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik özellikleri, ek hastalık ve ilaç kullanım bilgileri, semptomları, radyolojik ve klinik bulguları

	Hastanede Ölüm Durumu		Toplam (n=1075)	p- değeri
	Yok (n=967)	Var (n=108)		
Demografik Özellikler				
Yaş	56.62 ± 15.53	67.93 ± 13.25	57.78 ± 15.68	<.001 ¹
Cinsiyet (E/K)	509/458	66/42	575/500	.904 ²
Ek Hastalıklar(n%)	544 (87.2)	80 (12.8)	624 (58)	<.001 ²
Dm	216 (91.5)	20 (8.2)	236 (22)	.431 ³
Hipertansiyon	267 (87.8)	37 (12.2)	304 (28.3)	.146 ²
KAH	113 (83.1)	23 (16.9)	136 (12.7)	.007 ³
Solunum Hastalığı	100 (90.1)	11 (9.9)	111 (10.3)	>.999 ³
Malignite	70 (76.9)	21 (23.1)	91 (8.5)	<.001 ³
Kby	51 (82.3)	11 (17.7)	62 (5.8)	.063 ²
Diğer	149 (87.1)	22 (12.9)	171 (15.9)	.231 ²
İlaç Kullanımı	504 (88.4)	66 (11.6)	570 (53)	.076 ²
İnhaler	94 (90.4)	10 (9.6)	104 (9.7)	>.999 ²
ACEİ	88 (90.7)	9 (9.3)	97 (9)	.931 ³
ARB	114 (90.5)	12 (9.5)	126 (11.7)	.960 ³
KKB	108 (86.4)	17 (13.6)	125 (11.6)	.200 ²
OAD/insulin	212 (91.4)	20 (8.6)	232 (21.6)	.489 ²
Antikoagülan	147 (86)	24 (14)	171 (15.9)	.080 ³
Kemoterapi	29 (80.6)	7 (19.4)	36 (3.3)	.082 ⁴
Semptom varlığı(n%)	901 (89.5)	106 (10.5)	1007 (93.7)	.071 ³

Ateş	215 (85)	38 (15)	253 (23.5)	.003 ²
Öksürük	488 (91.9)	43 (8.1)	531 (49.4)	.036 ²
Nefes Darlığı	465 (86.9)	70 (13.1)	535 (49.8)	<.001 ²
Balgam	50 (90.9)	5 (9.1)	55 (5.1)	.991 ³
Boğaz Ağrısı	74 (90.2)	8 (9.8)	82 (7.6)	>.999 ³
Baş Ağrısı	83 (93.3)	6 (6.7)	89 (8.3)	.369 ³
Halsizlik	245 (91.8)	22 (8.2)	267 (24.8)	.257 ²
İshal	41 (87.2)	6 (12.8)	47 (4.4)	.461 ⁴
Kas Eklem Ağrısı	219 (93.2)	16 (6.8)	235 (21.9)	.081 ³
Karın Ağrısı	14 (100)	0 (0)	14 (1.3)	.384 ⁴
Bulantı Kusma	26 (89.7)	3 (10.3)	29 (2.7)	>.999 ⁴
Göğüs Ağrısı	10 (76.9)	3 (23.1)	13 (1.2)	.134 ⁴
Hemoptizi	8 (100)	0 (0)	8 (0.7)	>.999 ⁴
Tat Koku Kaybı	28 (96.6)	1 (3.4)	29 (2.7)	.351 ⁴
Radyolojik				
Bulgular(n%)				
Bilateral Buzlucam	815 (90.4)	87 (9.6)	902 (83.9)	.389 ³
Unilateral Buzlucam	87 (87.9)	12 (12.1)	99 (9.2)	.586 ³
Konsolidasyon	223 (88.5)	29 (11.5)	252 (23.4)	.378 ²
Plevral Effüzyon	26 (74.3)	9 (25.7)	35 (3.3)	.006 ⁴
Atelektazi	84 (87.5)	12 (12.5)	96 (8.9)	.509 ³
Fibrotikbant	201 (89.3)	24 (10.7)	225 (20.9)	.823 ³
Santral	194 (87.4)	28 (12.6)	222 (20.7)	.193 ³
Periferik	885 (90.1)	97 (9.9)	982 (91.3)	.676 ²
Px/pnömomediastinum	13 (56.5)	10 (43.5)	23 (2.1)	<.001 ⁴
Sağ Üst Lob	614 (91)	61 (9)	675 (62.8)	.153 ²
Sağ Orta Lob	632 (90.2)	69 (9.8)	701 (65.2)	.761 ²
Sağ Alt Lob	820 (90.1)	90 (9.9)	910 (84.7)	.795 ³
Sol Üst Lob	547 (90.1)	60 (9.9)	607 (56.5)	.841 ²
Sol Lingula	574 (89.7)	66 (10.3)	640 (59.5)	.725 ²
Sol Alt Lob	794 (89.4)	94 (10.6)	888 (82.6)	.251 ³
Mediastinallap	45 (84.9)	8 (15.1)	53 (4.9)	.308 ³
Hallotershalo	19 (82.6)	4 (17.4)	23 (2.1)	.278 ⁴
Kaldırım Taşı	46 (80.7)	11 (19.3)	57 (5.3)	.031 ³
Bronşlarda Gelişme	8 (100)	0 (0)	8 (0.7)	>.999 ⁴
Vasküler Genişleme	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (0.6)	.471 ⁴

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

¹ Aspin-Welch t-testi

² Pearson ki-kare testi

³ Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi

⁴ Fisher'in exact testi

Tablo 4.4 Laboratuvar bulgularının hastanede mortalite etkisini belirlemek için yapılan çoklu lojistik regresyon modelleri (Yaş ve ek hastalığa göre düzeltilmiş odds oranları)

Parametreler	Odds oranı (OR)	%95 Güven aralığı		p- değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Demografik özellikler				
Yaş (yıl)	1.05	1.04	1.07	<.001
Erkek cinsiyet (referans: kadın)	1.41	0.94	2.12	.095
Ek hastalık varlığı (referans: yok)	2.22	1.42	3.48	<.001
Laboratuvar bulguları*				
WBC (referans: normal)				
Düşük	1.21	0.57	2.54	.621
Yüksek	1.38	0.80	2.35	.244
Hemoglobin (referans: normal)				
Düşük	1.25	0.79	1.99	.339
Yüksek	1.25	0.54	2.91	.601
Hct (referans: normal)				
Düşük	1.05	0.63	1.78	.842
Yüksek	0.80	0.42	1.54	.500
Platelet (referans: normal)				
Düşük	2.03	1.31	3.15	.002
RBC (referans: normal)				
Düşük	1.22	0.69	2.16	.487
Yüksek	0.95	0.57	1.60	.852
MCV (referans: normal)				
Düşük	0.98	0.55	1.74	.943
Yüksek	1.90	0.65	5.59	.241
MCH (referans: normal)				
Düşük	1.36	0.80	2.30	.254
Yüksek	1.00	0.54	1.86	.996
MCHC (referans: normal)				
Yüksek	1.42	0.14	14.22	.765
RDW (yüksek vs. normal)	2.76	1.76	4.31	<.001
MPV (referans: normal)				
Yüksek	0.60	0.14	2.66	.504
Nötrofil (referans: normal)				
Düşük	0.99	0.34	2.88	.990
Yüksek	1.90	1.21	2.98	.005
Lenfosit (referans: normal)				
Düşük	2.53	1.67	3.85	<.001
Yüksek	0.84	0.19	3.78	.820
Monosit (referans: normal)				
Yüksek	1.88	1.09	3.26	.024
Eozinofil (düşük vs. normal)	1.81	0.99	3.29	.052

Albumin (düşük vs. normal)	1.33	0.86	2.06	.201
Total protein (düşük vs. normal)	1.77	1.12	2.79	.015
Glukoz (referans: normal)				
Düşük	0.66	0.07	5.93	.711
Yüksek	1.10	0.68	1.78	.700
ALT (yüksek vs. normal)	1.33	0.85	2.08	.215
AST (yüksek vs. normal)	1.64	1.08	2.48	.020
LDH (referans: normal)				
Yüksek	2.62	1.28	5.34	.008
Kreatinin (referans: normal)				
Düşük	1.52	0.43	5.36	.510
Yüksek	1.35	0.88	2.08	.167
Üre (referans: normal)				
Yüksek	1.67	1.07	2.61	.025
GGT (yüksek vs. normal)	1.47	0.97	2.23	.073
Na (referans: normal)				
Düşük	1.18	0.77	1.81	.446
Yüksek	2.67	0.85	8.40	.094
K (referans: normal)				
Düşük	0.84	0.45	1.57	.580
Yüksek	1.08	0.54	2.17	.829
Cl (referans: normal)				
Düşük	1.47	0.95	2.26	.080
Yüksek	1.06	0.33	3.42	.919
P (referans: normal)				
Düşük	1.13	0.57	2.26	.728
Yüksek	1.83	0.91	3.66	.088
Mg (referans: normal)				
Düşük	1.19	0.76	1.85	.452
Yüksek	1.01	0.21	4.89	.991
Ck (referans: normal)				
Düşük	1.29	0.60	2.79	.512
Yüksek	1.66	1.07	2.59	.025
Ürik asit (referans: normal)				
Düşük	1.35	0.53	3.42	.532
Yüksek	0.90	0.57	1.42	.650
Troponin (yüksek vs. normal)	2.92	1.83	4.67	<.001
Procalsitonin (yüksek vs. normal)	3.17	1.81	5.56	<.001
CKMB (referans: normal)				
Düşük	0.97	0.49	1.94	.939
Yüksek	2.59	1.19	5.65	.017
Ferritin (referans: normal)				
Yüksek	2.07	1.37	3.14	<.001
Ptt (referans: normal)				
Düşük	1.01	0.64	1.60	.975
Yüksek	3.39	1.33	8.61	.010

Ddimer (yüksek vs. normal)	1.03	0.65	1.64	.889
INR (yüksek vs. normal)	1.81	1.07	3.07	.028
CRP (yüksek vs. normal)	12.84	1.76	93.40	.012

* yaş ve ek hastalığa göre düzeltme yapılmıştır.

Başvuru semptomları ile mortalite ilişkisi incelendiğinde; ateş, öksürük ve nefes darlığı olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha fazla izlendiği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Diğer semptomlar ile mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir($p>0.05$).

Ölüm ile ek hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde koroner kalp hastalığı($p=0.007$) ve malignite ($p<0.001$) varlığı mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. Diğer komorbidetelere sahip hastalarda mortal seyretme riski benzerdir ($p>0.05$).

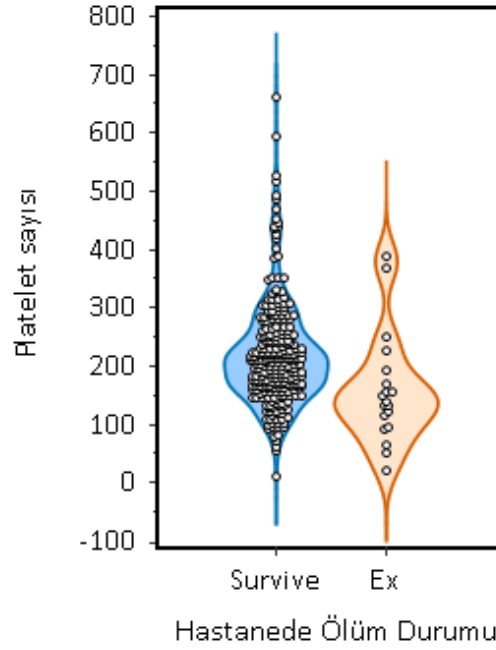
Oral antidiyabetik ilaç/insülin, oral antikoagülan, ARB, kalsiyum kanal blokeri, inhaler, ACE inhibitör ilaç kullanımı ve kemoterapi alan hastalarda mortalite ile ilişkisi izlenmemiştir($p>0.05$).

Başvuru anındaki toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularında mortal seyretme riski pelvral effüzyon, pnömotoraks/pnömomediastinum ve kaldırım taşı olanlarda daha fazladır($p<0.05$).Hastaların lob tutulum bölgesi ile mortalite ilişkili bulunmamıştır($p>0.05$).

Hastalığın mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesine ilişkin yapılan çoklu lojistik regresyon analizi Tablo 4.4.'de verildi. Hastaların 1 yıl yaş alması hastalığın mortalitesi %5 (OR= 1.05, %95 GA= 1.04 – 1.07, $p <0.001$) ve ek hastalık varlığı da hastalığın mortal seyretme riski 2.22 kat (OR= 2.22, %95 GA= 1.42 – 3.48, $p <0.001$) daha yüksektir. Ölüm ile cinsiyet arasında ise anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.095$).

Laboratuvar bulgularının, mortaliteye etkisi hastaların yaşı ve ek hastalıkları kontrol altına alınarak incelendi.

Elde edilen bulgular Tablo 4.4 de gösterildiği gibi, PLT sayısı düşük olan hastaların mortalite riski 2.03 kat (OR=2.03 ,%95 GA= 1.31 – 3.15, $p=0.002$) daha yüksektir.



Şekil 4.4. Mortalite ile düşük PLT sayısı arasındaki ilişki

RDW 'si yüksek olan hastalar mortalite riskini %42 (OR=1.42, %95 GA=0.14-14.22, $p<0.001$), nötrofil sayısının yüksek olması %90 ve lenfosit sayısının düşük olması 2.53 kat (OR=2.53, %95 GA=1.67-3.85, $p<0.001$) artırır. Monosit yüksek olan hastalar mortalite ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$). Albuminin düşük olması mortalite ile ilişkisi anlamlı farklılık göstermezken ($p=0.201$), total protein düşük olması mortalite ile anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.015$). Karaciğer fonksiyon testleri arasında ALT nin yüksek olması ölüm ile anlamlı farklılık göstermezken ($p=0.077$) ; AST yüksekliği mortaliteyi %64 artırır (OR=1.64, %95 GA=1.08-2.48, $p=0.02$). LDH yüksekliği ise mortaliteyi 2.62 kat artırır (OR=2.62, %95 GA=1.28-5.34, $p=0.08$). Böbrek fonksiyon testlerinden kreatinin ölüm ile ilişkisi izlenmemişken ($p>0.05$); üre değerinin yüksekliği mortaliteyi %67 arttırdığı tespit edilmiştir (OR=1.67, %95 GA=1.07-2.61, $p<0.05$). Kalsiyumu yüksek olan hastalar 16.21 kat daha mortaldir (OR=16.21, %95 GA=2.80-93.92, $p<0.05$). CK ,troponin ve CK-MB yüksek bulunan hastalar mortalite ile ilişkili saptanmıştır ($p<0.05$). Ferritin yüksek olması 2.07 kat, INR yüksek olması %81, PTT yüksek olması 3.39 kat hastalığın mortalitesini artırır ($p<0.05$). Prokalsitonini yüksek olan hastalar 3.17 kat hastalığı daha mortal seyretmektedir (OR=3.17, %95 GA=1.81-5.56, $p<0.001$). Akut faz reaktanlarından sık değerlendirilen CRP değerlerinin yüksek olması hastalığın

mortalitesini 12.84 kat arttırdığı tespit edilmiştir (OR=12.84, %95 GA=1.76-93.40,p=0.012).

WBC, Hemoglobin, Hct, RBC, MCV, MCH, MCHC, MPV, eozinofil, glukoz, Na, K, Cl, P, Mg, ürik asit, D-dimer değerlerinin mortaliteye etkisi anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Tablo 4.5. Yoğun bakıma giriş göre çalışmaya dâhil edilen hastaların, demografik özellikleri, ek hastalık ve ilaç kullanım bilgileri, semptomları, radyolojik ve klinik bulguları

	Yoğun Bakıma Giriş Durumu		Toplam (n=1075)	p-değeri
	Yok, (n=888)	Var (n=187)		
Demografik Özellikler				
Yaş	56.47 ± 15.78	63.98 ± 13.58	57.78 ± 15.68	<.001 ¹
Cinsiyet (E/K)	458 / 430	117 / 70	575 / 500	.006 ²
Ek Hastalıklar(n%)	488 (78.2)	136 (21.8)	624 (58)	<.001 ²
Dm	191 (80.9)	45 (19.1)	236 (22)	.443 ²
Hipertansiyon	231 (76)	73 (24)	304 (28.3)	<.001 ²
KAH	92 (67.6)	44 (32.4)	136 (12.7)	<.001 ³
Solunum Hastalığı	85 (76.6)	26 (23.4)	111 (10.3)	.102 ³
Malignite	70 (76.9)	21 (23.1)	91 (8.5)	.177 ³
Kby	43 (69.4)	19 (30.6)	62 (5.8)	.008 ³
Diğer	32 (77.2)	39 (22.8)	171 (15.9)	.042 ²
İlaç Kullanımı(n%)	453 (79.5)	117 (20.5)	570 (53)	.004 ²
İnhaler	80 (76.9)	24 (23.1)	104 (9.7)	.141 ²
ACEİ	76 (78.4)	21 (21.6)	97 (9)	.308 ³
ARB	101 (80.2)	25 (19.8)	126 (11.7)	.518 ³
KKB	85 (68)	40 (32)	125 (11.6)	<.001 ³
OAD/insulin	187 (80.6)	45 (19.4)	232 (21.6)	.364 ²
Antikoagülan	125 (73.1)	46 (26.9)	171 (15.9)	<.001 ²
Kemoterapi	30 (83.3)	6 (16.7)	36 (3.3)	>.999 ³
Semptom varlığı(n%)	827 (82.1)	180 (17.9)	1007 (93.7)	.152 ³
Ateş	203 (80.2)	50 (19.8)	253 (23.5)	.256 ²
Öksürük	460 (86.6)	71 (13.4)	531 (49.4)	<.001 ²
Nefes Darlığı	409 (76.4)	126 (23.6)	535 (49.8)	<.001 ²
Balgam	49 (89.1)	6 (10.9)	55 (5.1)	.263 ³
Boğaz Ağrısı	68 (82.9)	14 (17.1)	82 (7.6)	>.999 ³
Baş Ağrısı	74 (83.1)	15 (16.9)	89 (8.3)	>.999 ³
Halsizlik	217 (81.3)	50 (18.7)	267 (24.8)	.508 ²
İshal	41 (87.2)	6 (12.8)	47 (4.4)	.510 ³
Kas Eklem Ağrısı	203 (86.4)	32 (13.6)	235 (21.9)	.084 ²
Karın Ağrısı	10 (71.4)	4 (28.6)	14 (1.3)	.283 ⁴
Bulantı Kusma	24 (82.8)	5 (17.2)	29 (2.7)	>.999 ³
Göğüs Ağrısı	11 (84.6)	2 (15.4)	13 (1.2)	>.999 ⁴

Hemoptizi	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (0.7)	>.999 ⁴
Tat Koku Kaybı	28 (96.6)	1 (3.4)	29 (2.7)	.078 ³
Radyolojik Bulgular(n%)				
Bilateral Buzlucam	745 (82.6)	157 (17.4)	902 (83.9)	>.999 ²
Unilateral Buzlucam	82 (82.8)	17 (17.2)	99 (9.2)	>.999 ³
Konsolidasyon	201 (79.8)	51 (20.2)	252 (23.4)	.174 ²
Plevral Effüzyon	19 (54.3)	16 (45.7)	35 (3.3)	<.001 ³
Atelektazi	80 (83.3)	16 (16.7)	96 (8.9)	.955 ³
Fibrotikbant	184 (81.8)	41 (18.2)	225 (20.9)	.713 ²
Santral	171 (77)	51 (23)	222 (20.7)	.014 ²
Periferik	815 (83)	167 (17)	982 (91.3)	.342 ³
Px/pnömomediastinum	9 (39.1)	14 (60.9)	23 (2.1)	<.001 ⁴
Sağ Üst Lob	554 (82.1)	121 (17.9)	675 (62.8)	.551 ²
Sağ Orta Lob	573 (81.7)	128 (18.3)	701 (65.2)	.306 ²
Sağ Alt Lob	747 (82.1)	163 (17.9)	910 (84.7)	.294 ²
Sol Üst Lob	495 (81.5)	112 (18.5)	607 (56.5)	.298 ²
Sol Lingula	526 (82.2)	114 (17.8)	640 (59.5)	.662 ²
Sol Alt Lob	731 (82.3)	157 (17.7)	888 (82.6)	.591 ²
Mediastinal LAP	42 (79.2)	11 (20.8)	53 (4.9)	.634 ³
Halo/ters halo	17 (73.9)	6 (26.1)	23 (2.1)	.267 ⁴
Kaldırım Taşı	41 (71.9)	16 (28.1)	57 (5.3)	.045 ³
Bronşlarda Gelişme	8 (100)	0 (0)	8 (0.7)	.364 ⁴
Vasküler Genişleme	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (0.6)	>.999 ⁴

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

¹ Aspin-Welch t-testi

² Pearson ki-kare testi

³ Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi

⁴ Fisher'in exact testi

Tablo 4.6. Laboratuvar bulgularının yoğun bakıma girişe etkisini belirlemek için yapılan çoklu lojistik regresyon modelleri (Yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltilmiş odds oranları)

Parametreler	Odds oranı (OR)	%95 Güven aralığı		p- değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Demografik özellikler				
Yaş (yıl)	1.03	1.02	1.04	<.001
Erkek cinsiyet (referans: kadın)	1.57	1.13	2.17	.006
Ek hastalık varlığı (referans: yok)	2.19	1.54	3.10	<.001
Laboratuvar bulguları*				
WBC (referans: normal)				
Düşük	0.84	0.43	1.64	.613

Yüksek	3.47	2.32	5.19	<.001
Hemoglobin (referans: normal)				
Düşük	1.23	0.84	1.80	.291
Yüksek	1.42	0.78	2.61	.253
Hct (referans: normal)				
Düşük	1.22	0.79	1.88	.371
Yüksek	1.31	0.83	2.05	.243
Platelet (referans: normal)				
Düşük	1.07	0.73	1.58	.714
Yüksek	2.09	0.62	7.03	.232
RBC (referans: normal)				
Düşük	1.15	0.71	1.88	.566
Yüksek	1.18	0.80	1.74	.402
MCV (referans: normal)				
Düşük	1.43	0.94	2.17	.097
Yüksek	1.48	0.55	3.99	.438
MCH (referans: normal)				
Düşük	1.36	0.89	2.07	.158
Yüksek	1.52	0.96	2.42	.077
MCHC (referans: normal)				
Düşük	0.61	0.13	2.79	.520
Yüksek	2.59	0.38	17.63	.332
RDW (yüksek vs. normal)	1.74	1.18	2.55	.005
MPV (referans: normal)				
Yüksek	0.56	0.16	1.94	.363
Nötrofil (referans: normal)				
Düşük	0.72	0.28	1.87	.501
Yüksek	3.26	2.28	4.67	<.001
Lenfosit (referans: normal)				
Düşük	2.24	1.61	3.14	<.001
Yüksek	1.35	0.48	3.76	.569
Monosit (referans: normal)				
Düşük	1.95	0.96	3.95	.064
Yüksek	2.58	1.67	4.00	<.001
Eozinofil (düşük vs. normal)	1.17	0.77	1.80	.459
Bazofil (yüksek vs. normal)	4.96	0.66	37.32	.120
Albumin (düşük vs. normal)	2.33	1.64	3.32	<.001
Total protein (referans: normal)				
Düşük	1.94	1.36	2.77	<.001
Yüksek	2.05	0.23	18.25	.520
Glukoz (referans: normal)				
Düşük	2.55	0.59	11.03	.210
Yüksek	1.61	1.08	2.40	.020
ALT (yüksek vs. normal)	1.24	0.87	1.77	.226
AST (yüksek vs. normal)	1.48	1.07	2.04	.019
LDH (referans: normal)				
Yüksek	2.56	1.50	4.36	<.001

Kreatinin (referans: normal)				
Yüksek	1.28	0.90	1.83	.166
Üre (referans: normal)				
Düşük	2.03	0.93	4.44	.075
Yüksek	1.82	1.26	2.62	.001
GGT (yüksek vs. normal)	1.20	0.86	1.67	.283
Na (referans: normal)				
Düşük	1.26	0.90	1.76	.180
Yüksek	2.28	0.79	6.58	.129
K (referans: normal)				
Düşük	1.25	0.79	1.99	.339
Yüksek	1.41	0.82	2.43	.215
Cl (referans: normal)				
Düşük	1.39	0.99	1.96	.060
Yüksek	1.09	0.41	2.89	.870
Ca (referans: normal)				
Düşük	2.39	1.67	3.42	<.001
Yüksek	4.59	0.79	26.67	.090
P (referans: normal)				
Düşük	2.04	1.23	3.37	.006
Yüksek	1.35	0.73	2.52	.339
Mg (referans: normal)				
Düşük	1.01	0.70	1.45	.950
Yüksek	0.56	0.12	2.59	.456
Ck (referans: normal)				
Düşük	2.00	1.15	3.48	.014
Yüksek	1.02	0.70	1.48	.935
Ürik asit (referans: normal)				
Düşük	1.54	0.74	3.18	.245
Yüksek	0.78	0.54	1.13	.195
Troponin (yüksek vs. normal)	1.95	1.31	2.91	<.001
Procalsitonin (yüksek vs. normal)	2.60	1.58	4.28	<.001
CKMB (referans: normal)				
Düşük	0.89	0.54	1.46	.641
Yüksek	1.66	0.81	3.37	.163
Ferritin (referans: normal)				
Düşük	0.42	0.05	3.20	.399
Yüksek	1.97	1.40	2.78	<.001
Ptt (referans: normal)				
Düşük	1.40	0.99	1.98	.058
Yüksek	1.23	0.47	3.23	.681
Ddimer (yüksek vs. normal)	1.22	0.86	1.75	.267
INR (yüksek vs. normal)	1.89	1.22	2.93	.004
Fibrinojen (yüksek vs. normal)	1.35	0.93	1.96	.119
CRP (yüksek vs. normal)	3.37	1.53	7.44	.003

* yaş, cinsiyet ve ek hastalığa göre düzeltme yapılmıştır.

Nefes darlığı ve öksürük olan hastaların yoğun bakıma yatış riski istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır($p<0.001$).Diğer semptomlarda anlamlı ilişki bulunmamıştır($p>0.05$)

Ek hastalığı olan hastalar yoğun bakıma yatma riski daha fazladır($p<0.001$).Komorbideteler içinde koroner kalp hastalığı, HT,kronik böbrek yetmezliği olanlar yoğun bakıma yatış riski daha yüksekken ($p<0.001$);DM,solunum sistemi hastalığı,maligniteye sahip hastalarda risk anlamlı değildir ($p>0.05$).

Hastaların düzenli kullandıkları ilaçlar arasında kalsiyum kanal bloker kullanımı hastaların yoğun bakıma yatış riskini artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$).

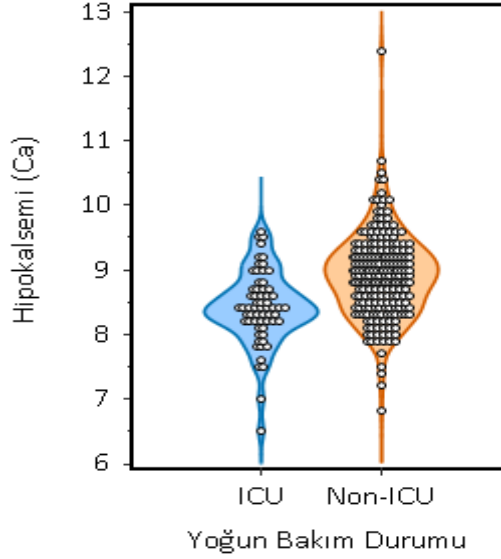
Başvuru anındaki toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularında plevral effüzyon, pnömotoraks/pnömomediastinum ve kaldırım taşı olması ve santralde tutulum olması yoğun bakıma yatış riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Hastaların yoğun bakıma yatışına etki eden risk faktörlerinin belirlenmesine ilişkin yapılan çoklu lojistik regresyon analizi Tablo 4.6.'da verildi. Hastaların 1 yıl yaş alması yoğun bakıma gidişinde %3 (OR= 1.03, %95 GA= 1.02 – 1.04, $p<0.001$), erkeklerin kadınlara göre yoğun bakıma girme riski %57 (OR= 1.57, %95 GA= 1.13 – 2.17, $p= 0.006$) ve ek hastalık varlığı da yoğun bakıma girme riski 2.19 kat (OR= 2.19 %95 GA= 1.54 – 3.10, $p<0.001$) daha yüksektir.

Laboratuvar bulgularının, hastalığın şiddetine etkisi hastaların yaşı, cinsiyeti ve ek hastalıkları kontrol altına alınarak incelendi.

Elde edilen bulgular Tablo 4.6 da gösterildiği gibi WBC'si yüksek olan hastaların yoğun bakıma yatış riski 3.47 kat (OR=3.47 %95 GA= 2.32 – 5.19, $p<0.001$) daha yüksektir.Nötrofil sayısının yüksek olması 3.26 kat (OR=3.26, %95 GA=2.28- 4.67, $p<0.001$) ve monosit sayısının yüksek olması 2.58 kat (OR=2.58, %95 GA=1.67- 4.00, $p<0.001$)ve lenfosit sayısı düşük hastalarda 2.24 kat (OR=2.24, %95 GA=1.61- 3.14, $p<0.001$) yoğun bakıma yatış riski ile ilişkili bulunmuştur.Albumin ve total protein düşük olması ve glukozun yüksek olması yoğun bakıma giden hastalık grubunda anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$).Karaciğer fonksiyon testleri arasında ALT nin yüksek olması hastalık şiddet ilişkisi ile anlamlı farklılık göstermezken ($p=0.226$) ; AST yüksekliği yoğun bakımda yatışı olan hastalık grubunda anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0.019$).LDH yüksekliği ise yoğun bakıma

giriş riskini 2.56 kat artırır (OR=2.56 ,%95 GA=1.50-4.36, $p<0.001$).Böbrek fonksiyon testlerinden kreatinin yüksekliği anlamlı değilken;üre değeri yüksek olan hastalar normal olan hastalara göre %82 (OR=1.82,%95 GA=1.26-2.62, $p<0.001$)yoğun bakıma girme riskini artırır.Ca,P,Ck değerleri düşük saptanan hastalarda yoğun bakıma yatış riskinde etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 4.5. Yoğun bakıma yatış riski ile hipokalsemi arasındaki ilişki

Troponin yüksek bulunması yoğun bakıma yatış ile ilişkili saptanmıştır ($p<0.001$). Ferritin yüksek olması %97, INR yüksek olması %89 hastalık yoğun bakıma yatma riskini artırır ($p<0.05$).Prokalsitonin değeri yüksek olan hastalar normal olan hastalara göre 2.60 kat daha fazla yoğun bakıma yatmaktadır. (OR=2.60 ,%95 GA=1.58-4.28, $p<0.001$).Akut faz reaktanlarından CRP değerlerinin yüksek olması yoğun bakım yatışını 3.37 kat arttırdığı tespit edilmiştir (OR=3.37, %95 GA=1.53-7.44, $p=0.003$).

Hemoglobin, Hct, PLT, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV, eozinofil, bazofil, GGT, Na, K, Cl, P, Mg, ürik asit, CK-MB, PTT, D-dimer, fibrinojen değerlerinin hastaların yoğun bakıma yatış riski ile anlamlı değildir ($p >0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Göğüs hastalıkları servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak takip edilen 18 yaş üstü COVID-19 olgularının demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin değerlendirilerek hastalığın şiddetine, yoğun bakıma yatışına ve mortaliteye etkili risk faktörlerin saptanmasını amaçladık.

Çalışmaya Mart 2019- ağustos 2021 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs hastalıkları servis ve yoğun bakımda tedavi görmüş, 17 – 99 yaş Aralığında (57.78 ± 15.68), 575 erkek (%53.5) ve 500 kadın (%46.5) olmak üzere toplamda 1075 hasta dâhil edildi.

6.007 makaleden, 281.461 kişiyi içeren 11 ülke/bölgeden 212 araştırmadan elde edilen analizde ortalama yaş 46.7 , %51.8'i erkek olduğu görülmüştür. %22.9'u ağır hasta olup ölüm oranı %5,6 saptanmıştır (28).Çin'de 72.314 vaka ile yapılan büyük bir epidemiyolojik araştırmada, hastaların %51.0'ı erkek bulunmuştur (190). Bizim çalışmamızda da çoğunluğu erkek($n=575$) olup yaş ortalamamız (57.78 ± 15.68), literatürler ile benzerdir. Hastaların %42'sinin ($n=451$) herhangi bir hastalığı yokken, %58'inde ($n=624$) tanı konmuş bir hastalık bulunmuştur COVID-19'lu 352 kritik hastanın analiz edildiği bir çalışmada mortalite %32,1 ($n=113$) bulunmuş olup (191) çalışmamızda mortalite oranı %10 ($n=108$) olarak daha düşük saptanmıştır. İleri yaşlarda (>60 yaş) ve erkeklerde COVID-19 ölüm riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (192). Daha yaşlı hastalar, şiddetli COVID-19 ile ilişkili kronik hastalıklara daha yatkındır, ancak proinflatuar sitokinlerin aşırı indüksiyonu da yaşla ilişkili olabilir (193), bu da akut akciğer hasarı riskini artırır (194).

Çin'de laboratuvar onaylı COVID-19'lu 1.099 hastadan veri çıkaran büyük bir çalışmada, hastaların %43.8'inin başvuru sırasında ateşi olduğunu, hastaların %88.7'sinin ise hastanede kaldıkları süre boyunca ateş geliştirdiğini göstermiştir. En sık bildirilen ikinci semptom öksürük (%67.8) iken, daha az hastada bulantı (%5) ve diyare (%3.8) gibi gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir (75). Yaptığımız çalışmamızda ise kliniğe ilk başvuru anındaki en sık izlenen 2 semptom nefes darlığı (%49.8) ve öksürüktü(%49.4).Bunu halsizlik(%24.8), ateş(%23.5) ve kas eklem ağrısı(%21.9) takip etmekteydi. Severe grubunda daha sık olarak nefes darlığı ve ateş izlenirken, non severe grubunda öksürük, tat koku kaybı ve kas eklem ağrısı hâkimdi. Başvuru anındaki semptomlar incelendiğinde nefes darlığı ve kas eklem ağrısı ($p<0.05$) ile hastalık şiddet ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı iken, öksürük, ateş ve

halsizlik ile hastalık şiddeti arasında bir anlam saptanmamıştır($p>0.05$). Literatürdeki çalışmalarda genellikle ateş en sık görülen semptomken, bizim çalışmamızda nefes darlığı daha sık görülmüştür. Ancak diğer semptomların genel olarak dağılım oranları benzerdir.

Tek merkezli, retrospektif, Wuhan Üniversitesi Renmin Hastanesinde 13 Ocak-4 Mart 2020 tarihleri arasında ölen 125 COVID-19 hastası dahil edildiği bir çalışmada hayatta kalmayanların başvurularındaki yaygın belirti ve semptomlar ateş (%88), ardından öksürük (%64.8), nefes darlığı (%62.4), yorgunluk (%62.4) ve göğüste sıkışma (%58.4) bulunmuştur (195). 60 günlük mortalitenin öngörücülerinin incelendiği başka bir çalışmada ise 1748 hasta tarandığında en sık görülen üç semptom ateş (218 hasta, %91,2), öksürük (178 hasta, %74,5) ve dispne (119 hasta, %49,79) saptanmıştır (196).Bizim çalışmamızda da başvuru semptomları ile mortalite ilişkisi incelendiğinde; ateş ,öksürük ve nefes darlığı olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha fazla izlendiği tespit edilmiş olup ($p<0.05$) literatürler ile benzerdir. Diğer semptomlar ile mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir($p>0.05$).

Yoğun bakımda yatan hastalar incelendiğinde 138 hastayı içeren tek merkezli vaka serisinde; hastalığın başlangıcında en sık görülen semptomlar ateş (136 [%98.6]), yorgunluk (96 [69.6%]), kuru öksürük (82 [59.4%]), miyalji (48 [34.8%]) ve dispne [31.2%]) bulunmuştur (47). Bizim çalışmamızda diğer literatürlerde ateş ile yoğun bakıma yatış ilişkili iken bizde ise farklı olarak nefes darlığı ve öksürük olan hastaların yoğun bakıma yatış riski istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır($p<0.001$).Diğer semptomlarda anlamlı ilişki bulunmamıştır($p >0.05$)

New York City bölgesinde COVID-19 ile hastaneye yatırılan 5700 hastayı içeren bir vaka serisinde en yaygın hipertansiyon (3026, %56.6), obezite (1737, %41.7) ve diyabet (1808, %33.8) izlenmiştir (197).Bizim çalışmamızda da yapılan diğer vaka serileri ile uyumlu olup komorbideteler içinde en sık görülen 304 hastada (%28.3) HT idi. Hipertansiyonu sırasıyla DM, koroner kalp hastalığı, solunum sistemi hastalığı, malignite,KBY ve diğer hastalıklar takip etmekteydi. Çin’de yapılan bir çalışmada 926 hastada şiddetli olmayan ve 173 hastada şiddetli olan hastalar olarak kategorize edilmiş ve herhangi bir hastalığın varlığı, şiddetli hastalığı olan hastalarda, şiddetli olmayan hastalığı olanlara göre daha yaygın bulunmuştur (75).Bizde diğer literatürlere benzer şekilde ek hastalığı olanlarda hastalık daha şiddetli seyrettiğini bulduk($p<0.001$). 548 Covid-19 hastalığı olan bir vaka serisinde Şiddetli olmayan

vakalarla şiddetli vakalar karşılaştırıldığında şiddetli vakalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%4.8'e karşı %1.4; $P = .026$), koroner kalp hastalığı (%10.4'e karşı %2.2; $P < .001$), hipertansiyon (% 38.7'ye karşı %1.4; $P = .026$) ve diyabet (%19.3'e karşı %11,1; $P = .009$) daha fazla çıkmıştır (198). Bu komorbideteler bizim vaka serimizde de şiddetli hastalık ilişkisi ile anlamlı bulunmuştur. DM, koroner kalp hastalığı, solunum sistemi hastalığı, malignite, KBY hastalığı olanlarda hastalık daha ağırken ($p < 0.001$), diğer komorbidetelere sahip hastalarda hastalığın ağır seyretme riski benzerdir ($p = 0.004$).

60 günlük mortalitenin incelendiği bir çalışmada 1748 hasta tarandığında 105 (%43,9) hastada hipertansiyon, 35 (%14,6) hastada kronik kalp hastalığı, 12 (%5,0) hastada kronik akciğer hastalığı, 13 (%5,4) hastada malignite ve 44 (%18,4) hastada diabetes mellitus olmak üzere bir veya daha fazla eşlik eden durum bulunmuştur (196). İspanyada yapılan bir çalışmada eşlik eden hastalıklar, özellikle hipertansiyon (%45.5'e karşı %34.4, OR 1.59; %95 GA 1.25 ila 2.02; $p = 0.00018$), diabetes mellitus (%23.7'ye karşı %16.7, OR 1.55; %95 GA 1.16), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%10'a karşı %4,8, OR 2,19; %95 GA 1,41 ila 3,32; $p = 0,00036$) ve kardiyovasküler hastalık (%20,9'a karşı %9,3, OR 2,58; %95 GA) 1,88 ila 3,51; $p < 0,0001$) ölen hastalarda anlamlı olarak daha yaygın çıkmıştır (199). Ölüm ile ek hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde koroner kalp hastalığı ($p = 0.007$) ve malignite ($p < 0.001$) varlığı mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. Literatürdeki daha fazla hasta ile yapılan çalışmalarda mortalite için koroner kalp hastalığı ve malignite bulgularımız desteklenmiştir. Bir çok literatürde hipertansiyon mortalite ilişkisi bizim çalışmamızdaki hastalarda mortalite için risk faktörü çıkmamıştır.

Wang ve arkadaşları, YBÜ bakımı gerektiren COVID-19 hastaları arasında hipertansiyon prevalansının, YBÜ'ye kabul edilmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (%58,3'e karşı %21,6; $P < 0,001$) (200). Ancak yaşlılarda hipertansiyon prevalansı yüksektir ve bu nedenle bu karıştırıcı faktör dışlanmalıdır. Bizim çalışma hastalarımızda komorbideteler içinde koroner kalp hastalığı, HT, kronik böbrek yetmezliği olanlar yoğun bakıma yatış riski daha yüksekken ($p < 0.001$); DM, solunum sistemi hastalığı, maligniteye sahip hastalarda risk anlamlı değildir ($p > 0.05$). Bir meta-analiz, diyabetli COVID-19 hastalarının daha yüksek şiddetli hastalık veya ölüm riski (risk oranı [RR]: 2.96; %95 GA: 2.31-3.79) ve daha yüksek yoğun bakım ünitesine yatış oranına sahip olduğunu göstermiştir (200). Hipertansiyon, ciddi ve ölümcül COVID-19 riskini artırabilen altta yatan bir

endotel disfonksiyonu (194)olan inflamatuvar bir hastalıktır (201).Çin popülasyonunda şiddet ve mortalite açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmış olmasına rağmen(202),İtalya (46, 203) ,Amerika Birleşik Devletleri popülasyonlarında majör bir risk olmamıştır (204). Bu nedenle, farklı popülasyonlardaki katkısını belirlemek, COVID-19 şiddet ve yoğun bakım yatış riski ile ilişkisi hakkında fikir verebilir.

Renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etkili olan ilaçların etkisine ilişkin veriler önemlidir.Çünkü ACE2, konakçı hücrelere SARS-CoV-2 girişi için birincil reseptördür (38).Klinik öncesi veriler, ACE inhibitörlerinin, ARB'lerin, statinlerin, kortikosteroidlerin ve hipoglisemik ajanların uzun süreli alımının, ACE2 reseptörlerinin artış yönünde regülasyonu nedeniyle viral replikasyonu destekleyerek SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı artırabileceği hipotezini desteklemektedir (59, 205-208).Öte yandan, COVID-19 hastalarında aynı ilaçlar, düzensiz renin-anjiyotensin sistemini yeniden dengeleyerek ve böylece vazokonstriksiyon, inflamasyon ve oksidasyonu azaltarak klinik seyri teorik olarak iyileştirebilir. Yakın tarihli büyük bir vaka serisinde, ACE inhibitörleri veya ARB'ler alan hipertansiyonlu hastaların mortalitesi, bu ilaçları almayan hipertansiyonlu hastalardan daha yüksek çıkmıştır, ancak hiçbir istatistik, ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile kronik tedavi ile mortalite arasındaki ilişkiyi doğrulamamıştır (197).İtalya'da yapılan kohort çalışmasında yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce ACE inhibitörleri, ARB'ler, β -blokerler, statinler, diüretikler, antiplatelet ilaçlar ve antikoagülanlar ile uzun süreli tedavi bir analizde daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu dikkatle yorumlanmalıdır, çünkü çok değişkenli analizin herhangi bir ev tedavisi ile artan mortalite arasındaki ilişkiyi doğrulamadığı gerçeğiyle gösterildiği gibi, ölçülemeyen karıştırıcılar bu gözlemi açıklayabilir (46). Başka bir 149 hipertansiyonu olan covid 19 hastalarında ACEI/ARB ile tedavinin, hipertansiyonu olan COVID-19 hastalarının ciddiyeti ve klinik sonucu üzerinde hiçbir etkisi yok olarak sonuçlanmıştır (209).Çalışmamızdaki hastaların düzenli kullandıkları ilaçlar arasında en sık oral antidiyabetik ilaç/insülin (%21.6) kullanımı mevcuttu.Bunu sırasıyla oral antikoagülan,ARB,kalsiyum kanal blokeri,inhaler, ACE inhibitörü ve kemoterapi takip etmekteydi. Antidiyabetik ilaç/insülin, oral antikoagülan,ARB,kalsiyum kanal blokeri,inhaler kullanımı ve kemoterapi alan hastaların hastalık şiddeti daha yüksekti ($p<0.001$).ACE inhibitörü kullanımı hastalığın şiddetine etkisi anlamlı değildir ($p=0.142$). Danimarka ulusal sağlık sicilini kullanan bir çalışmada benzer şekilde ACEI'lerin veya ARB'lerin COVID-19 mortalitesi üzerinde hiçbir etkisini bulmamıştır

(210). Yaptığımız çalışmamızda hastaların kullandığı ilaçlar ile mortalite arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Yoğun bakım yatış riski için kalsiyum kanal bloker kullanımı hastaların yoğun bakıma yatış riskini artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$).

Başvuru anındaki toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularında en sık bilateral buzlu cam(%83.9) infiltrasyonu izlenmiştir. Bunu takiben konsolidasyon(%23.4), fibrotik bant(%20.9), unilateral buzlu cam(%9.2), atelektazi (%8.9) daha nadir olarak da kaldırım taşı, mediastinal LAP, plevral effüzyon, halo belirtisi, bronşlarda ve vasküler yapılarda genişleme izlenmektedir. Yapılan bir çalışmada göğüs BT'sinde en sık görülen paternler buzlu cam opasitesi (%56.4) ve bilateral yama şeklinde gölgelenme (%51.8) bulunmuştur (75).

COVID-19 pnömonisi olan toplam 1078 hastanın incelendiği bir yayında; 414 hastanın lezyon tipi (%38,4) sadece buzlu cam infiltrasyonu, 133'ü (%12,3) buzlu cam infiltrasyonu ve kaldırım taşı, 42'si (%3,9) sadece konsolidasyon bulunmuştur. Yalnızca buzlu cam infiltrasyonu veya buzlu cam infiltrasyonu ile birlikte kaldırım taşı lezyon tiplerine sahip hastalarda, buzlu cam infiltrasyonu ve konsolidasyon bulunan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir ölüm tehlikesi bulunmuştur.

Bilateral buzlu cam, konsolidasyon, fibrotik bant plevral effüzyon ($p<0.05$) izlenen hastalar hastalığın şiddetli seyretme riski ile anlamlı ilişkiliyken, unilateral buzlu cam infiltrasyonu ($p<0.001$) bulunması ise hastalığın daha hafif seyretmesi ile anlamlı bulunmuştur. Lübnan'da hastaneye yatırılan 902 COVID-19 hastasının retrospektif analizinde göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) sonuçları, yamalı buzlu cam opasitelerinin hayatta kalanlar arasında daha yaygın olduğunu göstermiştir. Hayatta kalmayanların tek taraflı pnömoniden ziyade iki taraflı gelişme olasılığı daha yüksek çıkmıştır. Ayrıca konsolidasyonların bulunması COVID-19 ile ilişkili ölüm olasılığı önemli ölçüde daha yüksek çıkmıştır (211).

Hastaların 1 yıl yaş alması hastalığın şiddetini %4, mortalitesi %5, yoğun bakıma gidişinde %3 artırır. Erkeklerin kadınlara göre hastalığı şiddetli seyretme riski %35 ve yoğun bakıma girme riski %57 artırırken cinsiyet ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır. Ek hastalık varlığı da hastalığın şiddetli seyretme riski 2.68 kat, mortal seyretme riski 2.22 kat, yoğun bakıma girme riski 2.19 kat daha yüksektir. 1.457 şiddetli COVID-19 hastası dahil edildiği bir meta-analizde şiddetli COVID-19 hastalarının %60'ı (%95 GA = %56-64) erkekti, %25'i (%95 GA = %21-29) 65 yaşın üzerindeydi, %55'inin (%95 GA = %41-70) komorbiditeleri olduğu tespit edilmiştir

(212). Yapılan bir çalışmada ileri yaş ve yüksek sayıda komorbidite daha yüksek şiddet ve mortalite ile ilişkilendirildi vaka serilerinde erkeklerin vakaları kadınlarınkinden daha ciddi olma eğilimindeydi ($P = 0.035$) (213). COVID-19'dan ölen erkeklerin sayısı kadınların 2,4 kat çıkmıştır (%70.3'e karşı %29.7, $P = 0.016$). ($p=0.095$) (213). İtalya'da yapılan bir kohort çalışmasında çok değişkenli analizde, yaştaki (HR, 1.75; %95 GA, 1.60 -1.92) ve erkek cinsiyetteki (HR, 1.57; %95 GA, 1.31-1.88) 10 yıllık artış, mortalite ile anlamlı olarak ilişkili çıkmıştır (46). Bizim çalışmamızda ölüm ile cinsiyet arasında ise anlamlı bir farklılık yoktur.

Çalışmamızdaki laboratuvar parametreleri istatistiksel olarak incelendiğinde hastalık şiddetine, mortaliteye ve yoğun bakıma yatış etkisi olan bazı değerler tespit edilmiştir. Hastalığın şiddet ve yoğun bakım için cinsiyet, yaş ve ek hastalıklar göre; mortalite için yaş ve ek hastalık için düzeltme yapılmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastaların hemogram parametreleri içinde değerlendirme yapıldığında WBC yüksekliğinin Covid-19 hastalığının şiddetini 3.26 kat ve ybüne yatış riskini 3.47 kat arttırdığı izlenmiştir ($p<0.001$). Ancak WBC yüksekliği ile mortalite arasında ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Yapılan bir çalışmada altta yatan kronik hastalıkları olan COVID-19'lu daha yaşlı hastalarda lökositoz gelişme olasılığı daha yüksek çıkmış olup bu hastaların kritik hastalık geliştirme olasılığı daha yüksek ($P < 0.01$), yoğun bakım ünitesine kabul edilme olasılığı daha yüksek ($P < 0.01$), mekanik ventilasyon alma olasılığı daha yüksek ($P < 0.01$), ölüm oranı daha yüksek ($P < 0.01$) çıkmıştır ve kan nötrofil sayısı seviyeleri ve CRP ve IL-6'nın serum konsantrasyonları önemli ölçüde artmıştır ($P < 0.01$) (214).

Literatürde hastalığın şiddeti yoğun bakım ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Elde edilen bulgulara göre, PLT sayısı düşük olan hastaların PLT sayısı normal olan hastalara kıyasla mortalite riski 2.03 kat ($OR=2.03$,%95 GA= 1.31 – 3.15, $p=0.002$) daha yüksektir. Çalışmamızda PLT düşüklüğü hastalığın şiddeti ve ybüne yatış riski ile anlamlı çıkmamıştır.

Wang ve arkadaşlarının 98 hastayı dahil ettiği bir çalışmada; RDW'deki artışın kritik hastalarda prognostik bir faktör olabileceğini göstermiştir. Aynı zamanda lenfosit, RBC, hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), MCV ve ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), kritik hasta grubunda önemli ölçüde düşük çıkmıştır ($P<0.05$) . WBC, Neu, Mon, Eos ve PLT dahil olmak üzere istatistiksel analizde yer alan diğer rutin hematolojik parametreler için şiddetli olmayan ve kritik hastalar arasında anlamlı

fark çıkmamıştır ($P>0.05$) (215). 622 vaka analizi yapılan bir çalışmada; 525'i hayatta kalan ve 97'si hayatta olmayan bir hasta grubunu incelediği çalışmada yükselmiş RDW, hayatta kalmayanların %53'ünde (97'nin 51'i) ve hayatta kalanların %43'ünde (178/525) bulunmuştur ($P < .001$)(216). RDW 'si yüksek olan hastaların RDW 'si normal olan hastalara göre hastalığı şiddetli geçirme riskini %64 ve mortalite riskini %42 artırır. İncelenen makalelerle benzer bulunmuştur.

Qin ve arkadaşlarının COVID-19'lu 452 hastadan 286'sına şiddetli hastalık teşhisi koyduğu bir retrospektif çalışmada şiddetli vakalarda daha düşük lenfosit sayısı, daha yüksek lökosit sayısı ve ayrıca daha düşük monosit, eozinofil ve bazofil yüzdeleri olma eğiliminde bulunmuştur (73). Zhang ve arkadaşları, COVID-19 ile başvuran hastaların yarısından fazlasının (%53) eozinopenisi olduğunu bildirmiştir (217). Benzer şekilde, Du ve diğerleri, 85 şiddetli COVID-19 vakasının tıbbi kayıtlarını gözden geçirmiş ve hastaların %81'inde mutlak eozinofil sayılarının normal aralığın altında olduğunu kaydetmiştir (218). Mortalite için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir metaanalizde; Şiddetli ve ölümcül hastalığı olan hastalarda, şiddetli olmayan hastalık ve hayatta kalanlara kıyasla beyaz kan hücresi (WBC) sayısı önemli ölçüde artmış ve lenfosit ve trombosit sayıları azalmıştır (81). Başka bir çalışmada ise covid-19'lu ağır hasta hastalarda, lenfosit ve monosit popülasyonlarının kan sayımının düştüğü, nötrofil sayılarının arttığı tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (213). Bununla birlikte, bu beyaz kan hücrelerinin (WBC) toplam sayısı, yalnızca Covid-19'un şiddeti ve mortalitesi ile ilişkilidir, ancak klinik uygulamada ölüm riskini öngörememektedir (219) Huang ve diğerleri (220) ve Wang ve diğerleri (47) lenfopeni ile YBÜ bakımı ihtiyacı arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde toplam başvuru sırasındaki lenfopeninin ve nötrofil sayısının yüksekliği ciddi hastalığa ve ölüme ilerleme olasılığının artmasıyla da anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Alt grup analizi, şiddetli lenfopenisi ($<0,5 \times 10^9 /L$) olan COVID-19 hastalarının hastane içi mortalite olasılığının 12 kat arttığını ortaya koymuştur (221). Bizim vaka serimizdeki bulgular ise nötrofil sayısının yüksek olması ve lenfosit sayısının düşük olması Covid-19 hastalığının şiddetinde, mortalitesinde ve ybüne yatış riskinde anlamlı artış izlenmiş olup ($p<0.05$) literatürü desteklemiştir. Ancak farklı olarak monosit düşüklüğü değil monosit sayısının yüksek olması %61 ($OR=1.61$, %95 GA=1.07-2.44, $p<0.23$) hastalığı şiddetli geçirme riskini artırırken 2.58 katta ybüne yatış riskini yükseltmiştir. Ayrıca monosit yüksekliği mortalite ile de

ilişkili bulunmuştur. Eozinofil sayısı düşük olan hastalarda ise 2.05 kat (OR=2.05, %95 GA=1.46-2.87, $p<0.001$) hastalığı şiddetli geçirmektedir.

Dokuz çalışmanın meta-analizi, trombositopeninin COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu, ancak çalışmalar arasında çok yüksek heterojenlik olduğunu öne sürdü; özellikle hayatta kalmayanlarda trombosit sayısında daha büyük bir düşüş kaydedildi (222). Wang ve arkadaşlarının incelediği vaka serisinde bizim bulgularımız ile uyumlu olarak, trombositler ve monositlerle yoğun bakım ünitesindeki ve yoğun bakım ünitesi dışındaki hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (223).

Bastuğ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada YBÜ grubu daha yüksek üre, kreatinin, AST, LDH, INR, fibrinojen, CRP, ferritin, D-dimer düzeylerinin yanı sıra lenfositler, hemoglobin, hematokrit, toplam protein ve albümin düşük seyretmiştir ($p < 0.001$) (224). COVID-19 hastalarına sıklıkla albümin azalmasının eşlik ettiğini ve şiddetli hastalarda serum albümin seviyesinin hafif hastalardan daha düşük olduğunu göstermiştir (1, 71, 220, 225). Başka bir çalışmadaki laboratuvar bulguları için, yüksek C-reaktif protein (CRP) prevalansı %87, azalmış lenfosit sayısı %68 ve artmış laktat dehidrojenaz (LDH) %69 saptanmıştır. Ayrıca albüminde önemli azalma ve aspartat aminotransferazda, alanin aminotransferazda artış bulunmuştur (212). 2020 yılındaki bir metaanalizde; ALT yükselmesinin birleştirilmiş sıklığı şiddetli hastalık için %39.58 (30.92-48.94; %80) ve şiddetli olmayan hastalık için %24.15 (17.98-31.63; %90), AST yükselmesinin birleştirilmiş sıklığı, şiddetli ve şiddetli olmayan hastalık için sırasıyla %49.68 (41.90-57.49; %73) ve %19.40, GGT için %46,90 (25,13–69,92; %89) ve 18,66 % (9.20–34.18; %93) bulunmuştur. Çalışmalar arasında albümin anormalliğinin birleştirilmiş prevalansı %61,57'dir (42,73-77,48; %90), şiddetli için %75,91 (67,02-83,02; %35) ve olmayan için %31,04 (13,72-56,02; %84) tespit edilmiştir (226).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile karaciğer transaminazlarının yükselmesinin meydana geldiğini ileri sürülmüştür. Ciddi COVID-19'da önemli ölçüde azalmış albümin seviyesi yaygındır, ancak albümindeki değişiklik COVID -19'daki hepatosellüler hasarın ciddiyetine paralel değildir (227) Bu, COVID-19'da görülen derin hipoalbüminemiye açıklayan hepatosellüler hasar dışında mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir. Olası mekanizmalardan biri, şiddetli COVID-19'da bildirilen yoğun sistemik inflamasyondur (73) Hipoalbüminemi birçok inflamatuvar hastalıkta yaygındır çünkü artmış kapiller geçirgenlik albüminin interstisyel boşluğa

kaçmasına neden olabilir (228). İddia edilen diğer mekanizmalar, virüsün hepatositler veya biliyer epitelyum üzerindeki doğrudan etkisi, sitokin fırtınası, ve bağışıklık aracılı hasarla ilgili karaciğer hasarı, ilaç toksisitesi (asetaminofen, antiviraller ve hidroksiklorokin gibi ilaçlar nedeniyle) ve iskemik etkiyi içermektedir. Bir vaka serisinde hemodinamik instabilite dahil çoklu organ disfonksiyonu olan hastalarda ortaya çıkabilen hepatit (229) şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 vakaları karşılaştırıldığında, hipoalbuminemi, GGT ve aminotransferaz ve bilirubin yükselmeleri gibi karaciğer fonksiyon anormallikleri şiddetli hastalığı olanlarda daha sık saptanmıştır. ALT ve AST'nin toplanmış yükselme sıklığı, genel COVID vakalarında benzer, ancak şiddetli COVID hastalığında AST yükselmelerinin prevalansı ALT'den daha fazla çıkmıştır (226). Wagner ve arkadaşlarının hazırladığı bir diğer çalışmada Covid-19'da AST ve ALT'de yükselmeler birçok grup tarafından rapor edilmiştir (75, 220, 230, 231). Yine başka bir çalışmada AST anormalliklerinin ALT anormalliklerinden daha sık olduğu bulunmuştur.(232). Bir vaka serisinde hipoalbuminemisi olan hastalar daha yaşlı olma eğiliminde olup daha uzun bir başlangıç süresine sahipti ve sıklıkla yoğun bakım tedavisi gerektirmiştir. Ek olarak, hipoalbuminemili hastalarda, normal albumin grubunda %1'e karşı %13.2 gibi daha yüksek bir ölüm oranı saptanmıştır ($P < .001$) mortalite için bağımsız prediktif faktör olarak sonuçlanmıştır (233). 609 hastanın retrospektif bir çalışmasında hipoalbuminemi, yaş, komorbidite ve inflamatuvar belirteçlerden bağımsız olarak COVID-19'da hastane içi mortalitenin erken bir göstergesi olarak izlenmiştir (234).

Çalışmamızın sonuçlarına göre literatürler ile benzer olarak albumin ve total protein düşük olması şiddetli hastalığı olan grupta ve yoğun bakıma alınan hasta grubunda anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.001$). LDH yüksekliği ise hastalığı şiddetli geçirme riskini 3.11 kat, mortalite riskini 2.62 kat yoğun bakıma giriş riskini 2.56 kat artırır Ancak literatürlerden farklı olarak albuminin düşük olması mortalite ile ilişkisi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p = 0.201$) ve total protein düşük olması mortalite ile anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.015$). Karaciğer fonksiyon testleri arasında AST yüksekliği şiddetli hastalık grubunda, hastane içindeki ölüm grubunda ve yoğun bakıma yatan hasta grubunda anlamlı farklılık göstermişken ($p < 0.001$) diğer makalelerden farklı olarak ALT yüksekliği için hiçbir grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yousuf ve arkadaşları yayınladığı COVID-19 teşhisi konmuş bir dizi şiddetli hastalarda akut hiponatremi saptamıştır. Diğer olası etiyolojileri dışladıktan sonra, bu

yazarlar bu elektrolitik bozukluğun sekonder olduğunu belirlemişlerdir (235). İtalya'da yapılan bir çalışmada tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde, hipokalsemi hastaneye yatışla yüksek oranda ilişkili bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (236). COVID-19'da hipokalsemi oldukça belirgindir ve hastaneye başvuran hastaların %60'ında veya daha fazlasında bildirilmektedir (236). Risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada hipokalsemi daha uzun hastanede yatışlar (237) ve ventilasyon, yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite (238) ile ilişkili çıkmıştır. Bu nedenle hipokalseminin derecesi, hastalık saldırganlığının sağlam bir ölçüsünü temsil eder ve kalsiyum takviyesi önerilmiştir (239). Tek değişkenli analizlerde hipokalseminin ayrıca mortalite ve yoğun bakım ünitesine yatış ile ilişkili olduğu bulunmuştur, ancak bu, farklı terapötik yaklaşımları içeren diğer birçok engelleyici faktör nedeniyle muhtemelen çok değişkenli analizlerde sürdürülmemiştir (236). 138 hastayı içeren tek merkezli vaka serisinde YBÜ'ye kabul edilen hastalar ile YBÜ'ye kabul edilmeyen hastalar arasında laboratuvar bulgularında çok sayıda farklılık bulunmuştur. Bunlar daha yüksek beyaz kan hücresi ve nötrofil sayıları ve daha yüksek D-dimer, kreatin kinaz ve kreatin seviyeleri yoğun bakıma kabul edilen hastalarda bulunmuştur (47). Carvalho ve arkadaşlarının hiponatreminin kötü prognoza işaret eden bir faktör olabileceği sonucuna varmıştır. Yazarlar, COVID-19 ve hiponatremili hastaların hastaneye kabul, yoğun bakım ünitesine transfer, suni ventilasyon kullanımı ve ölüm oranlarının COVID-19 ve normo-natremi hastalarına kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (%34'e karşı %14) (240). Çin, Guangdong'daki üçüncü basamak bir hastaneye başvuran COVID-19'lu 12 hastadan oluşan sınırlı bir seride, Hong ve ark. hastaların %50'sinde hipokalsemi ve %50'sinde hiponatremi olduğunu bildirmişlerdir, bu da böbrek hasarının derecesi ile bağlantılıdır. Şiddetli hastalarda, COVID-19'daki erken böbrek hasarının sıklıkla hipokalsemi ve hiponatremiye neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca gastrointestinal sıvı kayıplarını takiben hacim azalmasına yanıt olarak artan antidiüretik hormon (ADH) salınımı ile bağlantılı olabilir (241). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, sonuçların çalışmamızdan elde edilen şiddetli Covid-19 hastalarında hiponatremi, hipokalsemi için ise şiddet ve yoğun bakım yatış risk bulgularının benzerlik gösterdiği görülmüştür.

701 COVID-19 hastasında yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, başlangıçta serum kreatinin seviyeleri yüksek olan hastalarda, hastaneye yatış sırasında akut böbrek hasarı ve ölüm insidansının normal başlangıç değerlerine sahip

hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu Bunun gerçekleştiği mekanizmanın, virüsün hematojen yayılımı ve böbrekte birikmesiyle renal hücre nekrozuna neden olduğu tahmin edilmektedir (228).Sistematik yapılan bir derlemede yüksek kreatinin düzeylerinin kötü sonuç olasılığını yaklaşık iki kat artırdığını bulmuştur (242). 57044 hastayı içeren 116 çalışmanın olduğu mortalite ve hastalığın şiddeti için prognostik faktörü araştırılan bir metaanalizde üre ve kreatinin yüksekliği anlamlı bulunmuştur (243). Çalışmamızda yer alan hastalarımızda ise üre yüksekliği mortalite ve yoğun bakım için risk faktörüken kreatinin yüksekliği risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Wuhan'daki başka bir hastaneden COVID-19'lu 187 hastayı içeren retrospektif bir çalışma şiddetli Covid-19 da, yüksek troponin-T düzeyleri olan hastalarda lökositoz ($P < .001$), artmış nötrofil ($P < .001$) ve azalmış lenfosit ($P < .001$) olduğunu göstermiştir ($P = .01$) (62). Covid-19 hastalığındaki şiddetli inflamasyona bağlı olarak gerçekleşen miyokaryal hasar dikkatli izlenmesi önerilmiş olup 273 hastanın incelendiği kritik hasta grubunda troponin ve CK-MB yüksek bulunmuştur (244)Yapılan bir çalışmada D-dimer, fibrinojen, PT, PTT, hastalığın ciddiyetinin ve prognozunda etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir (245). 28 günlük mortalitenin değerlendirildiği bir çalışmada D-dimer ve P T'nin mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (246).Wuhan'daki bir çalışma, daha yüksek serum ferritini ARDS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (HR = 3.53, %95 CI: 1.52-8.16, $P = .003$); hayatta kalma ile ilişki eğilimi anlamlılığa ulaşmamıştır (HR = 5.28, %95 CI: 0.72-38.48, $P = .10$) (225).Başka bir Wuhan'daki çalışmada da daha yüksek serum ferritin seviyeleri, tek değişkenli analizde daha yüksek ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir (71).Suudi arabistanda yapılan tek merkezli 28 günlük mortalite ilişkili COVID-19 hastalarında; ileri yaş, PE varlığı ve laktat ve d -dimer artışının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (191). Çin'de 41 hastayı içeren bir başka retrospektif çalışma, D-dimer ve protrombin zamanı (PT) düzeylerinin, YBÜ desteği gerektiren hastalarda başvuru sırasında daha yüksek olduğunu göstermiştir (220).Çalıştığımız vaka serisindeki bulgular literatür ile karşılaştırıldığında kardiyak marker,ferritin yüksekliğinin Covid-19 hastalığın şiddetini, mortalitesini ve yoğun bakıma yatışını etkilediği ile benzer bulunmuştur.Bir çok çalışmada ddimer yüksekliği mortalite ile ilişkiliyken bizim vaka serimizde anlamlı ilişki saptanmamıştır.Çalışmamızda ddimer yüksekliği yaş ve ek hastalığa

göre düzeltilmiş olup d-dimerin yaş ile pozitif korelasyonu olması nedeniyle anlamlı çıkmadığını düşünüyoruz.

Akut faz reaktanlarından sık değerlendirilen CRP değerlerinin yüksek olması hastalık şiddetini 6.89 kat arttırdığı tespit edilmiştir (OR=6.89, %95 GA=4.03-11.78,p<0.001). Acar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; hastalar hastane mortalitesine göre sağ kalanlar ve hayatta kalanlar olarak iki gruba ayrılıp karşılaştırıldığında hastane içi mortalite ile CRP oranı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir(247) Yapılan bir çalışmada yüksek C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve prokalsitonin (PCT) düzeylerinin, şiddetli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında şiddetli hastalarla ilişkili olduğunu bulmuştur (248). Çalışmamızda CRP ve PCT düzeylerinin yüksekliği literatürlerle benzer şekilde Covid-19 mortalitesi ve yoğun bakıma yatış riski açısından arttırdığı bulunmuştur. Ancak PCT ;hastalığın şiddeti ile anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, COVID-19 hastalığı ile risk faktörlerinin belirlendiği, demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçlarını ayrıntılı olarak ortaya koyan ülkemizdeki en geniş vaka serisine sahip çalışmamız hastalığın ülkemizdeki seyrini, mortalite, yoğun bakım ve şiddetine dair verilerini sistematik bir şekilde ortaya koymuştur.

COVID-19 hastalığının şiddeti diğer ülkelerin literatürlerine göre daha şiddetli geçirme risk faktörlerini belirleyen en önemli parametreler CRP, LDH WBC, RDW yüksekliği ve lenfopeni ile eozinopeni tespit edildi. PLT ve monosit düşüklüğü hastalığın şiddeti ile ilişkili saptanmadı. COVID-19 hastaların yoğun bakıma yatış risk faktörleri dünya literatürüne göre WBC, nötrofil yüksekliği ve lenfopeni risk faktörü iken PLT düşüklüğü ve d-dimer yüksekliği ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. COVID-19 hastalarının mortaliteyi en çok etkileyen parametreler CRP, prokalsitonin, troponin, ferritin, aPTT, RDW, monosit yüksekliğidir. Ancak WBC, d-dimer, kreatinin yüksekliği, monosit, albümin ve kalsiyum düşüklüğü mortalite ile ilişkili bulunmadı.

Sonuçlarımız halen şiddeti, prognozu ve mortalitesi bilinmez olan COVID-19 hastaların yönetimine yön vererek, potansiyel olarak prognoz ve ölüm oranlarında iyileşmeye sebep olacaktır. Ülkemiz verilerini yansıtan en kapsamlı çalışma olması nedeniyle literatüre katkısının önem taşıyacağını düşünüyoruz.

7.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardır. Birincisi, esas olarak ağırlık, vücut kitle indeksi, sigara içme öyküsü gibi diğer önemli değişkenlerin etkisini değerlendiremedik. İkincisi veriler birden fazla klinik araştırma merkezinden değil, tek bir klinik araştırma merkezinden elde edilmiştir. Bu nedenle, bulgularımızın çok merkezli çalışmayı içeren daha büyük çalışmalarla doğrulanmalıdır. Üçüncüsü bölgesel sağlık sistemi veri tabanından önceden var olan komorbiditeler ve kronik ilaçlar alındı; bu nedenle komorbiditelerin şiddeti ve hastanın tıbbi reçetelere uyumu değerlendirilememiştir.



KAYNAKLAR

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
2. Pene F, Merlat A, Vabret A, et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:929-32.
3. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020;10:766-88.
4. Ge XY, Hu B, Shi ZL. Bat coronaviruses. *Bats and Viruses: A new frontier of emerging infectious diseases* 2015:127-55.
5. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020;288:192-206.
6. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
8. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
9. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol* 2020;85:104502.
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
11. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1087-95.
12. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57:389-99.
13. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021;49:21-9.
14. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020;30:4381-9.
15. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87:281-6.
16. Kadam SB, Sukhrmani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol* 2021;61:180-202.
17. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-92.
18. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
19. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells* 2021;10.
20. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2020;883:173375.
21. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol* 2011;174:11-22.
22. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses* 2014;6:2991-3018.
23. Campoy PJS, Buenestado-Serrano S, Pérez-Lago L, et al. [First importations of SARS-CoV-2 P.1 and P.2 variants from Brazil to Spain and early community transmission]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2021.
24. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol* 2022;94:1641-9.
25. Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1109-17.
26. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

27. da Silva JC, Félix VB, Leão SABF, Trindade-Filho EM, Scorza FA. New Brazilian variant of the SARS-CoV-2 (P1/Gamma) of COVID-19 in Alagoas state. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2021;25.
28. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* 2021;93:1449-58.
29. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020;27.
30. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *Jama* 2020;323:1915-23.
31. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-82.
32. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* 2020;508:254-66.
33. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.
34. Shi Y, Wang G, Cai XP, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B* 2020;21:343-60.
35. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970-1.
36. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020;221:1757-61.
37. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5:562-9.
38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e8.
39. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:425-35.
40. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:756-9.
41. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci* 2020;16:1753-66.
42. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F, Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14:601-21.
43. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:407-12.
44. 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.
45. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21:855.
46. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020;180:1345-55.
47. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020;323:1061-9.
48. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372-4.
49. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-22.
50. 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.
51. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020;581:221-4.
52. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153:725-33.
53. Ottestad W, Seim M, Mæhlen JO. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020;140.

54. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1299-300.
55. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099-102.
56. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020;477:359-72.
57. Gembardt F, Sterner-Kock A, Imboden H, et al. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides* 2005;26:1270-7.
58. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res* 2016;118:1313-26.
59. Jiang F, Yang J, Zhang Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:413-26.
60. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol* 2020;5:751-3.
61. Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:537-42.
62. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-8.
63. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020;69:1141-3.
64. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut* 2020;69:1144-5.
65. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1636-7.
66. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
67. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 2020;20:493-506.
68. Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol* 2020;30:4407-16.
69. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025-31.
70. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620-9.
71. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
72. Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front Mol Biosci* 2020;7:157.
73. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762-8.
74. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:411-7.
75. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
76. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets* 2020;31:490-6.
77. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846-8.
78. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1469-72.
79. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95:E131-e4.
80. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj* 2020;368:m1091.
81. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1021-8.

82. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:2539-47.
83. Farasani A. Biochemical role of serum ferritin and d-dimer parameters in COVID 19 diagnosis. *Saudi J Biol Sci* 2021;28:7486-90.
84. 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;18:844-7.
85. Bozkurt FT, Tercan M, Patmano G, Bingol Tanrıverdi T, Demir HA, Yurekli UF. Can Ferritin Levels Predict the Severity of Illness in Patients With COVID-19? *Cureus* 2021;13:e12832.
86. Cao P, Wu Y, Wu S, et al. Elevated serum ferritin level effectively discriminates severity illness and liver injury of coronavirus disease 2019 pneumonia. *Biomarkers* 2021;26:207-12.
87. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;505:190-1.
88. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020;296:E72-e8.
89. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging* 2020;64:35-42.
90. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215:87-93.
91. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-34.
92. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020;295:200463.
93. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;296:E32-e40.
94. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020;296:E113-e4.
95. De Smet K, De Smet D, Ryckaert T, et al. Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms. *Radiology* 2021;298:E30-e7.
96. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Management of ground-glass opacities: should all pulmonary lesions with ground-glass opacity be surgically resected? *Transl Lung Cancer Res* 2013;2:354-63.
97. Khatami F, Saatchi M, Zadeh SST, et al. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci Rep* 2020;10:22402.
98. Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol* 2020;55:327-31.
99. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
100. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* 2020;30:3306-9.
101. Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol* 2020;55:257-61.
102. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17:701-9.
103. British Society of Thoracic Imaging. Thoracic Imaging in COVID-19 Infection. Guidance for the Reporting Radiologist. Version 2. UK: BSTI 2020 [15.09.2021]. Available from: https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf.
104. Allinovi M, Parise A, Giacalone M, et al. Lung Ultrasound May Support Diagnosis and Monitoring of COVID-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol* 2020;46:2908-17.
105. Chen Z, Xu W, Ma W, et al. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clin Chim Acta* 2021;519:172-82.
106. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama* 2020;323:1843-4.
107. Bal A, Destras G, Gaymard A, et al. Two-step strategy for the identification of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 and other variants with spike deletion H69-V70, France, August to December 2020. *Euro Surveill* 2021;26.
108. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1015-24.

109. Chen L, Liu W, Zhang Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:313-9.
110. Becerra-Flores M, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13525.
111. Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. *Immunol Cell Biol* 2021;99:21-33.
112. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71:2027-34.
113. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis* 2020;99:328-33.
114. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *Aaps j* 2021;23:14.
115. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:155-66.
116. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med* 2018;85:459-67.
117. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105938.
118. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:Cd013587.
119. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Ankara2021 [17.02.2022]. Available from: https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/covid-19%20%20eriskin%20hasta%20yonetimi%20ve%20tedavi%20rehberi%2C%2007_05_2021.pdf.
120. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020;209:107512.
121. Venkataraman S, Prasad B, Selvarajan R. RNA Dependent RNA Polymerases: Insights from Structure, Function and Evolution. *Viruses* 2018;10.
122. Shu B, Gong P. Structural basis of viral RNA-dependent RNA polymerase catalysis and translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E4005-14.
123. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020;6:1192-8.
124. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021;102:501-8.
125. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, et al. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2022.
126. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Future of antivirals in COVID-19: The case of favipiravir. *Int Immunopharmacol* 2022;103:108455.
127. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Ankara2022 [19.02.2022]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42578/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12022022pdf.pdf>.
128. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *Bmj* 2020;369:m1936.
129. Yan D, Liu XY, Zhu YN, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of lopinavir/ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J* 2020;56.
130. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99.
131. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Türk J Med Sci* 2021;51:3372-90.
132. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021.
133. Ahidjo BA, Loe MWC, Ng YL, Mok CK, Chu JJH. Current Perspective of Antiviral Strategies against COVID-19. *ACS Infect Dis* 2020;6:1624-34.
134. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78.
135. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9.

136. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci* 2020;6:672-83.
137. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2327-36.
138. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22:209-21.
139. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
140. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795-807.
141. Fischer WA, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. *medRxiv* 2021.
142. Painter WP, Holman W, Bush JA, et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65.
143. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405-7.
144. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun* 2020;114:102506.
145. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:1-9.
146. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020;27:1451-4.
147. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
148. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e437-e45.
149. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs* 2020;80:1267-92.
150. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med* 2021;16:281-308.
151. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, 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:e325-e31.
152. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:10970-5.
153. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e474-e84.
154. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damla M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:215-27.
155. Kotak S, Khatri M, Malik M, et al. Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. *Cureus* 2020;12:e10869.
156. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6.
157. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2007;357:1450-1.
158. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:447-56.
159. Ko JH, Seok H, Cho SY, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther* 2018;23:617-22.
160. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:365-7.
161. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20:398-400.
162. Kanj S, Al-Omari B. Convalescent Plasma Transfusion for the Treatment of COVID-19 in Adults: A Global Perspective. *Viruses* 2021;13.

163. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *Bmj* 2020;371:m3939.
164. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi Ankara2020 [14.03.2021]. Available from: <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/39179/0/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberipdf.pdf>.
165. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
166. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi Ankara2020 [cited 14.03.2021]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>.
167. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol* 2017;29:491-8.
168. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol* 2020;216:108459.
169. Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81:318-56.
170. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021;72:e533-e41.
171. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1622-9.
172. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost* 2020;18:2060-3.
173. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6.
174. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:727-32.
175. WHO. COVID-19 Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0. Geneva, Switzerland: 2020.
176. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *NPJ Vaccines* 2020;5:18.
177. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:181-92.
178. Badgett MR, Auer A, Carmichael LE, Parrish CR, Bull JJ. Evolutionary dynamics of viral attenuation. *J Virol* 2002;76:10524-9.
179. Silveira MM, Oliveira TL, Schuch RA, McBride AJA, Dellagostin OA, Hartwig DD. DNA vaccines against leptospirosis: A literature review. *Vaccine* 2017;35:5559-67.
180. Lee LYY, Izzard L, Hurt AC. A Review of DNA Vaccines Against Influenza. *Front Immunol* 2018;9:1568.
181. Smith TRF, Patel A, Ramos S, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun* 2020;11:2601.
182. Silveira MM, Moreira G, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci* 2021;267:118919.
183. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 2020;586:567-71.
184. Koirala A, Joo YJ, Khatami A, Chiu C, Britton PN. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr Respir Rev* 2020;35:43-9.
185. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586:589-93.
186. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020;396:887-97.
187. Pandey SC, Pande V, Sati D, Upreti S, Samant M. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sci* 2020;256:117956.
188. Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2320-32.

189. Yang S, Li Y, Dai L, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1107-19.
190. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41:145-51.
191. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health* 2021;11:98-104.
192. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6.
193. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, et al. Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome (SARS) in F344 rats infected with SARS coronavirus. *J Virol* 2007;81:1848-57.
194. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta* 2020;507:167-73.
195. Zhao Y, Nie HX, Hu K, et al. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: predictors for mortality. *Infect Dis Poverty* 2020;9:108.
196. Xu J, Yang X, Yang L, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care* 2020;24:394.
197. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama* 2020;323:2052-9.
198. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:110-8.
199. López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. *J Investig Med* 2021;69:962-9.
200. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021;76:428-55.
201. De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:507.
202. Gao C, Cai Y, Zhang K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J* 2020;41:2058-66.
203. Bravi F, Flacco ME, Carradori T, et al. Predictors of severe or lethal COVID-19, including Angiotensin Converting Enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers, in a sample of infected Italian citizens. *PLoS One* 2020;15:e0235248.
204. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020;180:1436-47.
205. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
206. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970-6.
207. Karram T, Abbasi A, Keidar S, et al. Effects of spironolactone and eprosartan on cardiac remodeling and angiotensin-converting enzyme isoforms in rats with experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1351-8.
208. Sánchez-Aguilar M, Ibarra-Lara L, Del Valle-Mondragón L, et al. Rosiglitazone, a Ligand to PPAR γ , Improves Blood Pressure and Vascular Function through Renin-Angiotensin System Regulation. *PPAR Res* 2019;2019:1371758.
209. Hu J, Zhang X, Zhang X, et al. COVID-19 is more severe in patients with hypertension; ACEI/ARB treatment does not influence clinical severity and outcome. *J Infect* 2020;81:979-97.
210. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *Jama* 2020;324:168-77.
211. Dakroub F, Fakhredine S, Yassine M, et al. A retrospective analysis of 902 hospitalized COVID-19 patients in Lebanon: clinical epidemiology and risk factors. *J Clin Virol Plus* 2021;1:100048.

212. Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology* 2021;67:255-66.
213. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* 2020;8:152.
214. Zhao K, Li R, Wu X, et al. Clinical features in 52 patients with COVID-19 who have increased leukocyte count: a retrospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:2279-87.
215. Wang C, Zhang H, Cao X, et al. Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19. *Ann Transl Med* 2020;8:1230.
216. Soni M, Gopalakrishnan R. Significance of RDW in predicting mortality in COVID-19-An analysis of 622 cases. *Int J Lab Hematol* 2021;43:O221-o3.
217. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75:1730-41.
218. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372-9.
219. Rizo-Téllez SA, Méndez-García LA, Flores-Rebollo C, et al. The Neutrophil-to-Monocyte Ratio and Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio at Admission Predict In-Hospital Mortality in Mexican Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection (Covid-19). *Microorganisms* 2020;8.
220. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
221. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed* 2020;91:e2020008.
222. 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.
223. Wang D, Yin Y, Hu C, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care* 2020;24:188.
224. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106950.
225. Wu C, Chen X, Cai Y, 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;180:934-43.
226. Kumar MP, Mishra S, Jha DK, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14:711-22.
227. 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;40:2095-103.
228. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:181-93.
229. Guan GW, Gao L, Wang JW, et al. [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2020;28:100-6.
230. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8:18-24.
231. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *Jama* 2020;323:1612-4.
232. Wagner J, Garcia-Rodriguez V, Yu A, et al. Elevated transaminases and hypoalbuminemia in Covid-19 are prognostic factors for disease severity. *Sci Rep* 2021;11:10308.
233. Huang J, Cheng A, Kumar R, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol* 2020;92:2152-8.
234. Viana-Llamas MC, Arroyo-Espliguero R, Silva-Obregón JA, et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med Clin (Barc)* 2021;156:428-36.
235. Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-Soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:E882-e5.
236. Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine* 2020;68:475-8.
237. Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:315.

238. Liu J, Han P, Wu J, Gong J, Tian D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health* 2020;13:1224-8.
239. Crespi B, Alcock J. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19. *Evol Med Public Health* 2021;9:149-56.
240. De Carvalho H, Letellier T, Karakachoff M, et al. Hyponatremia is associated with poor outcome in COVID-19. *Res Square*. 2020.
241. De Carvalho H, Richard MC, Chouihed T, et al. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case-control study. *Intern Emerg Med* 2021;16:1945-50.
242. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2021;26:107-8.
243. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2020;15:e0241955.
244. Han H, Xie L, Liu R, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:819-23.
245. Elieh Ali Komi D, Rahimi Y, Asghari R, et al. Investigation of the Molecular Mechanism of Coagulopathy in Severe and Critical Patients With COVID-19. *Front Immunol* 2021;12:762782.
246. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
247. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14256.
248. Zhang JJ, Cao YY, Dong X, et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2. *Allergy* 2020;75:1809-12.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: HCoV'ler dünyanın farklı yerlerinde periyodik olarak ortaya çıkmış ve 21. yüzyılın başından beri insanlarda ölümcül pnömoninin başlıca salgınlarıyla bağlantılı olmuştur. Ülkemizde de ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hastalığa koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adını vermiş ve ardından yaygın enfeksiyon ve yüksek bulaşma oranı nedeniyle pandemi olarak ilan etmiştir. COVID-19 pandemisi, ülkemizde de halen etkisini sürdürmektedir. Hastalığın kesin tedavisi henüz bilinmediği için, başvuru anında hangi hastanın hastalıktan daha ciddi etkileneceği ve prognozu ve mortaliteyi etkileyen faktörler COVID-19 hakkında en çok merak edilen konulardır. Ülkemiz verilerini yansıtan sınırlı sayıda vaka içeren seriler bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda ülkemiz verilerine katkı sağlamasını düşündüğümüz geniş bir vaka serimizle COVID-19 olgularının demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin değerlendirilerek hastalığın şiddetini, yoğun bakıma yatışını ve mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin saptanmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız 2019 – 2021 tarihleri arasında, tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. 18 yaşından büyük, pandemi servisi veya yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almış, uygun kliniğe ek olarak PCR pozitifliği doğrulanmış 1075 COVID-19 hastası çalışmaya alındı. Hasta verilerine (demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme) dosyalar ve hastane kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak ulaşıldı. Hastanede yatış süreleri, yoğun bakım ihtiyacı ve sağ kalım verileri kaydedildi. Hastalar, hastalığın şiddetine (şiddetli, şiddetli değil) ve mortaliteye (ölenler, hayatta kalanlar) göre gruplara ayrıldı. Hastalığın şiddetine, yoğun bakıma yatışına ve mortaliteye etki eden risk faktörler çoklu lojistik regresyon analizi ile hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmaya Mart 2019- Ağustos 2021 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tedavi görmüş, 17 – 99 yaş aralığında (57.78 ± 15.68), 575 erkek (%53.5) ve 500 kadın (%46.5) olmak üzere toplamda 1075 hasta dahil edildi. Hastaların %42'sinin ($n=451$) herhangi bir hastalığı yokken, %58'inde ($n=624$) tanı konmuş bir hastalık vardı. Kliniğe ilk başvuru anındaki en sık izlenen 2 semptom nefes darlığı (%49.8) ve öksürüktü (%49.4). Komorbideteler içinde en sık görülen 304 hastada (%28.3) HT idi. Şiddetli hastalık grubunda yüksek WBC, RDW, nötrofil monosit; düşük lenfosit ve eozinofil saptandı. Ayrıca albumin ve

total proteinde düşüktü. Hiponatremi ve hipokalsemi tespit edildi. Yoğun bakımda yatış riski bulunan hastalık grubunda WBC, nötrofil, monosit yüksekken; lenfosit, albümin ve total protein, kalsiyum düşük tespit edilmiştir. Akut faz reaktanlarından CRP, prokalsitonin yüksekliği yoğun bakıma yatış için risk faktörü olarak bulundu. Mortaliteyi etkileyen risk faktörleri olarak PLT ve lenfosit düşüklüğü, RDW ve nötrofil yüksekliği bulundu. AST, LDH, INR, aPTT, CRP, prokalsitonin yüksek olanlarda hastalığın daha mortal seyrettiği görüldü.

TARTIŞMA: İncelenen makalelerde en sık ateş semptomu saptanmışken çalışmamızda nefes darlığı (%49.8) ve öksürüktü (%49.4). Literatürlerden farklı olarak monosit sayısının yüksek olması %61 hastalığı şiddetli geçirme riskini artırırken 2.58 katta ybüne yatış riskini yükseltmiştir. Çalışmamızda PLT düşüklüğü hastalığın şiddeti ve ybüne yatış riski ile anlamlı çıkmamıştır. AST yüksekliği şiddetli hastalık grubunda, mortal ve yoğun bakıma yatan hasta grubunda anlamlı farklılık göstermişken ($p < 0.001$) diğer makalelerden farklı olarak ALT yüksekliği için hiçbir grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, sonuçların çalışmamızdan elde edilen şiddetli Covid-19 hastalarında hiponatremi, hipokalsemi için şiddet ve yoğun bakım yatış risk bulgularının benzerlik gösterdiği görülmüştür. Çalıştığımız vaka serisindeki bulgular literatür ile karşılaştırıldığında kardiyak marker, ferritin yüksekliğinin Covid-19 hastalığın şiddetini, mortalitesini ve yoğun bakıma yatışını etkilediği ile benzer bulunmuştur. Bir çok çalışmada d-dimer yüksekliği mortalite ile ilişkiliyken bizim vaka serimizde anlamlı ilişki saptanmamıştır. CRP ve PCT düzeylerinin yüksekliği literatürlerle benzer şekilde Covid-19 mortalitesi ve yoğun bakıma yatış riski açısından arttırdığı bulunmuştur. Ancak PCT; hastalığın şiddeti ile anlamlı bulunmamıştır.

SONUÇ: Sonuç olarak, COVID-19 hastalığı ile risk faktörlerinin belirlendiği, demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçlarını ayrıntılı olarak ortaya koyan ülkemizdeki en geniş vaka serisine sahip çalışmamız hastalığın ülkemizdeki seyrini, mortalite, yoğun bakım ve şiddetine dair verilerini sistematik bir şekilde ortaya koymuştur.

COVID-19 hastalığının şiddeti diğer ülkelerin literatürlerine göre daha şiddetli geçirme risk faktörlerini belirleyen en önemli parametreler CRP, LDH, WBC, RDW yüksekliği ve lenfopeni ile eozinopeni tespit edildi. PLT ve monosit düşüklüğü hastalığın şiddeti ile ilişkili saptanmadı. COVID-19 hastaların yoğun bakıma yatış risk faktörleri dünya literatürüne göre WBC, nötrofil yüksekliği ve lenfopeni risk faktörü

iken PLT düşüklüğü ve d-dimer yüksekliğı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.COVID-19 hastalarının mortaliteyi en çok etkileyen parametreler CRP,prokalsitonin,troponin,ferritin,aPTT,RDW,monosit yüksekliğıdir.Ancak WBC,d-dimer ,kreatinin yüksekliğı;monosit,albümin ve kalsiyum düşüklüğü mortalite ile ilişkili bulunmadı.

Anahtar kelimeler: COVID-19,hastalığın şiddeti, mortalite, yoğun bakım



ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: HCoVs have emerged periodically in different parts of the world and have been associated with major outbreaks of fatal pneumonia in humans since the beginning of the 21st century. On March 11, 2020, when the first case was seen in our country, the World Health Organization (WHO) named the disease coronavirus disease 2019 (COVID-19) and then declared it as a pandemic due to widespread infection and high transmission rate. continues. Since the exact treatment of the disease is not yet known, which patient will be more severely affected by the disease at the time of admission and the factors affecting prognosis and mortality are the most frequently asked questions about COVID-19. There are series with a limited number of cases reflecting the data of our country. Therefore, in our study, we aimed to determine the risk factors affecting the severity of the disease, hospitalization in intensive care and mortality by evaluating the demographic, clinical, laboratory and radiological data of COVID-19 cases with a large case series that we think will contribute to the data of our country.

MATERIALS AND METHODS: Our study is a single-center, retrospective study between March 2019 and August 2021. 1075 COVID-19 patients older than 18 years of age, who were hospitalized in the pandemic service or intensive care unit, and whose PCR positivity was confirmed in addition to the appropriate clinic were included in the study. Patient data (demographic, clinical, laboratory and imaging) were accessed retrospectively through the files and the hospital registry system. Length of hospital stay, need for intensive care and survival data were recorded. The patients were divided into groups according to the severity of the disease (severe, not severe) and mortality (deaths, survivors). Risk factors affecting the severity of the disease, admission to intensive care unit and mortality were calculated by multiple logistic regression analysis.

RESULTS: A total of 1075 patients, aged between 17 and 99 (57.78 ± 15.68), 575 men (53.5%) and 500 women (46.5%), who were treated at Selçuk University Medical Faculty Hospital between March 2019 and August 2021, were included in the study. While 42% (n=451) of the patients had no disease, 58% (n=624) had a diagnosed disease. The 2 most common symptoms at the time of first admission to the clinic were shortness of breath (49.8%) and cough(% 49.4). The most common comorbidity was HT in 304 patients (28.3%). In the severe disease group, high WBC, RDW, neutrophil

monocytes, low lymphocytes and eosinophils were detected. Also, albumin and total protein were low. Hyponatremia and hypocalcemia were detected. Calcium was found to be low. High levels of CRP and procalcitonin, which are among the acute phase reactants, were found to be risk factors for admission to the intensive care unit. Low PLT and lymphocytes, high RDW and neutrophil levels were found as risk factors affecting mortality.

DISCUSSION: While the most common symptoms of fever were found in the articles reviewed, in our study it was shortness of breath (49.8%) and cough (49.4%). Contrary to the literature, the high number of monocytes increased the risk of severe disease by 61%, while it increased the risk of hospitalization by 2.58 times. In our study, low PLT was not found to be significant with the severity of the disease and the risk of hospitalization. While AST elevation showed a significant difference in the severe disease group, in the mortal and in the intensive care group ($p < 0.001$), there was no significant difference in ALT elevation in any of the other articles. When the findings in the case series we studied were compared with the literature, it was found that the high level of cardiac marker and ferritin affected the severity, mortality and intensive care unit admission of Covid-19 disease. While d-dimer elevation was associated with mortality in many studies, no significant correlation was found in our case series. The elevation of CRP and PCT levels was similar to the literature. It was found to increase the risk of Covid-19 mortality and intensive care admission. However, PCT was not found to be significant with the severity of the disease.

CONCLUSION: Our study, which has the largest case series in our country, in which the risk factors are determined and the demographic, clinical, radiological and laboratory results in detail, has systematically presented the data on the course of the disease in our country, mortality, intensive care and severity. The severity of the COVID-19 disease is more severe than in the literature of other countries, the most important parameters determining the risk factors for transmission were high CRP, LDH WBC, RDW, and lymphopenia and eosinopenia. Low PLT and monocyte levels were not found to be associated with the severity of the disease. The parameters that most affect mortality in COVID-19 patients are high CRP, procalcitonin, troponin, ferritin, aPTT, RDW, and monocyte. However, high WBC, d-dimer, creatinine; low monocyte, albumin and calcium were not associated with mortality.

Keywords: COVID-19, severity of disease, mortality, intensive care