



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MELD, PESİ ve DIC SKORLARININ COVID-19 PNÖMONİSİ
HASTALARINDA PULMONER TROMBOEMBOLİ ve MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ

Dr. Gülçehre OĞUZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GöğüS HASTALIKLARI VE GöğüS CERRAHİSİ EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ
4. GöğüS HASTALIKLARI KLİNİğİ

MELD, PESİ ve DIC SKORLARININ COVID-19 PNÖMONİSİ
HASTALARINDA PULMONER TROMBOEMBOLİ ve MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ

Dr. Glehre OğUZTüRK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2022

Etik Kurul Onay Tarihi:25.03.2021/ Karar No: 2021-106

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi sürecimde bana her anlamda yol gösteren ve tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a,

Tez yazım süresince istatistik alanındaki bilgisiyle bana yardımcı olan ve beraber çalıştığımız süre boyunca bana çok şey öğreten Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a,

Bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, her daim desteğini yanımda hissettiğim, harika bir eğitmen ve eğlenceli bir sohbet arkadaşı olan Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a,

Engin bilgisiyle bize her daim yol gösteren ve bizi bilimsel anlamda hep cesaretlendiren; tanışmış olmaktan onur duyduğum değerli hocamız ve dekanımız Prof. Dr. Erdoğan etinkaya'ya,

Asistanlık sürecinde farklı kliniklerde beraber çalıştığım ve kendilerinden her anlamda çok şey öğrendiğim uzmanlara, asistanlara ve diğer tüm ekip arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni destekleyen ve bugünlere gelmeme vesile olan sevgili aileme,

Teşekkür ederim.

Dr. Gülehre Oğuztürk

İstanbul, Kasım 2022

KISALTMALAR

ACE: Angiotensin dönüştürücü enzim

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

CoV: Koronavirüs

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 19

CRP: C-reaktif protein

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

fL: Femtolitre

H1N1: İnfluenza tip A virüsü

HCoV: İnsan koronavirüsü

HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

ISTH: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH: Laktat dehidrojenaz

MELD: Son evre karaciğer hastalığı modeli

MELD-XI: INR hariç son evre karaciğer hastalığı modeli

MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu

MPV: Ortalama platelet hacmi

Ng: Nanogram

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri

RT-PCR: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

PDW: Platelet dağılım genişliği

PESI: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

PSI: Pnömoni Şiddet İndeksi

RBD: Reseptör bağlanma alanı

RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği

RNA: Ribonükleik asit

ROC: Alıcı işlem karakteristiği

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Respiratuar Sendromu Koronavirüs-2

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

TKP: Toplum kökenli pnömoni

TLR: Toll benzeri reseptör

TNF: Tümör nekroz faktör

VKİ: Vücut kitle indeksi

VTE: Venöz tromboemboli

vWF: von Willebrand Faktör

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Koronavirüsün yapısı.....	3
Şekil 2. SARS-CoV-2'nin bulaş mekanizması.....	5
Şekil 3. COVID-19 pnömonisinde radyolojik görünüm.....	9
Şekil 4. COVID-19'da hiperkoagülabilite.....	14
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların seçim süreci.....	19
Şekil 6. Tüm olgularda mortalite için hesaplanmış PESI, PSI, DIC ve MELD skorlarının eşik değerleri.....	22
Şekil 7. Tüm olgularda PESI, PSI, DIC ve MELD skorlarının mortaliteyi tahmin güçlerinin karşılaştırılması.....	23
Şekil 8. BT anjiyografi çekilen grupta mortalite için hesaplanmış PESI, PSI, DIC ve MELD skorlarının optimal eşik değerleri.....	24
Şekil 9. BT anjiyografi çekilen grupta PESI, PSI, DIC ve MELD skorlarının mortaliteyi tahmin güçlerinin karşılaştırılması	25
Şekil 10. BT anjiyografi çekilen grupta emboli için hesaplanmış PESI, PSI, DIC ve MELD skorlarının optimal eşik değerleri.....	26
Şekil 11. BT anjiyografi çekilen grupta PESI, PSI, DIC ve MELD skorları ve radyolojik skorun emboliyi tahmin güçlerinin karşılaştırılması.....	27
Şekil 12. BT anjiyografi çekilmeyen grupta mortalite için hesaplanmış PESI, DIC, MELD, PSI skorlarının optimal eşik değerleri.....	28
Şekil 13. BT anjiyografi çekilmeyen grupta PESI, MELD, DIC ve PSI skorlarının mortaliteyi tahmin güçlerinin karşılaştırılması.....	29
Şekil 14. Tüm hastalarda COVID-19 pnömonisi hastalarında ölen ve yaşayan hastalar arasındaki skorlama farkları.....	30
Şekil 15. BT anjiyografi çekilen grupta COVID-19 pnömonisi hastalarında ölen ve yaşayan hastalar arasındaki univariate ve multivariate analiz.....	32

Şekil 16. BT anjiyografi çekilen grupta emboli saptanan ve saptanmayan hastalar arasındaki tek değişkenli ve çok değişkenli analiz.....**35**

Şekil 17. BT anjiyografi çekilmemiş grupta ölen ve yaşayan hastalar arasındaki tek değişkenli ve çok değişkenli analiz.....**36**



TABLÖLAR

Tablo 1. COVID-19 toraks bilgisayarlı tomografi bulguları ve raporlama önerileri.....	10
Tablo 2. Pnömoni Şiddet İndeksi (PSI) hesaplama kriterleri.....	15
Tablo 3. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) değişkenleri.....	16
Tablo 4. Demografik ve radyolojik veriler.....	20
Tablo 5. Laboratuvar Bulguları ve Skorlar.....	21
Tablo 6. Tüm olgularda ölen ve yaşayan hastalar arasında tek değişkenli ve çok değişkenli analiz.....	31
Tablo 7. BT anjiyografi çekilen grupta ölen ve yaşayan hastalar arasındaki tek değişkenli ve çok değişkenli analiz.....	33
Tablo 8. BT anjiyografi çekilen grupta pulmoner emboli saptanan ve saptanmayan hastalar arasındaki tek değişkenli ve çok değişkenli analiz.....	34
Tablo 9. BT anjiyografi çekilmeyen grupta ölen ve yaşayan hastalar arasındaki tek değişkenli ve çok değişkenli analiz.....	37

ÖZET

Amaç: COVID-19 pnömonisinde tromboza artmış bir eğilimin olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Tromboza olan bu eğilim, COVID-19 pnömonisi hastalarında mortaliteyi artırıcı etki göstermektedir. Çalışmamızın amacı; Pnömoni Şiddet İndeksi (PSI), Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI), Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC), Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) gibi tromboz ve hastalık şiddeti ile ilişkili skorların COVID-19 pnömonisinde emboli ve emboliye bağlı mortaliteyi ön görmedeki etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, hastanemizde COVID-19 pnömonisi tanısıyla yatmış olan hastalar ardışık taranmış ve kriterleri (18-80 yaş aralığındakiler, toraks tomografisinde tutulumu olanlar, malignite tanısı olmayanlar) sağlayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hastaneye yatışlarının ilk 24 saatinde demografik verileri, komorbid hastalıkları, yatış tarihleri ve günleri, yoğun bakıma gidiş süreleri, BT radyolojik tutulum yüzdesi, pulmoner BT Anjiyografi çekilip çekilmedikleri, emboli varlığı, biyokimyasal ve hematolojik tetkikler [c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), D-dimer, fibrinojen, ferritin, troponin-T, hemogram, laktat dehidrojenaz (LDH)], aldıkları tedaviler hastaların emboli ve mortalite durumunu araştırmak için kayıt edilmiş; PSI, PESI, DIC ve MELD skorları gene yatışın ilk 24 saatinde hesaplanmıştır. Sonrasında bu skorların emboli saptamada ve hastane mortalitesini öngörmedeki etkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması $53,48 \pm 13,41$ yıl olan toplam 400 hasta (227 erkek, 173 kadın) dahil edildi. Ortalama yatış süresi 9 (7-12) gün idi. Hastaların servise yatışlarının ilk 24 saatinde PSI, DIC, PESI ve MELD skorları hesaplanmış olup ortalamaları ise sırasıyla 67 (49-88); 3 (1-3); $65 \pm 18,80$; 7 (6-9) şeklindeydi. 24 hastada pulmoner emboli (%15), 37 hastada (%9,25) mortalite saptandı. Yapılan ROC analizinde mortalite için optimal eşik değerler; PESI için 63; DIC için 2; MELD için 11 ve PSI için 76 olarak hesaplanmıştır. AUC değerleri sırasıyla 0.802; 0.608; 0.677; 0.747'dir. Pulmoner emboli saptanması için yapılmış ROC analizindeki eşik değerleri PESI için 78, DIC için 4, MELD için 7, PSI için 82 ve radyolojik skor için 5 olarak hesaplanmıştır. AUC alanları sırasıyla 0.587, 0.74, 0.54, 0.565 ve 0.661'dir.

Ölen ve yaşayan gruplar arasındaki tek değişkenli analizde PSI ($p < 0.001$), DIC ($p = 0.089$), PESI ($p < 0.001$) ve MELD ($p < 0.001$) skorları anlamlı bulunmuş olup çok değişkenli analizde PESI ve MELD ($p = 0.01$) anlamlı hesaplanmıştır. Emboli saptanan ve saptanmayan hasta grupları

arasındaki tek değişkenli analizde ise DIC skoru anlamlı bulunmuş olup ($p=0.005$) çok değişkenli analizde de anlamlı ($p=0.034$) bulunmuştur.

Sonuç: COVID-19 pnömonisi hastalarında PESI skorlaması mortaliteyi tahmin etmede, DIC skorlaması ise pulmoner emboli tahmininde anlamlı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: COVID-19, emboli, mortalite, PESI, DIC



ABSTRACT

Aim: Multiple studies have shown that COVID-19 pneumonia has a higher tendency to thrombosis. Patients with COVID-19 pneumonia have a higher mortality rate due to this tendency to thrombose. The aim of this study is to see how thrombosis and disease severity scores, such as the Pneumonia Severity Index (PSI), Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), and End-Stage Liver Disease Model (MELD), predict embolism and embolism-related mortality.

Method: In this retrospectively planned study; the COVID-19 pneumonia patients who were admitted to our hospital were screened consecutively, and those who met the criteria (being between the ages of 18 and 80, having thoracic tomography involvement, and not having been given a cancer diagnosis) were included in the study. Demographic data, comorbid diseases, hospitalization dates and days, duration of admission to the intensive care unit, percentage of CT radiological involvement, whether pulmonary CT Angiography was performed, presence of embolism, biochemical and hematological examinations [c-reactive protein (CRP), procalcitonin] in the first 24 hours of hospitalization of the patients (PCT), D-dimer, fibrinogen, ferritin, troponin-T, hemogram, lactate dehydrogenase (LDH)], the treatments they received were registered to investigate the embolism and mortality status of my patients; PSI, PESI, DIC and MELD scores were also calculated within the first 24 hours of hospitalization. The efficacy of these scores in diagnosing embolism and predicting hospital mortality was subsequently examined.

Results: A total of 400 patients (227 males, 173 females) with a mean age of 53.48±13.41 years were included in the study. The mean hospitalization day was 9 (7-12) days. Average scores of PSI, DIC, PESI and MELD calculated in the first 24 hours of hospitalization, were 67 (49-88), 3 (1-3); 65±18.80; 7 (6-9) respectively. Embolism was detected in 24 (15%) patients and 37 patients were mortal (9.25%). Optimal threshold values for mortality in the were like ROC analysis; 63 for PESI; 2 for DIC; 11 for MELD and 76 for PSI. AUC values were 0.802, 0.608; 0.677; 0.747 respectively. The threshold values in the ROC analysis for the detection of pulmonary embolism were calculated as 78 for PESI, 4 for DIC, 7 for MELD, 82 for PSI, and 5 for radiological score. The AUC areas for those are 0.587, 0.74, 0.54, 0.565 and 0.661, respectively.

PSI ($p < 0.001$), DIC ($p = 0.089$), PESI ($p < 0.001$) and MELD ($p < 0.001$) scores were found to be significant in univariate analysis between deceased and surviving groups, whereas PESI and MELD ($p = 0.01$) were found significant in multivariate analysis. DIC score was found to be significant in univariate analysis between patient groups with and without embolism ($p = 0.005$), and it was also significant in multivariate analysis ($p = 0.034$).

Conclusion: PESI scoring was found to be significant in predicting mortality whereas DIC scoring is significant in predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID-19, embolism, mortality, PESI, DIC



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM	17
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA	38
SONUÇ	42
KAYNAKLAR.....	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde kaynağı belirlenemeyen pnömoni vakaları şeklinde ortaya çıkmıştır. 7 Ocak 2020'de ise etken daha önce insanlarda görülmemiş olan yeni tip bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır (2019-nCoV). Sonrasında ise hastalığa COVID-19 adı verilmiş ve virüs de Şiddetli Akut Respiratuar Sendromu koronavirüse (SARS CoV) olan benzerliğinden ötürü SARS CoV-2 olarak adlandırılmıştır (1). COVID-19 vakalarının hızla tüm dünyaya yayılmaya başlamasından sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiş, ülkemizde ise aynı tarihte ilk COVID-19 vakası görülmüştür (1). 1 Ekim 2020 tarihi itibarıyla dünya genelinde ortalama 40 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası ve %2,94 mortalite oranları belirtilmiştir. Eylül 2021 itibarıyla ise 4.539.723 ölüm dahil olmak üzere toplam 218.946.836 COVID-19 vakası rapor edilmiştir (2,3).

COVID-19 esas olarak solunum sistemini etkilemekte ve klinik tablo asemptomatikten vakaların %5-10'unda yoğun bakım takibi gerektiren ciddi solunum yetmezliği ve ölüme kadar giden geniş bir yelpaze şeklinde seyredebilir. Hastaneye yatış sürecinde progrese olan olguların yüksek mortalite ile seyrettiği bilinmektedir (4). Bu hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden de biri de venöz tromboembolidir.

Ağır seyreden COVID-19 pnömonisi hastalarında olan artmış bir venöz ve pulmoner tromboemboli riski söz konusudur (5). Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi edilen kritik durumdaki COVID-19 hastalarında venöz tromboemboli (VTE) insidansının diğer hastalara kıyasla en az iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda mortalite oranı %40 bulunmuştur ve $\geq 1,5$ $\mu\text{g/mL}$ (referans aralığı $< 0,5$ $\mu\text{g/mL}$) bir D-dimer eşik değeri için VTE; yüksek duyarlılık ve spesifite ile öngörülmüştür (6,7).

COVID-19 pnömonisi hastalarına etkili ve zamanında bir müdahale için farklı skorlama sistemleri gündeme gelmiştir (8). Bu skorlardan biri olan MELD (The Model for End-Stage Liver) skoru, karaciğer transplantasyonu adayları hastalar arasında öncelik sıralaması yapmak için tanıtılmış ve son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda sağkalım için iyi bir prediktördür. Çeşitli çalışmalar, bu skorun karaciğer hastalığı dışındaki hastalıklarda da mortalite ile bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (9). COVID-19 pnömonisi hastalarında MELD skoruyla ilgili yapılmış pek çok çalışma olmasa da yeni yapılmış bir araştırmada MELD ≥ 18.5 olan hastalarda yoğun bakım ünitesine gitme ve hastane içi mortalite oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10).

Pulmoner tromboemboli (PTE) hastalarında uzun yıllardır tanı anında kullanılan ve olası mortalite riski açısından skorlama verileri sağlayan Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI); emboliye bağlı mortaliteyi tahmin etmede iyi bir prediktördür. Fakat COVID-19 pnömonisi hastalarında PESI skorunun mortalite ve tromboemboliyi öngörme etkinliğiyle ilgili fazla çalışma yapılmamıştır. Yeni yapılmış bir çalışmada ise PESI skorlamasının COVID-19 pnömonisi hastalarında mortalite ve hastalık seyrini tahmin etmede yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer göstermiştir (2).

Diğer bir skorlama; Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) skorlaması, DIC'yi hızlandırdığı bilinen kritik bir hastalığı olan hastalara uygulanmak üzere tasarlanmıştır ve bir dizi laboratuvar parametresine dayalı olarak hastaları "olası belirgin DIC" ve "belirgin olmayan DIC" olarak sınıflandırır (11). Hematologlar tarafından yayınlanan veriler, anormal pıhtılaşma parametrelerinin COVID-19 pnömonisinde prognozun yararlı bir öngörücüsü olabileceğini göstermektedir (12). Bu çalışmanın sonuçları Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) DIC skorunun gösterdiği gibi, ölenlerin %71'inin belirgin dissemine intravasküler pıhtılaşmaya (DIC) sahip olduğunu göstermiştir.

Doğru bir skorlama sistemi, COVID-19 hastalarının karşı karşıya kaldığı mortalite ve emboli gibi risklerin erken tespiti hususunda yardımcı bir rol oynayarak hasta yönetimi sürecini kolaylaştırabilir. Amacımız; COVID-19 pnömonisi hastalarında MELD, PESI ve DIC skorlarının tromboemboliyi saptama ve mortaliteyi öngörmedeki yerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

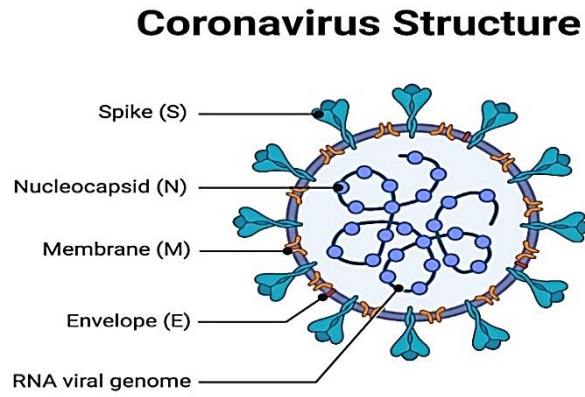
2.1. COVID-19'un Ortaya Çıkışı

COVID-19, ilk olarak Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde Aralık 2019 sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır. Salgın ilk olarak Wuhan'daki deniz ürünleri ve hayvan pazarında bulunanlarda tespit edilmiştir. Daha sonra insandan insana bulaşarak Hubei eyaletindeki diğer şehirlere ve Çin Halk Cumhuriyeti'nin diğer eyaletlerine ve diğer ülkelere de yayılmıştır (1). Hastalığın kaynağı hakkında çeşitli görüşler öne sürülmüşse de bugüne kadar SARS-CoV-2 için herhangi bir yarası rezervuarı veya ara hayvan konakçısı tanımlanmamıştır. Bunun nedeni muhtemelen doğru hayvan türlerinin ve/veya popülasyonlarının henüz örneklenmemiş olması ve/veya herhangi bir öncül virüsün düşük prevalansa sahip olabilmesidir (13).

2.2. Koronavirüslerin Genel Özellikleri

2.2.1. Etiyoloji

Koronavirüsler, pozitif tek sarmallı, zarflı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Zarf üzerindeki spike glikoproteinlerin varlığı nedeniyle elektron mikroskobu altında taç benzeri (Corona= Latince taç) bir görünüme sahip olduklarından bu isimle anılmışlardır (Şekil 1). Koronavirüs ailesinin (Nidovirales takımı) Orthocoronavirinae alt ailesi, dört Koronavirüs (CoV) cinsine ayrılır: Alfa, beta, gama ve delta koronavirüs. SARS-CoV-2, daha önce SARS-CoV ve MERS ile ilişkilendirilen SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ile aynı alt türe ait yeni bir betaCoV'dir (15). Diğer RNA virüsleri gibi, SARS-CoV-2 de yeni insan konaklarına adapte olurken, zaman içinde mutasyonların gelişmesiyle genetik evrime eğilimlidir ve atalarının suşlarından farklı özelliklere sahip olabilecek mutant varyantlara neden olur. DSÖ'nün 11 Aralık 2021 itibarıyla son epidemiyolojik güncellemesine göre, pandeminin başlangıcından bu yana beş SARS-CoV-2 “endişe verici varyant” tespit edilmiştir: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Omicron (B.1.1.529). (15).



Şekil 1. Koronavirüsün yapısı (16)

Koronavirüs ailesinin üyeleri, deve, sığır, kedi ve yarasalar dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde solunum, bağırsak, karaciğer ve nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Bugüne kadar, insanları enfekte edebilen yedi insan CoV'si (HCoV) tanımlanmıştır. Dünya popülasyonunun %2'sinin sağlıklı bir CoV taşıyıcısı olduğunu ve bu virüslerin akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5 ila %10'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (17). Bugüne kadar yedi tip insan CoV'si (HCoV) bilinmektedir. Bunların arasında HCoV-229E ve

HCoV-NL63, alfa-CoV'lerdir. HCoV-229E diğer alfa koronavirüsler gibi, insan aminopeptidazını (APN), HCoV-NL63 ise SARS-CoV2 gibi ACE-2'yi reseptör olarak kullanır. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63 genellikle soğuk algınlığı ve/veya ishal gibi hafif semptomlara neden olurken; SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 daha yüksek patojenite içermekte ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar gidebilecek ciddi solunum sistemi enfeksiyonlarına sebep olabilir (18,19, 20).

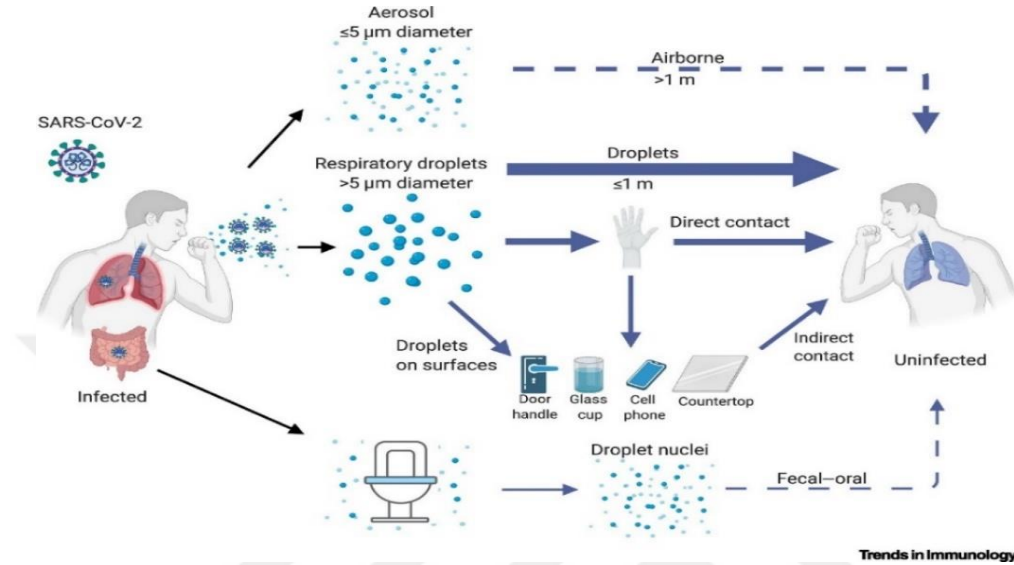
2.2.2. Epidemiyoloji

COVID-19, DSÖ tarafından küresel bir pandemi olarak ilan edildiğinden beri Mart 2022 itibarıyla dünya çapında 472 milyondan fazla vaka ve 6 milyondan fazla ölüme sebep olarak 223 ülkeye yayılmıştır COVID-19 ile ilişkili ölüm sayısı ABD'de en fazla iken, onu Brezilya ve Hindistan izledi. COVID-19 nedenli ölümler (yaklaşık 375.000 ölüm ile) kalp hastalığı ve kanserden sonra 2020'de ABD'de üçüncü önde gelen ölüm nedeniydi (14). Her yaştan birey COVID-19 enfeksiyonuna ve ciddi hastalığa yakalanma riski altındadır. Bununla birlikte, 50 yaş ve üstü hastalar ve altta yatan tıbbi komorbiditeleri (obezite, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kronik akciğer hastalığı, sigara, kanser, katı organ veya hematopoetik kök hücre nakli hastaları) olan hastalarda şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geliştirme riski daha yüksektir (1, 5). COVID-19'daki cinsiyete dayalı farklılıklara ilişkin veriler, erkek hastaların kadın hastalara kıyasla COVID-19 nedeniyle ciddi hastalık geliştirme ve mortalitede artış riski altında olduğunu göstermektedir (14).

2.2.2. Bulaş Yolu ve Viral Yük

İnsan CoV'leri öncelikle damlacık yoluyla bulaşır, ancak SARS salgını sırasında aerosol, kontamine yüzeylerle doğrudan temas ve fekal-oral bulaşma da rapor edilmiştir (14). SARS-CoV-2'nin insandan insana bulaşması ise COVID-19 pandemisi sırasında 20 Ocak 2020'de doğrulanmıştır (22). Bulaşmanın başlangıçta, yaklaşık 1,8 metre mesafedeki öksürük ve hapşırıklardan kaynaklanan damlacık yoluyla olduğu düşünülse de diğer çalışmalar, virüsün hava yoluyla da taşınabileceğini ve aerosollerin potansiyel olarak virüsü bulaştırabileceğini (Şekil2) göstermiştir (23). Cansız yüzeylerin SARS-CoV-2 ile kontaminasyonundan kaynaklanan fomit geçişi, SARS-CoV-2'nin çeşitli yüzeylerde canlı kalma süresini gösteren çalışmalara dayanarak karakterize edilmiştir. SARS-CoV-2'nin paslanmaz çelik ve plastik yüzeylerde bakır ve karton yüzeylere kıyasla daha stabil olduğu ve yüzeylere virüs aşılandıktan sonra 72 saate kadar virüsün canlı kaldığı gösterilmiştir (24). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) kişilere virüs bulaşmış yüzeylerle temas yoluyla SARS-CoV-2

bulaşabileceğini, ancak riskin düşük olduğunu ve bunun ana bulaşma yolu olmadığını belirten bir güncelleme yayınlamıştır. Birkaç vaka çalışmasından elde edilen veriler ise SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastaların dışkılarında canlı virüs bulunduğunu ve bunun olası bir fekal-oral bulaşmayı gösterdiğinden bahsetmiştir (25).



Şekil 2. SARS-CoV-2'nin bulaş mekanizması (26)

2.3. COVID-19 Pnömonisinde Patogenez

Yapısal ve filogenetik olarak SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV'a benzer ve dört ana yapısal proteinden oluşur: spike (S), zarf (E) glikoprotein, nükleokapsid (N), zarf (M) proteini. Bir taca benzeyen yüzey spike (S) glikoproteini, viryonun dış yüzeyinde yer alır ve virüsün konak hücreye ve bir karboksil ile birleşmesini kolaylaştıran bir amino (N)-terminal S1 alt birimine bölünmeye uğrar. Bir füzyon peptidi, bir transmembran alanı ve sitoplazmik alan içeren (C)-terminal S2 alt birimi, virüs-hücre membran füzyonundan sorumludur. S1 alt birimi ayrıca, konakçı hücreye viral girişi kolaylaştıran ve antikor veya aşılara yanıt olarak nötralizasyon için potansiyel bir hedef olarak hizmet eden bir reseptör bağlama alanı (RBD) ve N-terminal alanı (NTD) olarak bölünmüştür. RBD, insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri için bir bağlanma bölgesini temsil ettiği için enfeksiyon patogenezinde temel bir peptid alanıdır. Daha önce varsayıldığı gibi, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu, COVID-19 ve şiddetli hastalık nedeniyle hastaneye yatış riskini artırmaz (14,26).

SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömoninin patogenezi, erken ve geç faz olmak üzere iki aşama ile açıklanır. Erken faz, doğrudan virüs aracılı doku hasarı ile sonuçlanan viral replikasyon ile karakterize edilir; bunu, enfekte olmuş konakçı hücrelerin, tümör nekroz faktör-a (TNF a), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-8, IL -12 ve interferon (IFN)-y gibi sitokinleri serbest bırakan T lenfositlerin, monositlerin ve nötrofillerin alımı ile bir bağışıklık cevabının tetiklendiği geç bir faz takip eder. Şiddetli COVID-19'da bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu, yüksek seviyelerde sitokinlerin, özellikle IL-6 ve TNF- α 'nın dolaşıma salınmasıyla karakterize edilen ve lokal ve sistemik bir inflamatuvar yanıtı neden olan bir "sitokin fırtınası" ile sonuçlanır (14, 27). Şiddetli COVID-19 hastalarında artan vasküler geçirgenlik ve bunu takip eden pulmoner ödem gelişimi, a) mikrovasküler ve mikro trombus birikimine yol açan endotelinler b) renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) düzensizliği c) kallikrein-bradikinin yolunun aktive olarak vasküler geçirgenliği artırması d) hücrelerin şişmesine ve hücreler arası bağlantıların bozulmasına neden olan epitelial hücre kontraksiyonunun artması gibi birçok mekanizma ile açıklanabilir (14,28). IL-6 ve TNF- α 'nın yanı sıra, SARS-CoV-2'nin Toll Benzeri Reseptör'e (TLR) bağlanması, akciğer inflamasyonuna aracılık eden aktif olgun IL-1 β 'ye dönüşen pro-IL-1 β salınımını indükleyerek fibrozise kadar gidebilir (26,29).

SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 spike veya S proteinini (S1), tip II alveolar epitel hücreleri gibi solunum epitelindeki bol miktarda ACE-2 reseptörlerine bağlayarak konakçının hücrelerine giriş sağlar. Solunum epitelinin yanı sıra, ACE-2 reseptörleri üst özofagus, ileumdan enterositler, miyokardiyal hücreler, böbreğin proksimal tübül hücreleri ve mesanenin ürotelyal hücreleri gibi diğer organlar tarafından da eksprese edilir. Viral bağlanma sürecini, konakçı transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından spike protein S2 alt biriminin hazırlanması takip eder, bu da hücre girişini ve ardından viriyonların bir araya getirilmesiyle viral replikasyon endositozunu kolaylaştırır (14,17).

2.4. COVID-19 Pnömonisinde Klinik Seyir

COVID-19 pnömonisi farklı hasta gruplarında (cinsiyet, yaş... vb) değişken semptomlar ve klinik şiddetle kendini gösterir. COVID-19'un klinik spektrumu, asemptomatik formdan, septik şok, çoklu organ yetmezliği ve mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği ile karakterize klinik hastalığa kadar değişmektedir (14). Yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında en yaygın görülen semptomların ateş (%83), öksürük (%82) ve nefes darlığı (%31) olduğunu göstermiştir (26). Fakat zamanla test alınan COVID-19 hastaları çoğaldığından, semptom profili de genişlemiştir. Koku ve tat duyusunda azalma, boğazda ağrısı, burun akıntısı,

hemoptizi, yorgunluk, miyalji, kusma, ishal gibi semptomlar da görülebilmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), COVID-19'u hastalığın klinik şiddetine göre beş farklı sınıfa ayırmıştır (14):

Aseptomatik veya Preseptomatik Enfeksiyon: COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişilerdir. Aseptomatik olguların çoğunda enfeksiyonun ileri aşamalarında bazı semptomlar gelişmiştir, ancak klinik izlem boyunca aseptomatik kalmış olan olgular da mevcuttur (1).

Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, anozmi veya tat alma bozukluğu gibi COVID-19 semptomları olan ancak nefes darlığı veya radyolojik görüntüleme bulgusu olmayan hastalar hafif derece olarak değerlendirilir.

Orta şiddetli hastalık: Klinik semptomları veya radyolojik olarak alt solunum yolu hastalığı bulgusu olan ve oda havasında oksijen satürasyonu (SpO₂) ≥ %94 olan kişilerdir.

Ağır şiddetli hastalık: Oda havasında (SpO₂) ≤ %94, arteriyel oksijenin kısmi basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranı (PaO₂/FiO₂) <300, solunum sayısı >30/dk olan belirgin takipne veya akciğer infiltratları >%50 olan hastalar.

Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olan kişiler. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalar, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkma eğiliminde olan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesiyle kritik derecede hasta olabilirler.

2.5.COVID-19 Pnömonisinde Prognoz ve Mortalite

COVID-19 pandemisi, tüm dünyadaki hastaneler ve özellikle yoğun bakım üniteleri için büyük bir zorluk olmuştur ve olmaya devam etmektedir. Yapılmış bir çalışmada COVID-19 pnömonisi hastalarında YBÜ'ye gidiş oranı %13,4; hastane içi mortalite oranı ise %11,7 olarak verilmiştir (10). Ülkemizde Haziran 2020 tarihi itibarıyla sağlık bakanlığı tarafından doğrulanmış tüm COVID-19 vakalarında mortalite hızı %2,57 olarak hesaplanmıştır (1). COVID-19'da görülen akciğer dokusunda şiddetli hasar, septik şoku daha da hızlandırarak ARDS'ye neden olabilir. Bu iki komplikasyon, 60 yaşından büyük, sigara içme öyküsü ve ek hastalıkları olan (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, malignite, KOAH) hastalarda YBÜ ihtiyacı ve yüksek mortaliteye en çok katkıda bulunur (5).

COVID-19'daki cinsiyete dayalı farklılıklara ilişkin veriler, erkek hastaların, kadın hastalara kıyasla COVID-19 nedeniyle ciddi hastalık geliştirme ve mortaliteyi artırma riski altında olduğunu göstermektedir. 2020 yılında ABD'de yapılmış retrospektif kohort bir çalışmanın sonuçları, erkek hastalarda (%12,5) kadın hastalara göre (%9,6) daha yüksek bir ölüm oranı bildirdi (14). ABD ve İngiltere'de yapılmış 50 çalışmanın meta-analizinin sonuçları, siyahi, Latin Amerikalı ve Asyalı etnik azınlık gruplarının COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma ve ölüm riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. COVID-19 mortalitesi Latin Amerikalılarda en yüksekti (14).

2.6. COVID-19 Pnömonisinde Laboratuvar Bulguları

Hastaneye başvuran COVID-19 pnömonisi hastalarında; prognozu kötü seyreden hastalarda CRP, d-dimer, fibrinojen, prokalsitonin, IL-6 gibi enfeksiyon parametrelerinin artmış olduğu gözlenmiştir (7). T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde de kötü prognostik değerler olarak, serum lenfosit sayısı 10 x normal değerın üst sınırı veya ferritin >500 ng/ml veya D-dimer>1000 ng/mL değerleri gösterilmiştir (1). Farklı çalışmalar ise COVID-19'lu hastaların çoğunda normal veya azalmış lökosit ve lenfositopeni olduğunu ortaya koydu. Durumu kritik olan COVID-19 hastalarında nötrofili, artmış plazma kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin de gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında, trombosit değerleri düşer, protrombin zamanında artış görülür. D-dimer bağımsız bir prognostik faktördür. D-dimer> 1000 ng/mL olan hastalarda kötü prognoz ve mortalite belirgindir (5).

2.7. COVID-19 Pnömonisinde Radyolojik Bulgular

COVID-19'un kendini sıklıkla pnömoni olarak gösterdiği düşünüldüğünde, radyolojik görüntülemenin tanı sürecinde, yönetiminde ve takibinde temel bir rolü vardır. Görüntüleme çalışmaları akciğer röntgeni veya bilgisayarlı tomografisini (BT) içerebilir. COVID-19 hastalarında pulmoner görüntüleme çalışmalarının zamanlaması ve klinik değerlendirmeye dayalı olarak düşünülmelidir.

Düz akciğer grafisi; erken değişiklikleri belirlemede düşük duyarlılığa sahiptir, hastalığın ilk aşamalarında tamamen normal olabilir. Yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında, toraks BT, özellikle yüksek çözünürlüklü BT (HRCT), söz konusu hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğunda COVID-19 pnömonisini değerlendirmede tercih edilen tanı yöntemidir. Bununla beraber hastalık takibinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde BT'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Klinik ve laboratuvar parametrelerin duyarlılığı daha yüksektir (1). Ancak akut pulmoner emboli gibi patolojilerden kuşkulaniyorsa -böbrek fonksiyonları

normalse- kontrastlı BT gerekebilir. COVID-19'daki en yaygın BT bulguları, çoğunlukla periferik/subplevral olmak üzere yamalı dağılıma sahip konsolidasyon alanları ve posterior alt loblarda daha fazla görülen buzlu cam alanlarıdır (14). Yapılmış bir çalışma toraks BT'nin buzlu cam alanlarını göstererek COVID-19'u erken aşamada yakalamada %95 duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (5). Hastalığın şiddetli formunda "crazy paving" patterni de görülebilmektedir. Crazy paving bulgusu; üst üste binen interlobüler septal kalınlaşma ve buzlu cam alanları ile karakterizedir. COVID-19'a spesifik olmayan bir bulgudur (Şekil 3). Diğer dikkate değer bulgular arasında "ters halo işareti", kavitasyon, kalsifikasyon, lenfadenopati ve plevral efüzyon yer alır. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 rehberinde BT bulgularına göre tipik, atipik, belirsiz ve negatif şeklinde 4 sınıflandırma yapmış ve bulgulara göre raporlama önerileri sunmuştur (Tablo 1) (1).



Şekil 3. COVID-19 pnömonisinde bilateral yamalı buzlu cam ve crazy paving görüntüsü

Tablo 1. COVID-19 Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ve Raporlama Önerileri

Sınıflandırma	Gerekçe	BT Bulgusu	Önerilen Raporlama Şekli
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	<ul style="list-style-type: none">• Periferik, bilateral (multilober) BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir)• Multifokal yuvarlak BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir)• Ters halo veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: <ul style="list-style-type: none">• Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon)• Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı: <ul style="list-style-type: none">• BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon• Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü)• Kavitasyon• İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	<ul style="list-style-type: none">• Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).

* BCO: Buzlu cam opasiteleri

2.8. COVID-19 Pnömonisinde Tedavi ve Korunma

Tek zincirli bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 spike proteini ile konakçı hücrenin ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücre içine girer. RNA bağımlı RNA polimeraz ile RNA sentezlenir ve viral bağlanma sonrasında egzositoz gerçekleşir. İlaçlar da virüsün hücreye giriş fazlarından ya da replikasyon sürecinden bir ya da birkaç aşamasını hedeflemelidir. Hastalığın geç fazı, sitokinlerin salınması ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile indüklenen hiperinflamatuvar bir durum tarafından yönlendirilir ve bu da protrombotik bir duruma neden olur. Bazı görüşlere göre; antiviral tedavilerden kortikosteroidler, immünomodülatör tedaviler veya bu tedavilerin bir kombinasyonu şeklindeki anti-inflamatuvar ilaçlar, bu hiper inflamatuvar durumla antiviral tedavilerden daha fazla mücadele etmeye yardımcı olabilirler (14).

2.8.1. Antiviral Ajanlar

Molnupiravir: Güncel sağlık bakanlığı COVID-19 rehberine göre tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli şu hasta gruplarında kullanılması önerilmiştir (1): ≥ 65 yaş olanlar; primer immün yetmezlikler; son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları; son 6 ayda radyoterapi almış kişiler; solid organ nakli yapılmışlar; kemik iliği nakli yapılmışlar; AIDS (CD4 < 200 /mikrolitre olanlar); otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle 1 aydan uzun süredir 20 mg prednizolon veya eşdeğeri glukokortikoid kullanmakta olan kişiler; otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle immunosupresif ajan kullananlar; multipl skleroz, motor nöron hastalıkları, Myastenia Gravis, Huntington hastalığı, Alzheimer gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalıklar; morbid obez hastalar (VKİ > 40); evre 3 ve evre 4 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlar. Molnupiravir'in kullanım dozu ve süresi, 2×800 mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür.

Lopinavir/ritonavir: HIV tedavisi için FDA onaylı bir karma tedavidir (sitokrom P450 (CYP3A4) inhibitörü) ve pandeminin erken başlangıcında COVID-19'a karşı antiviral tedavi olarak önerilmiştir. Güncel verilere göre, bu tedavi etkin görülmemektedir. Bulantı, kusma, ishal sık olarak görülebilmektedir. $400/100$ mg oral olarak kullanılmakta ve 10 günden fazla verilmemektedir (14).

Favipiravir: Favipiravir RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörüdür. Japonya' da influenza tedavisinde kullanılmaktadır. Ebola virüsünde de mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'nin büyümesini engellediği görülmüştür.

Favipiravirle ilgili 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 (1).

Remdesivir: İn vitro olarak SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite gösteren geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Remdesivir'in hafif- şiddetli COVID-19 ile hastanede yatan yetişkinlerde iyileşme süresini kısaltmada plaseboya göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmanın sonuçlarına dayanarak, Remdesivir'i onayladı. Remdesivir'in yeni SARS-CoV-2 varyantlarına karşı etkinliğine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır; ancak, mutant virüslere karşı kazanılmış direnç potansiyel bir endişe kaynağıdır ve izlenmelidir (14).

Hidroksiklorokin/ Klorokin: Başlangıçta pandemi sırasında COVID-19 için antiviral tedaviler olarak önerilmiştir; yapılan randomize kontrollü çalışmalar bu ajanın plaseboya kıyasla genel durum ve mortalitede bir fark yaratmadığını göstermiştir (14).

2.8.2. İmmünomodülatör Ajanlar

Kortikosteroidler: Pandeminin erken dönemlerinde; viral pnömoniye sekonder ARDS tedavisinde glukokortikoidlerin kullanımı tartışmalıydı; kortikosteroidlerin viral yayılma süresini uzatması ve ARDS, dispne ve şiddetli pnömoninin regresyonunu azaltacak bir anti-inflamatuar durumu sürdürmesi buna sebep gösteriliyordu (5). Sonradan yapılan çalışmalar SARS-CoV-2 ile hastaneye yatırılan hastalarda deksametazon kullanımının invaziv mekanik ventilasyon veya oksijen desteği alan hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığını göstermiştir (1,14). Solunum sıkıntısı yaşayan ve oksijen desteği alan hastalarda 6mg/gün deksametazon, 0.5-1 mg/kg prednizolon veya metilprednizolon 10 gün kadar kullanılabilir. Bu tedaviye rağmen solunum sıkıntısı devam eden veya enfeksiyon belirteçleri yükselen hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid verilebilir (1).

İnterlökin-6 İnhibitörleri: İnterlökin-6 (IL-6), COVID-19 ile ilişkili hiper inflamasyon durumunun ana sürücüsü olarak kabul edilen proinflamatuvar bir sitokindir; bu sitokinin bir IL-6 reseptör inhibitörü ile hedeflenmesi, şiddetli COVID-19 hastalarında olumlu sonuçlar gösteren vaka raporlarına dayalı olarak hastalık prognozunu yavaşlatabilir (1,14).

Anakinra: Aslen romatoid artrit tedavisinde kullanılan FDA onaylı bir interlökin-1 reseptör antagonistidir. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Ciddi MAS bulguları olan hastaların ancak yüksek doz İV uygulamalara yanıt verebildiği gözlenmiştir (1). Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu MAS bulguları varlığında Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri (ruksolitinib ve diğerleri) de kullanılabilir. Baricitinib, orta- şiddetli aktif romatoid artrit hastalarında kullanılan JAK 1 ve JAK 2'nin oral selektif bir inhibitörüdür. Baricitinibin, in vitro SARS-CoV-2 endositozu üzerindeki inhibitör etkisi ve geç başlangıçlı hiper inflamatuvar duruma neden olan sitokinlerin hücre içi sinyal yoluna dayalı olarak COVID-19'da için potansiyel bir tedavi olabileceği düşünülmüştür. Baricitinib, remdesivir ile birlikte FDA tarafından hastanede yatan COVID-19 hastalarında acil klinik kullanım için onaylanmıştır (1,14).

2.9. COVID-19'un Hematolojik Sistemdeki Etkisi ve Trombofilik Mekanizması

SARS-CoV-2, hematolojik ve hemostatik sistemler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. COVID-19'da karşılaşılan en yaygın laboratuvar anormalliklerinden biri olan lökopeni mekanizması tam bilinmemektedir. Virüs tarafından doğrudan istila yoluyla ACE-2 aracılı lenfosit yıkımı, proinflamatuvar sitokinlere bağlı lenfosit apoptozu ve lenfatik organların virüsünün olası istilasını içeren çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Trombositopeni COVID-19'da nadirdir ve muhtemelen trombositlerin virüs aracılı baskılanması, otoantikör oluşumu ve trombosit tüketimi ile sonuçlanan kademeli pıhtılaşmanın aktivasyonunu içeren birçok faktörden kaynaklanmaktadır (26). Venöz ve arteriyel tromboembolizm şeklindeki koagülopati, COVID-19'un en şiddetli sekellerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır ve daha kötü sonuçlara yol açtığı görülmüştür (30). Pulmoner tromboemboli; COVID-19'da en yaygın trombotik tutulum şekillerinden biridir; pandeminin ilk zamanlarında yapılmış bir çalışma YBÜ'deki hastalarda %25 oranında VTE insidansı bildirmiştir (6).

COVID-19, yüksek C-reaktif protein, laktat dehidrojenaz, ferritin, interlökin-6 ve D-dimer seviyelerine ilişkin çok sayıda rapordan da anlaşılacağı gibi, son derece proinflamatuvar bir duruma neden olmaktadır. COVID-19'un hiperkoagülabilitate durumu ile ilişkili olduğu iyi bilinmesine rağmen, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna yol açan kesin mekanizmalar bilinmemektedir ve muhtemelen trombositlerin, monositlerin ve makrofajların aktivasyonuna, doku faktörünün, von Willebrand faktörünün, Faktör VIII'in fazla miktarda üretilmesine neden olan vasküler endotelial tabakanın sitokin nedenli hasarına bağlıdır (14,30). Bahsedilen hiperkoagülabilitenin patogenezi çok faktörlüdür ve muhtemelen sitokin aracılı vasküler

COVID-19, alveollerden kaynaklanan ciddi bir inflamatuvar yanıtı açar. İnflamatuvar sitokinlerin salınımı, epitel hücrelerinin, monositlerin ve makrofajların aktivasyonuna yol açar. ACE2 reseptörü yoluyla endotel hücrelerinin doğrudan enfeksiyonu ayrıca endotel aktivasyonu ve işlev bozukluğuna, doku faktörü ekspresyonuna, trombosit aktivasyonuna ve tümü trombin oluşumuna ve fibrin pıhtı oluşumuna katkıda bulunan vWF ve FVIII düzeylerinin artmasına neden olur.

2.10. Pnömoni Şiddet İndeksi'nin (PSI) Tanımı ve COVID-19'daki Yeri

PSI skorlaması toplum kökenli pnömoni (TKP) hastalarının hastane yatış ihtiyacını değerlendirmek için kullanılır. PSI skoru ≤ 70 (sınıf I veya II) olan hastalara ayaktan tedavi önerilir. PSI skoru 71-90 (sınıf III) olan hastalar kısa bir hastane yatışından fayda görebilirken, 90'dan yüksek (sınıf IV ve V) olan hastalar için uzun süreli servis yatışı uygundur. Skoru hesaplarken yaş, komorbidite varlığı, vital bulgu anormallikleri, laboratuvar ve radyolojik bulgular kategorilerinde 19 farklı parametre kullanılır (31) (Tablo 2). PSI 1980'lerin sonunda retrospektif olarak türetilmiş, sonrasında prospektif olarak da doğrulanmıştır. Kesin doğrulamaya rağmen, PSI daha çok yaşlı hastalara yönelik ağırlığa sahiptir. Daha da önemlisi, PSI, YBÜ bakımını veya antibiyotik seçimini öngörmek için değil, mortalite tahmini için türetilmiş ve doğrulanmıştır (32). COVID-19 pnömonisi hastalarında yapılmış çalışmalar PSI skorunun mortaliteyi öngörmeye başarılı olduğunu göstermiştir (33,34).

Tablo 2. PSI hesaplama kriterleri (33)

<i>Değişken</i>	<i>Skor</i>
Hasta Yaşı	
Kadın	+(Yaş-10)
Erkek	+Yaş
Bakımevinde Kalma	+10
Malignite Varlığı	+30
Karaciğer Hastalığı	+20
Kalp Yetmezliği	+10
Serebrovasküler Hastalık	+10
Kronik Böbrek Hastalığı	+10
Akut Psikoz	+20
Solunum Sayısı ≥ 30 /Dk	+20
Sistolik Basınç < 90 MmHg	+15
Vücut Sıcaklığı $< 35^\circ$ Ya Da $\geq 45^\circ$	+15
Nabız ≥ 125 /Dk	+10
Arteriyel Kan Ph < 7.35	+30
BUN ≥ 30 mg/dl	+20
Serum Sodyum < 130 mEq/L	+20
Serum Glukoz > 250 mg/dL	+10
Hgb < 9 gm/dL	+10
PaO ₂ < 60 MmHg	+10

2.11. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) ve COVID-19'daki Yeri

PESI, pulmoner emboli tanısı alan hastaların hastalık şiddetini belirlemek ve mortalite riskini hesaplamak için oluşturulmuş bir skorlama sistemidir; skoru hesaplamak için laboratuvar değerlerine ihtiyaç yoktur. PESI skoru pulmoner embolide hastalığın klinik şiddetini belirler, 11 klinik parametrenin kullanıldığı bu skorlamada hastalar aldıkları puana göre 1-5 arası risk sınıfına bölünürler (35). PESI skoru 65'ten küçük olan hastalar çok düşük riskli, 66-85 arası ise düşük riskli olarak düşünülmektedir. 86-105 puan arası orta risk, 106 puan ve üzeri ise mortalite açısından yüksek risk olarak görülmektedir. Sınıf I (0-65 puan) ve sınıf II'ye (66-85 puan) dâhil olan hasta gruplarının mortalite riski $\leq 2,5$ olarak belirlenmiştir (36). Sınıf I ve II'ye dahil olan hastalar uygun şartlarda ayaktan hastalar olarak takip ve tedavi edilebilirler. COVID-19 pnömonisi hastalarında ise PESI'nin mortaliteyi öngörme gücü ile ilgili yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır, bir çalışma bu skorun COVID-19'da da mortaliteyi etkin öngörebildiğini göstermiştir (2).

Tablo 3. PESI değişkenleri (35)

<i>Değişkenler</i>	<i>Eklenen puanlar</i>
<i>Yaş, yıllık</i>	<i>Yaş, yıl olarak</i>
Erkek cinsiyet	+10
Malignite öyküsü	+30
Kalp yetmezliği öyküsü	+10
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10
Nabız >110/dk	+20
Sistolik kan basıncı <100 mm Hg	+30
Solunum sayısı >30/dk*	+20
Vücut sıcaklığı <36°	+20
Bilinç değişikliği†	+60
Arteriyel oksijen saturasyonu <90%*	+20

Belirli bir hasta için toplam puan, hastanın yaşının yıl olarak ve her bir geçerli tahmin edici için puanların toplanmasıyla elde edilir. Puan atamaları aşağıdaki risk sınıflarına karşılık gelir: ≤ 65 sınıf I; 66-85 sınıf II; 86-105 sınıf III; 106-125 sınıf IV; ≥ 125 sınıf V. Risk sınıfı I ve II'deki hastalar düşük riskli olarak tanımlanır. *Takviye oksijen uygulaması olsun veya olmasın değerlendirilmiştir. †Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu veya somnolans olarak tanımlanır.

2.12. Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) Skorlaması Ve COVID-19

DIC, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin eşzamanlı tüketimi ile giderek organ yetmezliğine neden olabilecek fibrin pıhtılarının oluşumuna yol açan yolakların aktivasyonu ile karakterize olan ve kanama ile sonuçlanabilecek bir sendromdur. DIC skorlaması ise Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) tarafından yaygın damar içi pıhtılaşma

(DIC) puanlama sistemi olarak önerilmiştir. DIC ile ilişkili bir hastalığın varlığı (malignite, şiddetli enfeksiyon veya sepsis) bu skorlama sistemini kullanmak için bir ön koşuldur (37). DIC skorunun 5'ten küçük olması açık şekilde emboliyi düşündürmez, bu durumlarda 1-2 gün içinde skorun yeniden hesaplanması önerilir. DIC>5 olması ise yüksek olasılıkla tromboembolik bir olayı destekleyeceğinden uygun tedavi başlanması önerilir. Literatürde yayınlanmış olan COVID-19 pnömonisinde DIC skoruyla alakalı yapılmış tek bir çalışma bulunmaktadır (38), bu çalışmaya göre de DIC skoru yükseldikçe COVID-19 pnömonisi hastalarındaki mortalite riski ve pulmoner emboli riski artmaktadır.

2.13. Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) ve COVID-19

Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ile toplam bilirubin ve kreatinin düzeylerini temel alan ve karaciğer ile böbrek fonksiyonunu yansıtan Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru, karaciğer hastalığı olan hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (39). Asıl olarak 12 yaşından büyük karaciğer transplant adaylarını sınıflamak için kullanılsa da transjugular intrahepatik portosistemik şantlarda, opere olacak siroz hastalarında, akut alkolik hepatitte ve akut varis kanamalarında da mortalite risk tahmini için kullanılır (40). Skor aralığı 6-40 arasında değişmektedir, yüksek skorlar artmış karaciğer fonksiyon bozukluğunu ve artmış 3 aylık mortalite riskini gösterir (39,40). COVID-19 pnömonisi hasta grubunda yapılan bir çalışmada artmış MELD skorlarının artmış mortalite riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma Tasarımı

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde retrospektif ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır. 1 Ocak 2021- 1 Eylül 2021 tarihleri arasında COVID servislerinde Covid pnömonisi nedeniyle yatışı yapılmış olan hastalar incelenmiştir. Çalışma, Dünya Tabipler Birliği'nin Helsinki Deklarasyonu (1989) kapsamında gerçekleştirilmiş ve hastanemiz etik kurulu tarafından onaylanmıştır (25.03.2021, protokol no: 2021-106).

3.2.Çalışma Popülasyonu

Belirtilen tarih aralığında COVID servislerinde yatışı yapılmış olan 989 hastadan; a)18-80 yaş aralığı dışında kalanlar, b) malignite tanısı olanlar, c) tomografisine erişilemeyenler, d) farklı bir merkeze nakledilenler ve e) tedavisi tamamlanmadan servisten tedavi red ile gidenler

çalışmaya dâhil edilmedi; toplamda 400 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 5). Hastaneye yatış sırasında, tüm hastaların SARS-CoV-2 nükleik asit gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) sonuçları, orofaringeal sürüntü örneği kullanılarak pozitif olarak doğrulanmış ve bilgisayarlı tomografilerinde (BT) viral pnömoni bulguları görülmüştür.

3.3.Verilerin Değerlendirilmesi

Hastane PANATES otomasyon Sistemi üzerinden hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), komorbid hastalıkları, yatış tarihleri ve günleri, yoğun bakıma gidiş süreleri, BT radyolojik tutulum yüzdesi, pulmoner BT Anjiyografi çekilip çekilmedikleri, emboli varlığı, biyokimyasal ve hematolojik tetkikler [c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), D-dimer, fibrinojen, ferritin, troponin-T, hemogram, laktat dehidrojenaz (LDH)], aldıkları tedaviler, ölüm-sağ kalım durumları kayıt edildi. Hastaların yatışlarının ilk 24 saati içerisindeki mortaliteyi ve klinik şiddeti gösteren PSI, DIC, MELD, PESI skorları MDCalc (Ver 4.0.4) programı ile hesaplandı. Skorlamaların hesaplanma şekilleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

3.4.Biokimyasal ve Hematolojik tetkikler

Hematolojik analiz Mindray BC-6800 hemogram cihazı (Beckman Coulter, Fullerton, California) ile yapıldı. RDW, ferritin, PCT ve CRP ölçümleri otomatik bir analizör (Hitachi cobras 6000-cobuse 601, Hitachi Ltd, Tokyo, Japonya) ile rutin yöntemlere dayalı olarak piyasada bulunan kitler yardımıyla yapıldı. Fibrinojen, Stago STA Compact Max kullanılarak ölçüldü. Troponin T elektrokemilüminans yöntemiyle (Roch cobras 6000); d-dimer ise türbidimetrik yöntem (AU-480) ile ölçüldü.

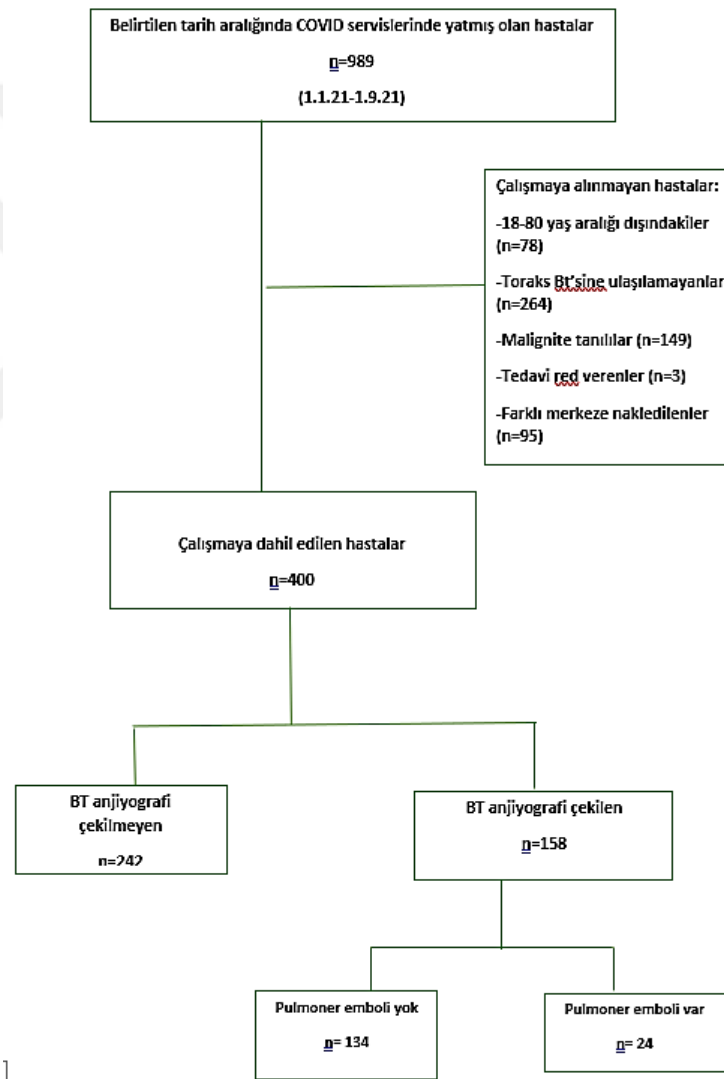
3.5.Toraks BT Tutulum Derecesi Skoru Değerlendirilmesi

Hastalık, COVID-19 pnömonili hastaların toraks BT tutulumuna göre kategorize edildi (<https://radiologyassistant.nl/chest/lk-JG-1>). Toplam 5 lobun her birinin tutulum yüzdesi hesaplandı. (<%5 tutulum: 1 puan; %5-25 tutulum: 2 puan, %26-49 tutulum: 3 puan, %50-75 tutulum: 4 puan,> %75 tutulum: 5 puan).

3.6.İstatistiksel Analiz

Toplanan verilerin istatistiksel analizi R Software (Ver 3.5.1/ 2018-7-01) programı ile yapılmıştır. Standart sapma veya çeyrekler arası aralık medyan değişkenleri ortalama olarak belirlendi. Ortalama değerleri karşılaştırmak için Student-t testleri, medyan değerleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Frekans dağılımlarını karşılaştırmak için Ki-kare ve Fisher'in kesin testleri kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman ve Pearson

korelasyon testleri uygulandı. Embolisi olan ve olmayan COVID-19 pnömoni hastalarını birbirinden ayırt etmek amacıyla; inflamatuvar belirteç seviyeleri ve puanlama sistemlerine bir eşik değeri geliştirmek için alıcı işlem karakteristikleri (ROC) analizi kullanıldı. Aynı araştırma ve karşılaştırmalar, COVID-19 pnömonisi hastalarını mortal veya mortal olmayan olarak sınıflandırmak için de yapıldı. COVID-19 pnömonisi hastalarında emboli ve mortalite varlığı için bağımsız öngörücüler bulmak için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Veriler, tek değişkenli analiz adı verilen istatistiksel bir teknik kullanılarak analiz edildi. Tek değişkenli analizlerde anlamlılık düzeyi 0.1'den küçük olan parametreler çok değişkenli analize aktarılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir p 0.05 değeri kullanıldı.



Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların seçim süreci

4.BULGULAR

4.1.Olguların Genel Karakteristikleri

Çalışmaya yaş ortalaması $53,48 \pm 13,41$ yıl (yaş aralığı 18-80) olan toplam 400 hasta dahil edildi. Hastaların 227'si (%56,75) erkek, 173'ü (%43,25) kadın idi. Ortalama yatış günü 9 (7-12) gün, radyolojik skorlama ortalaması ise 6 (4-9) ve radyolojik yüzde ise 24 (16-36)'dir. Hastaların 37'si (%9,25) vefat etmiştir. Hastaların %46,5'inde ek bir komorbid hastalık yokken kalan hastaların en az bir komorbid hastalığı mevcuttu. Komorbid hastalığı olanların ise dağılımı %15,42 diyabet, %24,30 hipertansiyon; %9,81 kalp yetmezliği; %9,35 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) şeklinde olup tabloda gösterilmiştir. (**Tablo 4**). Çalışmaya alınan hastalar ana grubun dışında BT anjiyografi çekilmiş (**grup 2; n:158**), BT anjiyografi çekilmemiş (**grup 3; n:242**) olarak 2 farklı gruba daha ayrılmıştır.

Tablo 4. Demografik Ve radyolojik veriler

Değişkenler	Değerler
Yaş; yıl ^a	$53,48 \pm 13,41$
Cinsiyet	
Kadın; n, (%)	173 (43,25)
Erkek; n, (%)	227 (56,75)
VKİ (kg/m^2) ^a	$29,18 \pm 5,34$
Ortalama yatış günü ^b	9 (7-12)
Radyolojik tutulum skoru ^b	6 (4-9)
Radyolojik tutulum yüzdesi ^b	24 (16-36)
Sigara içen; n, (%)	123 (30,75)
Ek hastalık; var, n, (%)	214 (53,5)
Diyabet; n, (%)	33 (15,42)
Hipertansiyon; n, (%)	52 (24,30)
Kalp yetmezliği; n, (%)	21 (9,81)
KOAH; n, (%)	20 (9,35)
Nörolojik hastalık; n, (%)	4 (1,87)
Astm; n, (%)	2 (0,9)

^aOrtalama \pm standard sapma olarak verilen sonuçlar; ^bOrtanca (çeyrek aralıklarla) verilen sonuçlar; n, vaka sayısı; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; HT, hipertansiyon; VKİ, vücut kitle indeksi

4.2.Laboratuvar Bulguları ve Skorlamalar (PSI, PESI, DIC, MELD)

Tüm hastaların laboratuvar değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların servise yatışlarının ilk 24 saatinde hesaplanan **skorların** ortalamaları ise PSI 67 (49-88); DIC 3 (1-3); PESI $65 \pm 18,80$; MELD 7 (6-9) şeklindedir (**Tablo 5**).

Tablo 5. Laboratuvar Bulguları ve Skorlar

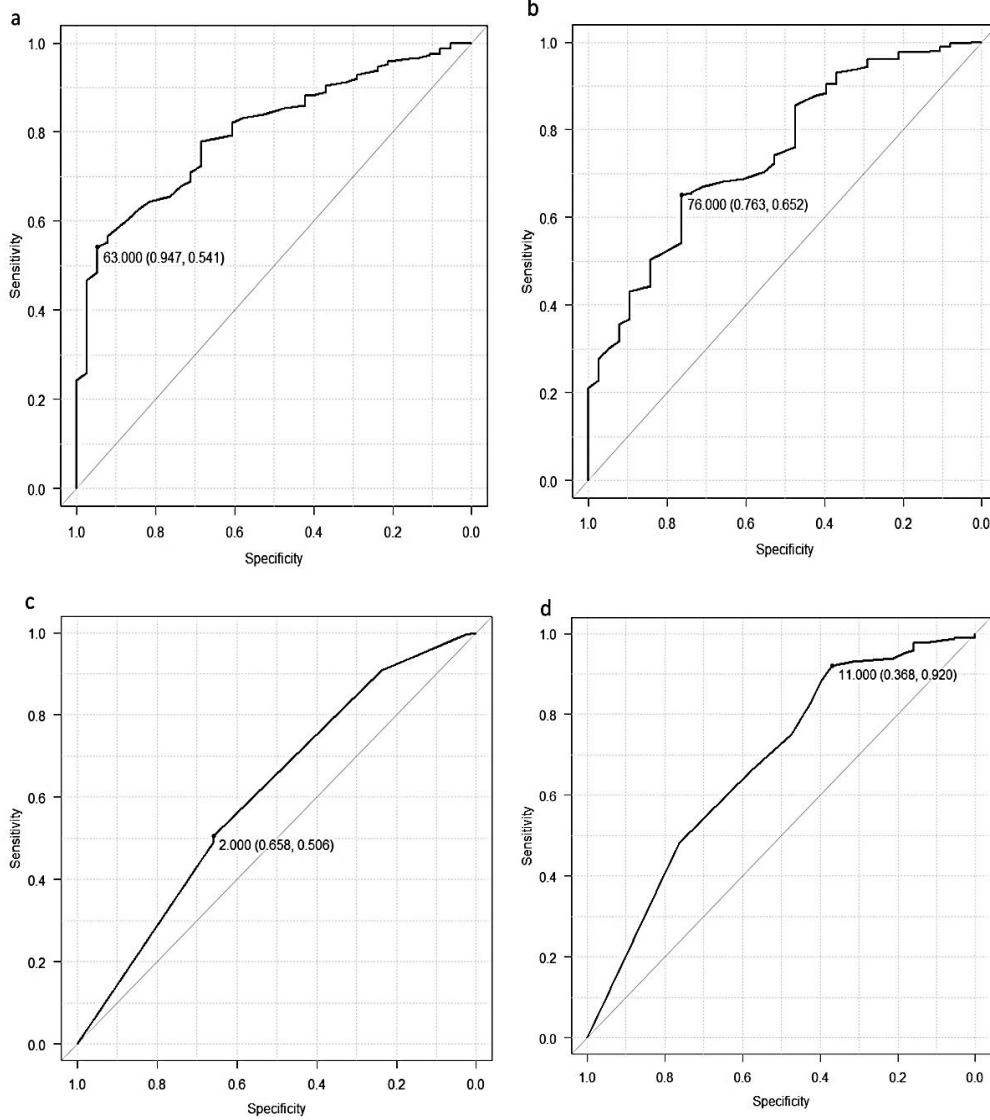
Değişkenler	Değerler
Prokalsitonin (ng/mL) ^b	0,08 (0,05-0,13)
Crp (mg/L) ^b	63 (28-113)
Troponin-T(ng/mL) ^b	0,006 (0,004- 0,009)
D-dimer (ng/mL) ^b	0,52 (0,32-0,85)
Fibrinojen (mg/mL) ^a	581±146,58
Ferritin(ng/mL) ^b	393 (200-762,5)
LDH (U/L) ^a	421,97±175,18
Trombosit (10 ³ /mL) ^a	258,3±151,84
RDW (%) ^a	13,71±1,71
PDW (fL) ^a	16,18±0,52
MPV (fL) ^a	9,75±1,04
PSI ^b	67 (49-88)
DIC ^b	3 (1-3)
PESI ^a	65±18,80
MELD ^b	7 (6-9)

^aOrtalama ± standard sapma olarak verilen sonuçlar, ^bOrtanca (çeyrek aralıklarla) verilen sonuçlar, PSI, Pneumonia Severity Index; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; MELD, The Model for End Stage Liver Disease; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation; Crp, C-reaktif protein; LDH, laktat dehidrojenaz; RDW, Red blood cell distribution width; PDW, Platelet distribution width; MPV, mean platelet volume

4.3. Alıcı İşlem Karakteristiği (ROC) Analizleri

Covid-19 pnömonisinde mortalite için optimal eşik değerleri üç gruba da ROC analizleri uygulandı.

Grup 1’de skorlamalarda mortalite için bir eşik değer bulmaya yönelik yapılan ROC analizinde optimal eşik değerler; PESI için 63 (sensitivite %94/ spesifite %54); DIC için 2 (sensitivite %65/ spesifite %50); MELD için 11 (sensitivite %36/ spesifite %92) ve PSI için 76 (sensitivite %76/ spesifite %65) olarak hesaplanmıştır. AUC değerleri sırasıyla 0.802; 0.608; 0.677; 0.747’dir (**Şekil 6**). PESI skorunun mortaliteyi tahmin etmede diğer skorlara göre üstün olduğu gösterilmiştir (PESI vs. DIC, p<0.001; PESI vs. MELD, p=0.012; PESI vs. PSI, p=0.078) (**Şekil 7**). PESI değeri yüksek (>63) olan 209 (%52,25) vaka saptanmış olup mortalite oranı 36 (%17.22) olarak hesaplandı. PSI, DIC ve MELD için eşik üzeri değerler sırasıyla 159 (%39,75); 209 (%52.25) ve 56 (%14) olup mortalite oranları eşik değerden yüksek olan vakalar için sırasıyla 29 (%18.2); 25 (%12) ve 15 (%26.7) şeklindedir.



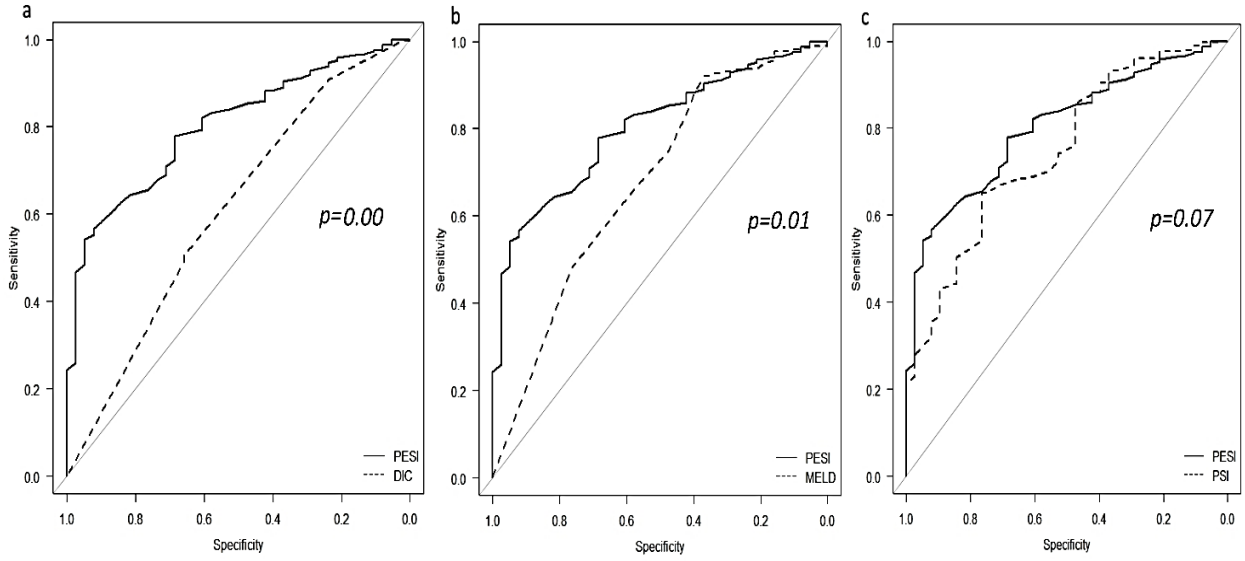
Şekil 6. Tüm olgularda (grup 1) COVID-19 pnömonisinde mortalite için hesaplanmış PESI, PSI, DIC ve MELD skorlarının optimal eşik değerleri (AUC değerleri 0.802; 0.747; 0.608; 0.677)

Şek. 6a) Grup 1'de PESI skoru için optimal eşik 63 (%94 sensitivite/ %54 spesifite), AUC: **0.802**

Şek. 6b) Grup 1'de PSI skoru için optimal eşik 76 (%76 sensitivite/ %65 spesifite), AUC: **0.747**

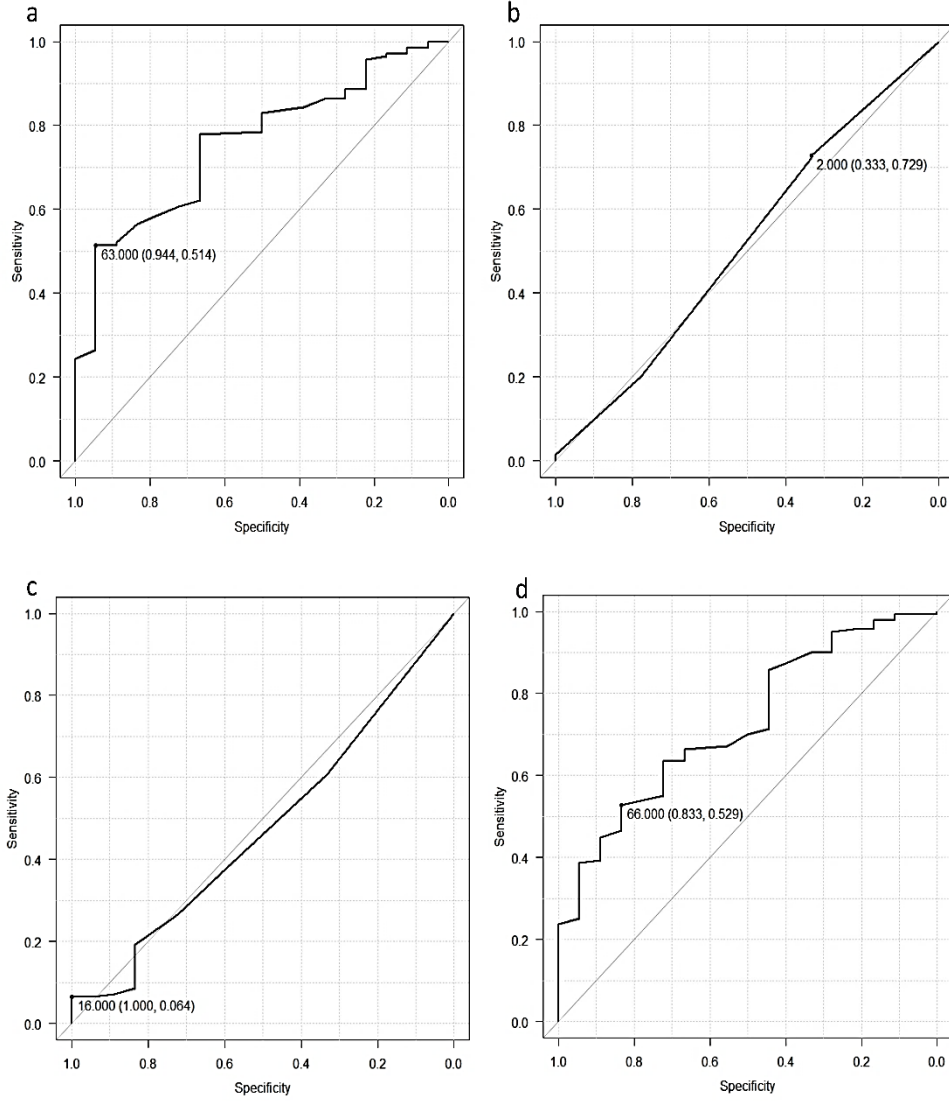
Şek. 6c) Grup 1'de DIC skoru için optimal eşik 2 (%65 sensitivite/ %50 spesifite), AUC: 0.608

Şek. 6d) Grup 1’de MELD skoru için optimal eşik 11 (%36 sensitivite/ %92 spesifite), AUC: 0.677



Şekil 7. Tüm olgularda (grup 1) PESI, MELD, DIC ve PSI skorları ROC eğrilerinin COVID-19 pnömonisi hastalarında mortaliteyi tahmin etme güçlerinin karşılaştırılması (*p* değerleri sırasıyla; a) PESI vs. DIC, $p=0.00$; b) PESI vs. MELD, $p=0.012$; c) PESI vs. PSI, $p=0.078$)

Grup 2’de mortalite için bulunan optimal eşik değerleri PESI için 63 (sensitivite %94/ spesifite %51), DIC için 2 (sensitivite %33/ spesifite %72), MELD için 16 (sensitivite %1/ spesifite %0,06), PSI için 66 (sensitivite %83/ spesifite %52) olarak hesaplanmıştır. AUC değerleri sırasıyla 0.758; 0.517, 0.474 ve 0.726’dır (**Şekil 8**). PESI skorunun mortaliteyi göstermede diğer skorlara göre üstünlüğü gösterilmiştir (PESI vs. MELD, $p=0.004$; PESI vs. DIC, $p=0.019$; PESI vs. PSI, $p=0.549$) (**Şekil 9**). PESI; PSI, DIC ve MELD skorları için cut-off üzeri vaka sayıları sırasıyla 86 (%21,5); 65 (%16,25); 114 (28.5) ve 19 (%4,75) şeklinde olup mortalite oranları ise sırasıyla 17 (%19,76); 13 (%20); 12 (%10) ve 3 (%15,8) şeklindedir.



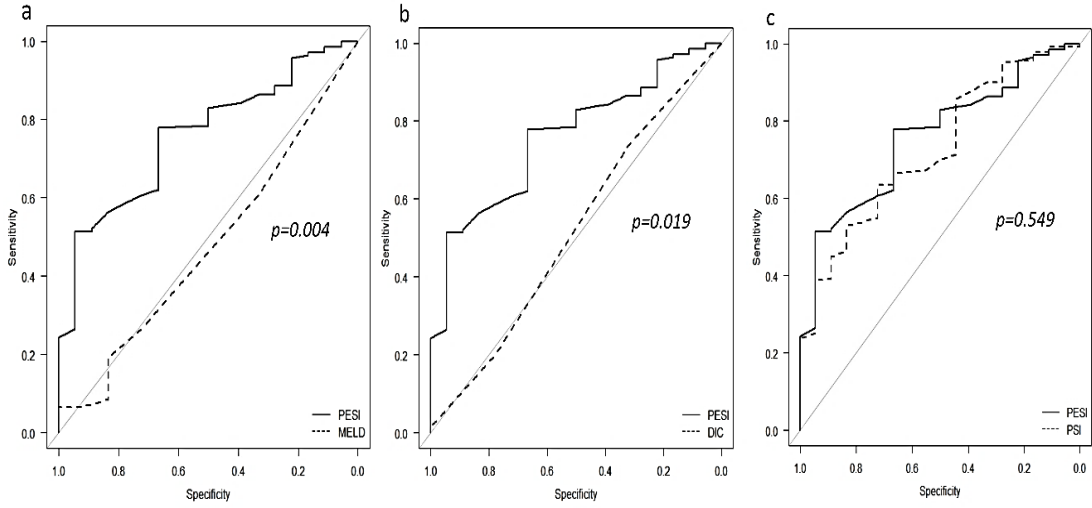
Şekil 8. BT anjiyografi çekilen grupta (grup 2) COVID-19 pnömonisinde mortalite için hesaplanmış PESI, DIC, MELD, PSI skorlarının optimal eşik değerleri (AUC değerleri 0.758; 0.517, 0.474, 0.726)

Şek. 8a) Grup 2’de PESI skoru için optimal eşik 63 (%94 sensitivite/ %51 spesifite), AUC: **0.758**

Şek. 8b) Grup 2’de DIC skoru için optimal eşik 2 (%33 sensitivite/ %72 spesifite), AUC: 0.517

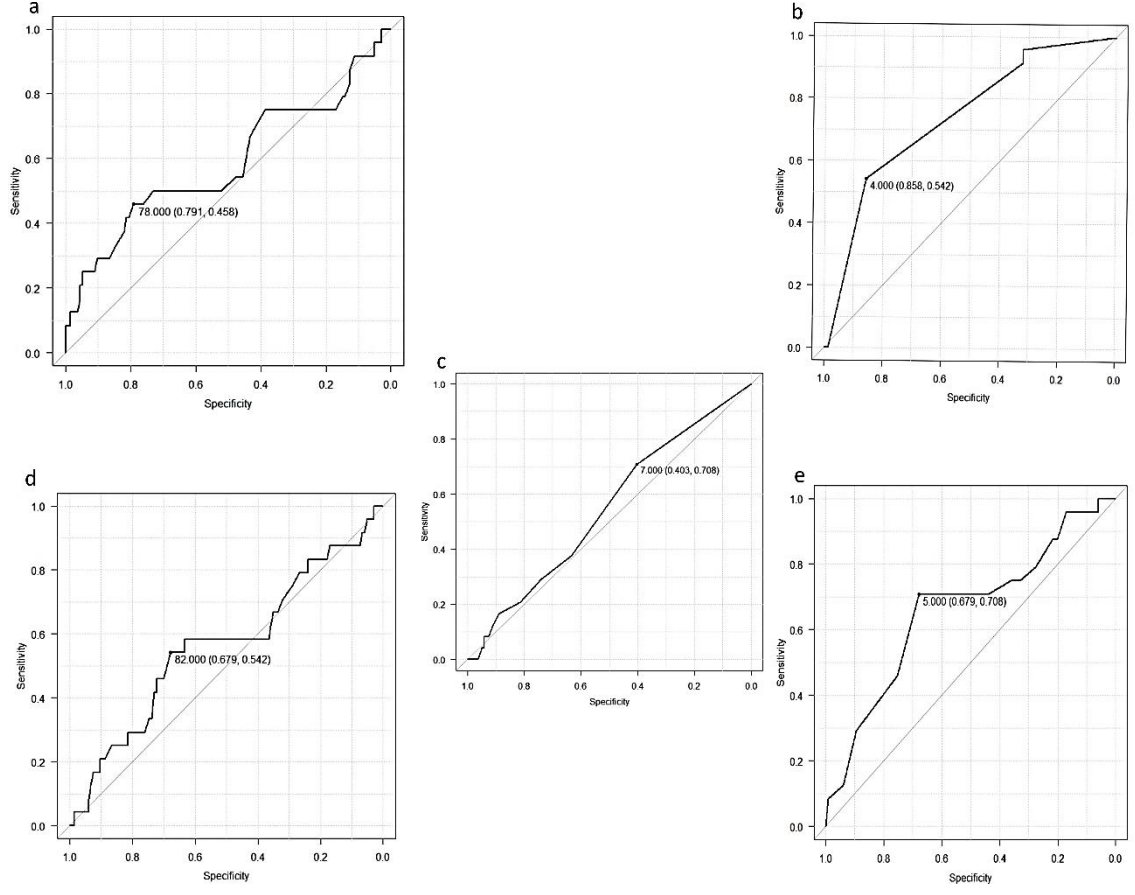
Şek. 8c) Grup 2’de MELD skoru için optimal eşik 16 (%1 sensitivite/ %0.05 spesifite), AUC: 0.474

Şek. 8d) Grup 2’de PSI skoru için optimal eşik 66 (%83 sensitivite/ %52 spesifite), AUC: **0.726**



Şekil 9. BT anjiyografi çekilen grupta (grup 2) PESI, MELD, DIC ve PSI skorları ROC eğrilerinin COVID-19 pnömonisi hastalarında mortaliteyi tahmin etme güçlerinin karşılaştırılması (*p* değerleri; a) PESI vs. MELD, $p=0.004$; b) PESI vs. DIC, $p=0.019$; c) PESI vs. PSI, $p=0.549$)

Grup 2’de pulmoner emboli saptanması için yapılmış olan ROC analizindeki optimal eşik değerleri PESI, DIC, MELD, PSI ve radyolojik skor için sırasıyla 78 (sensitivite %79/ spesifite %45); 4 (sensitivite %85/ spesifite %54); 7 (sensitivite %40/ spesifite %70); 82 (sensitivite %67/ spesifite %54) ve 5 (sensitivite %67/ spesifite %70) olarak hesaplanmıştır. AUC alanları sırasıyla 0.587, 0.74, 0.54, 0.565 ve 0.661’dir (**Şekil 10**). Emboliyi tahmin etmede bahsi geçen skorların ve radyolojik skorun birbirlerine bir üstünlüğü bulunmamıştır (**Şekil 11**). PESI, PSI, DIC ve MELD skorları için eşik değerinden fazla vaka sayıları sırasıyla 86 (%54,4); 66 (%41); 114 (%72) ve 19 (%12) olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan eşik üzeri bu vaka sayıları için emboli saptanma oranları PESI, PSI, DIC ve MELD için sırasıyla 13 (%15,11); 14 (%21,5); 23 (%20) ve 4 (%21) şeklinde bulunmuştur.



Şekil 10. BT anjiyografi çekilen grupta (grup 2) COVID-19 pnömonisinde emboli için hesaplanmış PESI, DIC, MELD, PSI skorlarının optimal eşik değerleri (AUC değerleri 0.758; 0.517, 0.474, 0.726)

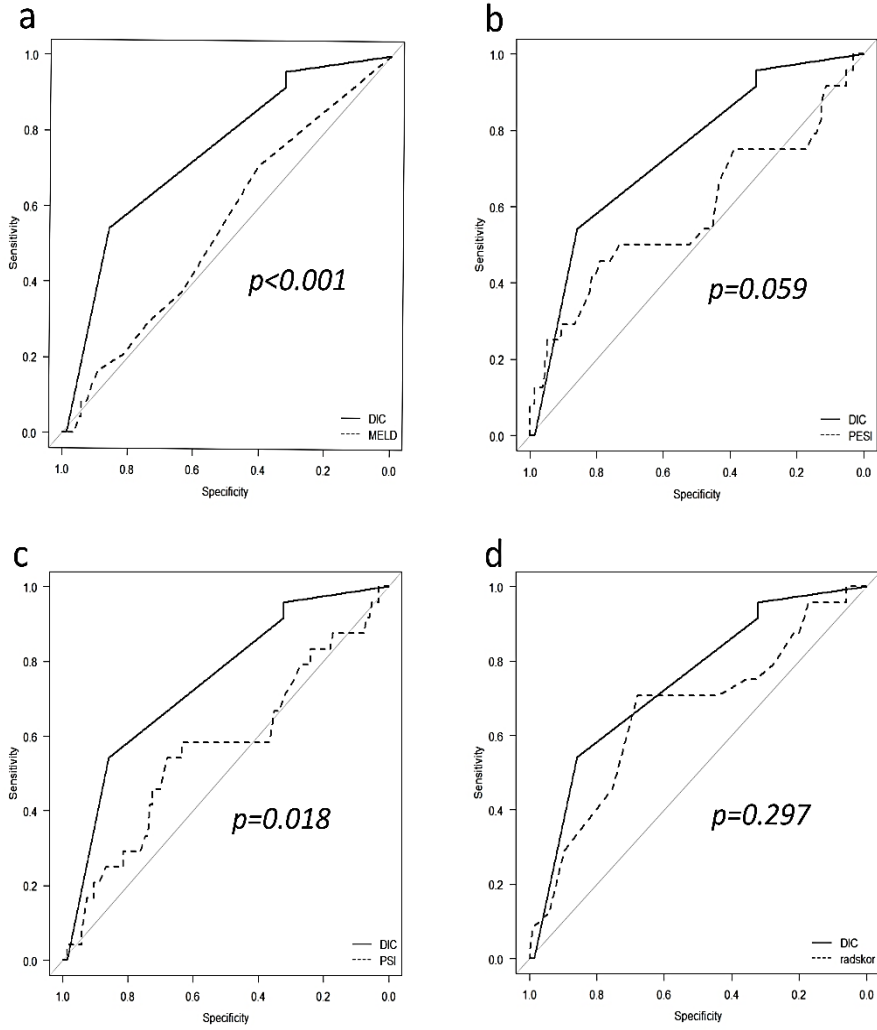
Şek. 10a) Grup 2’de PESI skoru için optimal eşik 78 (%79 sensitivite/ %45 spesifite), AUC: 0.587

Şek. 10b) Grup 2’de DIC skoru için optimal eşik 4 (%85 sensitivite/ %54 spesifite), AUC: **0.740**

Şek. 10c) Grup 2’de MELD skoru için optimal eşik 7 (%40 sensitivite/ %70 spesifite), AUC: 0.540

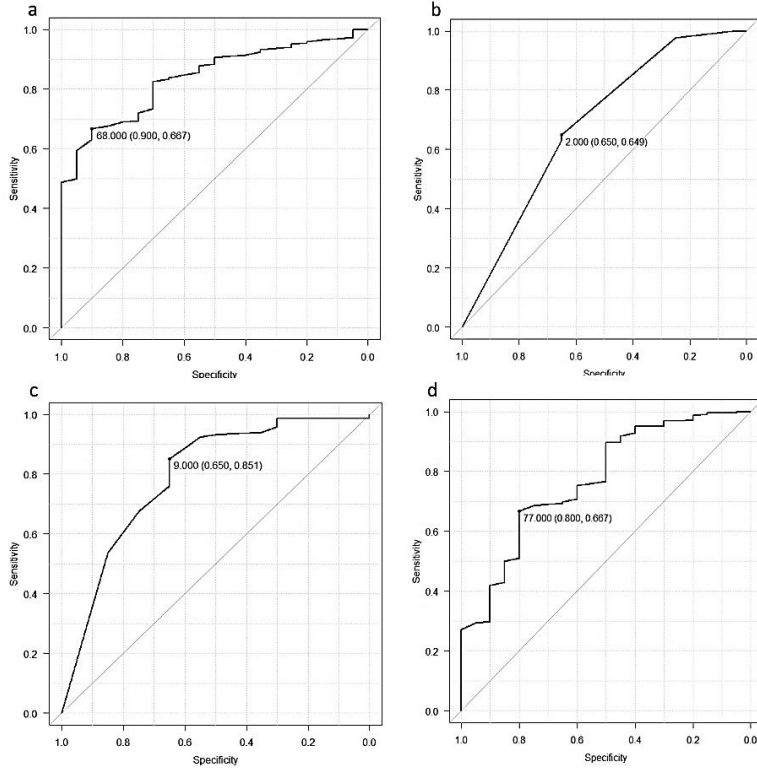
Şek. 10d) Grup 2’de PSI skoru için optimal eşik 82 (%67 sensitivite/ %54 spesifite), AUC: 0.565

Şek. 10e) Grup 2’de radyolojik skor için optimal eşik 5 (%67 sensitivite/ %70 spesifite), AUC: 0.661



Şekil 11. BT anjiyografi çekilen grupta (grup 2) PESI, MELD, DIC, PSI skorları ve radyolojik skorun ROC eğrilerinin COVID-19 pnömonisi hastalarında emboliyi tahmin etme güçlerinin karşılaştırılması (*p* değerleri; a) DIC vs. MELD; $p < 0.001$, b) DIC vs. PESI; $p = 0.059$, c) DIC vs. PSI; $p = 0.018$, d) DIC vs. radyolojik skor; $p = 0.297$)

Grup 3'te mortalite için yapılan analizde PESI, DIC, MELD ve PSI skorları için optimal eşik değerleri sırasıyla 68 (sensitivite %90/ spesifite %66); 2 (sensitivite %65/ spesifite %64), 9 (sensitivite %65/ spesifite %85) ve 77 (sensitivite %80/ spesifite %66) olarak hesaplanmıştır. AUC değerleri sırasıyla 0.83, 0.683, 0.792 ve 0.771'dir (**Şekil 12**). PESI skoru mortaliteyi öngörmeye DIC skoruna üstün bulunmuştur (PESI vs. DIC, $p = 0.005$) (**Şekil 13**). PESI, PSI, DIC ve MELD için eşik değeri üstü vaka sayıları sırasıyla 123 (%50); 94 (%39); 95 (%39) ve 37 (%15) olarak hesaplanmıştır. Eşik değeri üzerinde mortalite oranları ise PESI, PSI, DIC ve MELD için sırasıyla 19 (%15); 16 (%17); 13 (%14) ve 12 (%32) olarak bulunmuştur.



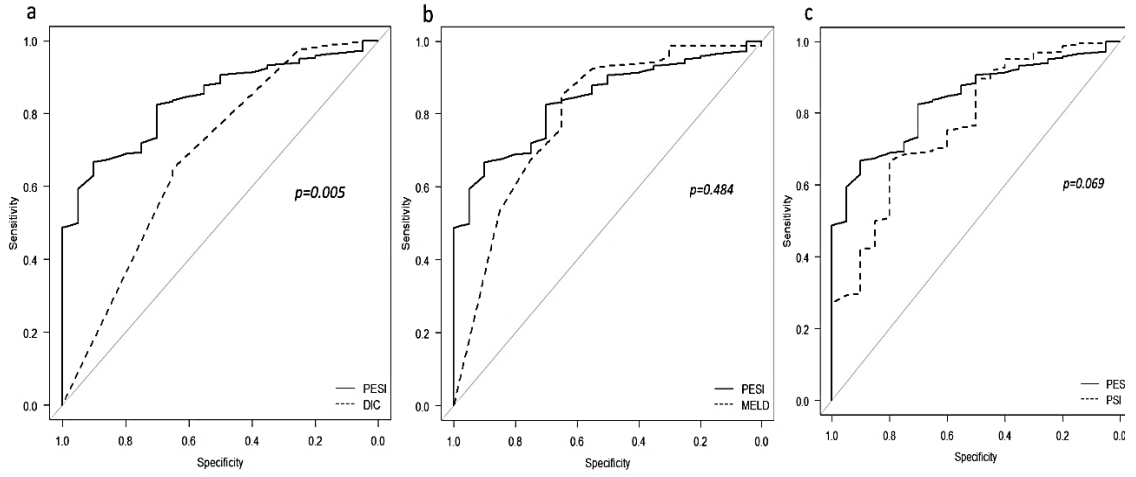
Şekil 12. BT anjiyografi çekilmeyen grupta (grup 3) COVID-19 pnömonisinde mortalite için hesaplanmış PESI, DIC, MELD, PSI skorlarının optimal eşik değerleri (AUC değerleri 0.758; 0.517, 0.474, 0.726)

Şek. 12a) Grup 3'te PESI skoru için optimal eşik 68 (%90 sensitivite/ %66 spesifite),
AUC: 0.830

Şek. 12b) Grup 3'te DIC skoru için optimal eşik 2 (%65 sensitivite/ %64 spesifite),
AUC: 0.683

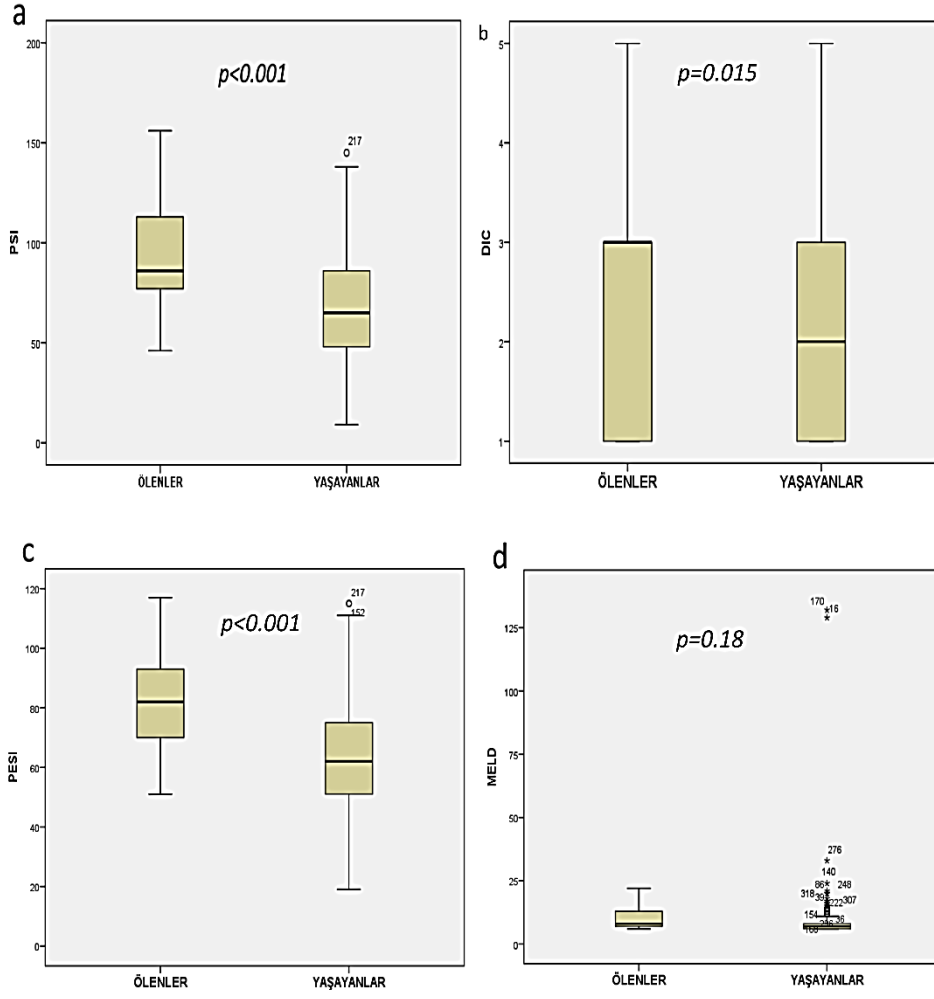
Şek. 12c) Grup 3'te MELD skoru için optimal eşik 9 (%65 sensitivite/ %85 spesifite),
AUC: 0.792

Şek. 12d) Grup 3'te PSI skoru için optimal eşik 77 (%80 sensitivite/ %66 spesifite),
AUC: 0.771



Şekil 13. BT anjiyografi çekilmeyen grupta (grup 3) PESI, MELD, DIC ve PSI skorları ROC eğrilerinin COVID-19 pnömonisi hastalarında mortaliteyi tahmin etme güçlerinin karşılaştırılması (*p* değerleri; a) PESI vs. DIC, $p=0.005$; b) PESI vs. MELD, $p=0.484$; c) PESI vs. PSI, $p=0.069$)

Grup 1’de univariate analizde mortaliteyi etkilediği bulunan faktörler ($p < 0.1$) [(yaş,komorbidite varlığı, Tocilizumab alımı, yatış günü, prokalsitonin, troponin T, CRP, d-dimer, DIC, MELD,PSI, PESI, radyolojik skor, ferritin, LDH, trombosit, RDW, PDW, MPV)] multivariate analizi yapıldığında Tocilizumab alımı ($p=0.001$), d-dimer düzeyi ($p=0.012$), radyolojik skor ($p=0.001$), trombosit düzeyi ($p=0.018$) ve RDW ($p=0.035$), PESI skoru ($p=0.01$), MELD skoru ($p=0.01$) bağımsız faktörler olarak saptandı (**Tablo 6**) (**Şekil 14**).



Şekil 14. Tüm hastalarda (grup 1) COVID-19 pnömonisi hastalarında ölen ve yaşayan hastalar arasındaki skorlamalar

Şek. 14a) Ölenler ve yaşayanlar arasında **PSI** skorunun kıyaslanması ($p<0.001$)

Şek.14b) Ölenler ve yaşayanlar arasında **DIC** skorunun kıyaslanması ($p=0.015$)

Şek.14c) Ölenler ve yaşayanlar arasında **PESI** skorunun kıyaslanması ($p<0.001$)

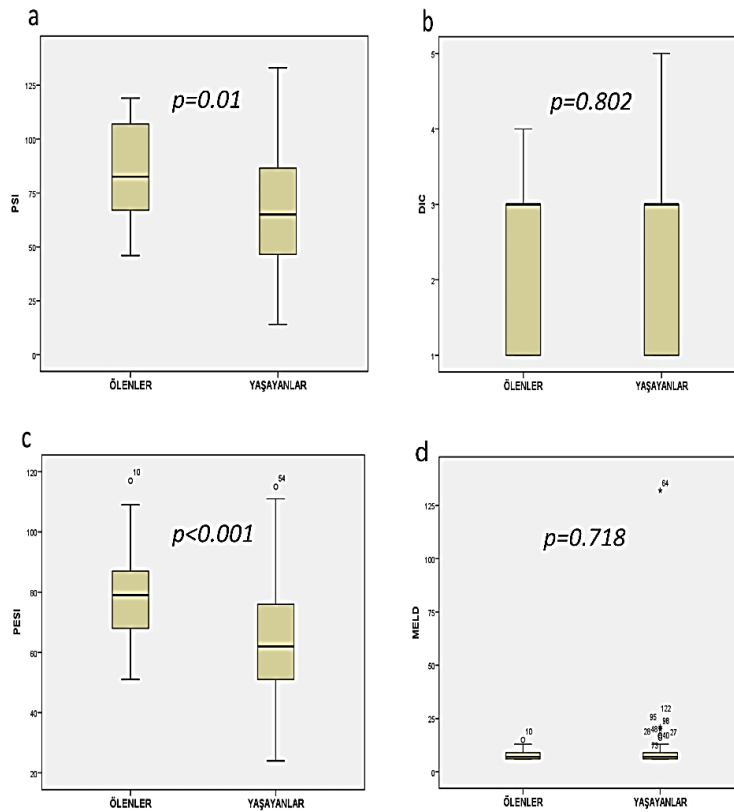
Şek. 14d) Ölenler ve yaşayanlar arasında **MELD** skorunun kıyaslanması ($p=0.18$)

Tablo 6. Tüm hastalarda (grup 1) ölen ve yaşayan COVID-19 pnömonisi hastaları arasındaki univariate ve multivariate analiz

	Ölen grup (n=38)	Yaşayan grup (n=362)	Univariate analiz <i>p</i> değeri	Multivariate analiz <i>p</i> değeri/ OR(95% CI)	
Cinsiyet, Erkek, n, (%)	21 (55)	206 (57)	0.865		
Yaş, yıl	62±11	52±13	<0.001	<0.001	0.937 (0.909-0.967)
VKİ (kg/m ²) ^a	27.5±5.80	29.3±5.2	0.073	0.184	1 (0.95-1.27)
Radyolojik skor ^b	7.5 (4-15)	6 (4-9)	0.003	<0.001	0.79 (0.710-0.897)
Komorbidite varlığı, n, (%)	31 (81.5)	183 (50.5)	<0.001	0.197	3.11 (0.55-17.43)
Tocilizumab alımı, n, (%)	13 (34.2)	7 (2)	<0.001	<0.001	13.74 (3.05-61.76)
<u>Laboratuvar değerleri</u>					
Pct (ng/mL) ^b	0.17 (0.09-9.58)	0.07 (0.05-0.12)	<0.001	0.936	0.940 (0.20-4.22)
Crp (mg/L) ^b	126.5 (62-182)	56.5 (26-106)	<0.001	0.186	0.994 (0.98-1)
Troponin-T(ng/mL) ^b	0.009 (0.006-0.033)	0.005 (0.004-0.009)	<0.001	0.941	1.590 (0.376408)
D-dimer (ng/mL) ^b	0.78 (0.37-1.85)	0.51 (0.30-0.81)	0.007	0.010	0.81 (0.70-0.95)
Fibrinojen (mg/mL) ^a	580±153.87	581±146	0.833		
Ferritin(ng/mL) ^b	477.50 (241-870)	383.50 (200-760)	0.309		
LDH (U/L) ^a	494.30±227	414.32±167.31	0.044	0.436	1 (0.99-1)
Trombosit (10 ³ /mL) ^{a,b}	211±97.67	226.5 (176.5-310.5)	0.044	0.010	1 (1-1)
RDW (%) ^a	14.48±1.85	13.62±1.67	0.003	0.041	0.73 (0.53-0.98)
PDW (fL) ^a	16.35±0.47	16.15±0.53	0.034	0.329	0.348 (0.04-0.89)
MPV (fL) ^a	10.15±0.97	9.71±1.03	0.140		
<u>Skorlamalar</u>					
Yüksek PSI ^{b,*} , (%)	29 (76)	130 (36)	<0.001	0.968	0.967 (0.18-5)
Yüksek DIC ^{b,*} , (%)	25 (65)	184 (50.8)	0.089	0.386	0.532 (0.12-2.21)
Yüksek PESI ^{b,*} , (%)	36 (95)	173 (47.8)	<0.001	0.01	0.07 (0.01-0.34)
Yüksek MELD ^{b,*} , (%)	15 (39)	41 (11)	<0.001	0.01	0.25 (0.11-0.56)

^aOrtalama ± standard sapma olarak verilen sonuçlar, ^bOrtanca (çeyrek aralıklarla) verilen sonuçlar, *Cut-off değeri üzeri olarak verilenler, PSI, Pneumonia Severity Index; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; MELD, The Model for End Stage Liver Disease; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation; Crp, C-reaktif protein; LDH, laktat dehidrojenaz; RDW, Red blood cell distribution width; PDW, Platelet distribution width; MPV, mean platelet volume; OR, odds ratio

BT anjiyografisi olan hastalarda (n=158) univariate analizde; hastalık mortalitesini etkilediği belirlenen faktörlerden (yaş, radyolojik skor, komorbidite varlığı, Tocilizumab kullanımı, prokalsitonin, CRP, troponin T, PSI, PESI) multivariate analiz sonucunda sadece Tocilizumab alımı (p=0.003) ve PESI skoru (p=0.019) bağımsız faktör olarak saptandı (**Tablo 7**) (**Şekil 15**). Aynı grupta pulmoner emboli görülmesini etkileyen faktörlerle (radyolojik skor, DIC, d-dimer düzeyi) multivariate analiz yapıldığında ise DIC skoru (p=0.034) ve radyolojik skor (p=0.023) bağımsız faktörler olarak saptandı (**Tablo 8**) (**Şekil 16**).



Şekil 15. BT anjiyografi çekilen grupta (grup 2) COVID-19 pnömonisi hastalarında ölen ve yaşayan hastalar arasındaki univariate ve multivariate analiz

Şek. 15a) Ölenler ve yaşayanlar arasında PSI skorunun kıyaslanması (p=0.01)

Şek.15b) Ölenler ve yaşayanlar arasında DIC skorunun kıyaslanması (p=0.802)

Şek.15c) Ölenler ve yaşayanlar arasında PESI skorunun kıyaslanması (p<0.001)

Şek.15d) Ölenler ve yaşayanlar arasında MELD skorunun kıyaslanması (p=0.718)

Tablo 7. BT anjiyografi çekilen grupta (grup 2) ölen ve yaşayan COVID-19 pnömonisi hastaları arasındaki univariate ve multivariate analiz

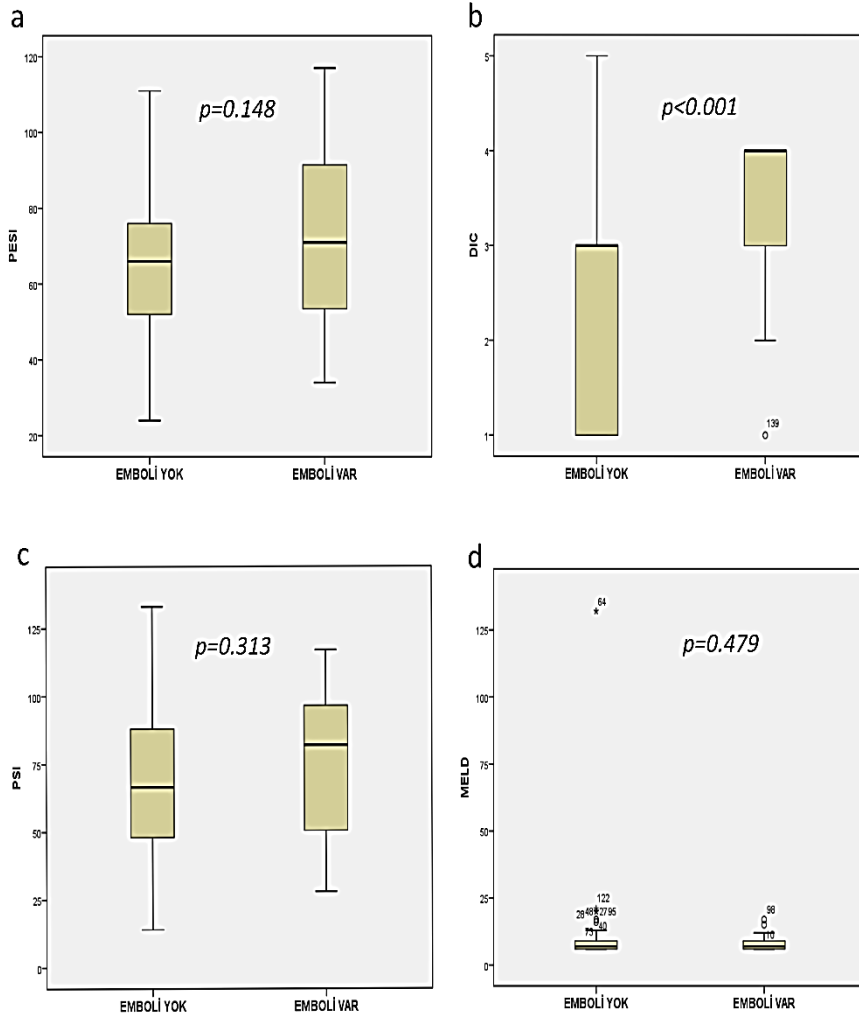
	Ölen grup (n=18)	Yaşayan grup (n=140)	Univariate analiz <i>p</i> değeri	Multivariate analiz <i>p</i> değeri OR (95% CI)
Cinsiyet, Erkek, n, (%)	9 (50)	73 (52)	0.530	
Yaş, yıl ^a	60 _± 8.35	52.5 _± 13	0.01	0.660 0.997 (0.88-1)
VKİ (kg/m²) ^a	28.47 _± 6.24	29.44 _± 5.46	0.542	
Radyolojik skor^b	14.5 (5-18.5)	6 (4-10)	0.007	0.811 1 (0.91-1.12)
Komorbidite varlığı, n, (%)	16 (88)	71 (50)	0.002	0.33 2.57 (0.38-17.48)
Tocilizumab alımı, n, (%)	6 (33)	1 (0.7)	<0.001	0.003 43.28 (3.569-525.07)
P. emboli varlığı, n, (%)	2 (11)	22 (15)	0.461	
<u>Laboratuvar değerleri</u>				
Pct (ng/mL) ^b	0.14 (0.09-0.23)	0.07 (0.05-0.12)	<0.001	0.530 0.50 (0.58-4.33)
Crp (mg/L) ^b	130.5 (53-179)	63 (22-112)	0.018	0.058 0.99 (0.98-1)
Troponin-T (ng/mL) ^b	0.008 (0.006-0.023)	0.006 (0.004-0.009)	0.007	0.637 0.266 (0.001-65)
D-dimer (ng/mL) ^b	0.78 (0.34-2.47)	0.77 (0.51-1.41)	0.983	
Fibrinojen (mg/mL)^a	622.44 _± 174.33	587.62 _± 152.10	0.490	
Ferritin(ng/mL) ^b	468 (117-1071)	340 (180.25-688.75)	0.504	
LDH (U/L) ^{b,a}	465 (308.75-669.5)	437 _± 198.40	0.073	
Trombosit (10³/mL)^{a,b}	249 _± 100.48	236.5 (184-352)	0.515	
RDW (%) ^a	14.31 _± 1.53	13.99 _± 2.23	0.548	
PDW (fL)^a	16.30 _± 0.45	16.11 _± 0.77	0.303	
MPV (fL)^a	10 _± 0.93	9.66 _± 1.16	0.196	
<u>Skorlamalar</u>				
Yüksek PSI ^{b,*}, (%)	13 (72)	52 (37)	0.005	0.615 0.66 (0.13-3.32)
Yüksek DIC ^{b,*}, (%)	12 (66)	102 (73)	0.584	
Yüksek PESI ^{b,*}, (%)	17 (94)	69 (49)	<0.001	0.019 0.07 (0.008-0.658)
Yüksek MELD ^{b,*}, (%)	3(16)	16 (11.4)	0.457	

^aOrtalama \pm standard sapma olarak verilen sonuçlar, ^bOrtanca (çeyrek aralıklarla) verilen sonuçlar, *Cut-off değerinden yüksek olarak verilenler, PSI, Pneumonia Severity Index; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; MELD, The Model for End Stage Liver Disease; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation; Crp, C-reaktif protein; LDH, laktat dehidrojenaz; RDW, Red blood cell distribution width; PDW, Platelet distribution width; MPV, mean platelet volume; OR, odds ratio

Tablo 8. BT anjiyografi çekilen grupta (grup 2) p.emboli saptanan ve saptanmayan COVID-19 pnömonisi hastaları arasındaki univariate ve multivariate analiz

	P.emboli saptanan (n=24)	P.emboli saptanmayan (n=134)	Univariate analiz <i>p</i> değeri	Multivariate analiz <i>p</i> değeri OR (95% CI)
Cinsiyet, Erkek, n, (%)	12 (50)	70 (52)	0.507	
Yaş, yıl^a	57.88±15.15	52.68±12.44	0.071	0.305 1 (0.98-1)
VKİ (kg/m²)^a	30.15±5.83	29.15±5.50	0.452	
Radyolojik skor^b	5 (3-9.5)	7 (4.75-11)	0.012	0.023 0.86 (0.762-0.980)
Komorbidite varlığı, n, (%)	12 (50)	75 (56)	0.659	
Tocilizumab alımı, n, (%)	0	7 (5)	0.596	
<u>Laboratuvar değerleri</u>				
Pct (ng/mL)^b	0.08 (0.06-0.14)	0.07 (0.05-0.13)	0.330	
Crp (mg/L)^b	42 (20-148.50)	65 (23-122.25)	0.540	
Troponin-T (ng/mL)^b	0.008 (0.005-0.016)	0.006 (0.004-0.009)	0.061	0.913 0.71 (0-277)
D-dimer (ng/mL)^b	2.66 (0.96-5.03)	0.67 (0.46-1.10)	0.011	0.151 1.13 (0.95-1.34)
Fibrinojen (mg/mL)^a	608±170.97	588.49±151.96	0.956	
Ferritin(ng/mL)^b	260 (187-536.50)	386 (171.25-742.50)	0.586	
LDH (U/L)^a	398.31±194	456±212.20	0.104	
Trombosit (10³/mL)^{a,b}	293.33±131.32	231 (177.75-345.25)	0.473	
RDW (%)^a	13.61±1.34	14.10±2.27	0.314	
PDW (fL)^a	15.84±1.46	16.18±0.40	0.269	
MPV (fL)^a	9.61±1.37	9.72±1.10	0.670	
<u>Skorlamalar</u>				
Yüksek PSI^{b,*}, (%)	14 (58)	51 (38)	0.074	0.291 0.56 (0.19-1.63)
Yüksek DIC^{b,*}, (%)	23 (96)	114 (85)	0.005	0.004 2.82 (1.35-5.09)
Yüksek PESI^{b,*}, (%)	13 (54)	73 (54)	0.575	
Yüksek MELD^{b,*}, (%)	4(16)	15 (11)	0.494	

^aOrtalama ± standard sapma olarak verilen sonuçlar, ^bOrtanca (çeyrek aralıklarla) verilen sonuçlar, *Cut-off değerinden yüksek olarak verilenler, PSI, Pneumonia Severity Index; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; MELD, The Model for End Stage Liver Disease; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation; Crp, C-reaktif protein; LDH, laktat dehidrojenaz; RDW, Red blood cell distribution width; PDW, Platelet distribution width; MPV, mean platelet volume; OR, odds ratio



Şekil 16. BT anjiyografi çekilen grupta (grup 2) COVID-19 pnömonisi hastalarında (n=158) emboli saptanan ve saptanmayanlar arasındaki univariate ve multivariate analiz

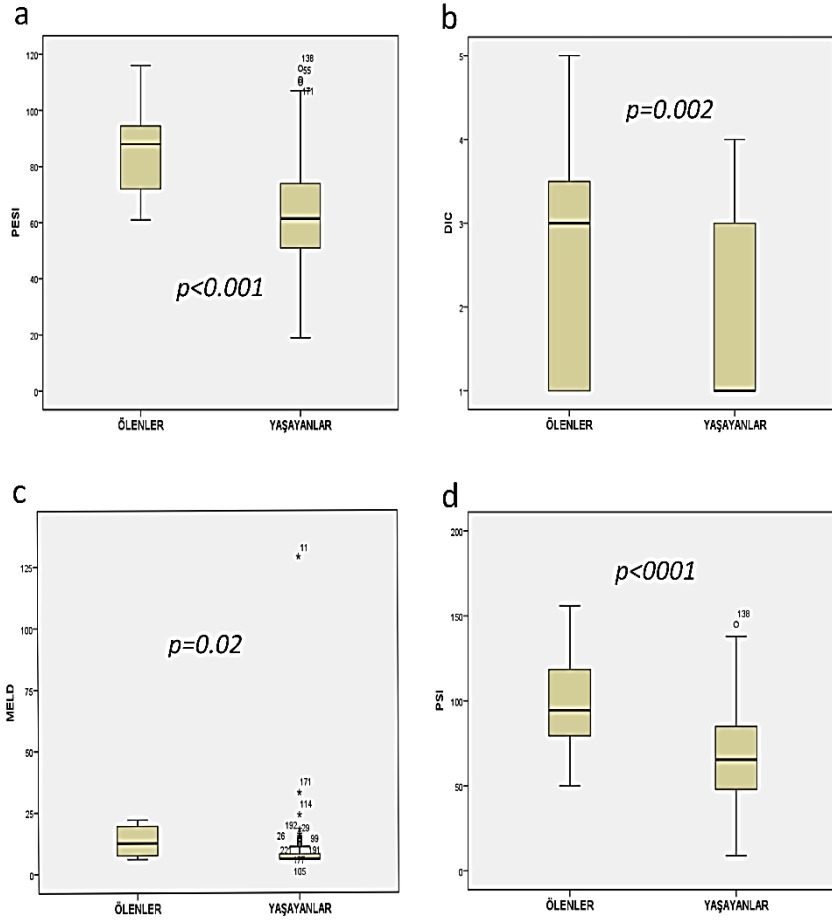
Şek. 16a) Emboli saptanan ve saptanmayanlar arasında PESI skorunun kıyaslanması ($p=0.148$)

Şek.16b) Emboli saptanan ve saptanmayanlar arasında DIC skorunun kıyaslanması ($p<0.001$)

Şek.16c) Emboli saptanan ve saptanmayanlar arasında PSI skorunun kıyaslanması ($p=0.313$)

Şek.16d) Emboli saptanan ve saptanmayanlar arasında MELD skorunun kıyaslanması ($p=0.479$)

Grup 3 hastalarının (n=242) univariate analizinde hastalık mortalitesini etkileyen değişkenler (yaş, VKİ, komorbidite varlığı, Tocilizumab alımı, prokalsitonin, CRP, troponin T, d-dimer, LDH, trombosit sayısı, RDW, PDW, PSI, DIC, PESI, MELD) multivariate analiz sonucunda troponin-T (p=0.009), Tocilizumab alımı (p=0.013), PESI skoru (p=0.022), MELD skoru (p=0.00) bağımsız faktörler olarak bulundu (**Tablo 9**) (**Şekil 17**).



Şekil 17. Grup 3 COVID-19 pnömonisi hastalarında ölen ve yaşayan hastalar arasındaki univariate ve multivariate analiz

Şek. 17a) Ölenler ve yaşayanlar arasında PESI skorunun kıyaslanması (p<0.001)

Şek.17b) Ölenler ve yaşayanlar arasında DIC skorunun kıyaslanması (p=0.002)

Şek.17c) Ölenler ve yaşayanlar arasında MELD skorunun kıyaslanması (p<0.02)

Şek. 17d) Ölenler ve yaşayanlar arasında PSI skorunun kıyaslanması (p<0.001)

Tablo 9. BT anjiyografi çekilmeyen grupta (grup 3) ölen ve yaşayan COVID-19 pnömonisi hastaları arasındaki univariate ve multivariate analiz (n:242)

	Ölen grup (n=20)	Yaşayan grup (n=222)	Univariate analiz <i>p</i> değeri	Multivariate analiz <i>p</i> değeri OR (95% CI)	
Cinsiyet, Erkek, n, (%)	12 (60)	133 (60)	0.596		
Yaş, yıl ^a	63±13.21	52±13.43	0.001	0.217	1.08 (0.95-1.23)
VKİ (kg/m ²) ^a	26.50±5.42	29.31±5.13	0.051	0.492	1 (0.90-1.24)
Radyolojik skor ^b	7 (4-10.75)	5 (4-8)	0.145		
Komorbidite varlığı, n, (%)	15 (75)	112 (50.4)	0.039	0.547	0.4 (0.23-7.3)
Tocilizumab alımı, n, (%)	7 (35)	6 (2.7)	<0.001	0.013	66.63 (1.49-30)
<i>Laboratuvar değerleri</i>					
Pct (ng/mL) ^b	0.30 (0.09-0.60)	0.07 (0.05-0.12)	0.009	0.286	0.358 (0.05-2.36)
Crp (mg/L) ^b	121 (67.5-184)	55 (27-102.25)	0.001	0.711	1 (0.98-1)
Troponin-T (ng/mL) ^b	0.018 (0.006-0.043)	0.005 (0.004-0.009)	0.054	0.009	0.017 (0.00-0.00)
D-dimer (ng/mL) ^b	0.815 (0.392-1.670)	0.405 (0.25-0.58)	0.002	0.86	0.9 (0.66-1.4)
Fibrinojen (mg/mL) ^a	542.85±125.47	577.50±142.20	0.323		
Ferritin(ng/mL) ^b	477.50 (280-769.75)	399.50 (216-770.50)	0.432		
LDH (U/L) ^a	458.73±168	399.92±143	0.092	0.41	0.9 (0.9-1.02)
Trombosit (10 ³ /mL) ^{a,b}	177.10±83.43	221 (174-289)	0.047	0.1	1 (1-1)
RDW (%) ^a	14.63±2.13	13.40±1.15	<0.001	0.015	0.515 (0.3-0.87)
PDW (fL) ^a	16.40±0.50	16.18±0.38	1.20		
MPV (fL) ^a	10.25±1.01	9.74±0.95	0.024	0.34	0.58 (0.19-1.7)
<i>Skorlamalar</i>					
Yüksek PSI ^{b,*} , (%)	16 (80)	78 (35)	<0.001	0.62	0.628 (0.1-3.94)
Yüksek DIC ^{b,*} , (%)	13 (65)	82 (37)	0.014	0.609	1.5 (0.31-7.17)
Yüksek PESI ^{b,*} , (%)	19 (95)	104 (47)	<0.001	0.022	0.069 (0.07-0.685)
Yüksek MELD ^{b,*} , (%)	12 (60)	25 (11)	<0.001	<0.001	0.107 (0.036-0.314)

^aOrtalama ± standard sapma olarak verilen sonuçlar, ^bOrtanca (çeyrek aralıklarla) verilen sonuçlar, *Cut-off değerinden yüksek olarak verilenler, PSI, Pneumonia Severity Index; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; MELD, The Model for End Stage Liver Disease; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation; Crp, C-reaktif protein; LDH, laktat dehidrojenaz; RDW, Red blood cell distribution width; PDW, Platelet distribution width; MPV, mean platelet volume; OR, odds ratio

5.TARTIŞMA

COVID-19 pnömonisi ortaya çıktığından beri, dünya yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olmuştur. Farklı çalışmalar göstermiştir ki COVID-19 pnömonisinde tromboemboliye eğilim artmıştır (6,12) ve ölümlerin dikkate değer bir kısmının oranda tromboemboliye bağlı olduğu rapor edilmiştir (41,42). COVID-19 pnömonisinde tromboemboli ve tromboemboliye bağlı mortalite öngörülebilir mi sorusuyla yola çıkarak planladığımız çalışmada PESI, MELD, DIC ve PSI skorlamalarının mortalite ve emboliyi tahmin etmedeki etkinliklerini karşılaştırdık. Çalışmamız sonucunda COVID-19 pnömonisi hastalarında mortaliteyi tahmin etmede PESI skorunun; pulmoner emboliyi tahmin etmede ise DIC skorunun kullanılabileceğini saptadık.

31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde etiyojisi bilinmeyen ilk pnömoni vakası bildirilmiştir. Etiyojisi tanımlamak için, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi bir dizi olası etiyojik ajan ekarte edilmiştir. Sonunda geçici olarak 2019-nCoV olarak adlandırılan yeni bir koronavirüsün hastalıktan sorumlu patojen olduğu belirlenmiş ve 12 Ocak 2020'de DSÖ tarafından da ilan edilmiştir (22). COVID-19 enfeksiyonu ARDS tablosu oluşturarak morbidite ve mortaliteye yol açmış ve yüksek bir bulaş riski taşıyan bir pandemiye neden olmuştur. Enfeksiyon özellikle komorbitesi olanlarda (hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabet, malignite, KOAH... vb), erkeklerde, 50 yaş üstü olgularda daha ağır seyretmekte ve daha çok hastane yatışı gerektirmektedir (1). Bu konuda yapılan bir çalışmada COVID-19 pnömonili hastaların %50'sinde ise en az bir kronik hastalık öyküsü görülmüştür (43). Çalışmalarda en çok kardiyovasküler hastalık ve diyabeti olan COVID-19 pnömonisi hastalarının interne olduğu gösterilmiştir (14,44). Bizim çalışmamızdaki hastaların %56,75'i erkekti; %53,5'inde ise en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En çok görülen komorbidite hipertansiyonu (%24,3). Çalışmamızda 254 olgu (%63,5) 50 yaş üzeriydi.

Sars-CoV-2'nin oluşturduğu ve benzer şekilde MERS hastalarında gözlenen yüksek serum sitokin ve kemokin seviyeleri, hastaların akciğer dokularındaki ve kanındaki yüksek sayıda nötrofil ve monosit ile ilişkilidir; bu hücrelerin akciğer hasarında rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnterferon-I (IFN-I) veya IFN-β üretimi, viral enfeksiyonlara karşı önemli bir doğal bağışıklık yanıtıdır ve IFN-I, viral enfeksiyonun erken evrelerinde rol oynayan kritik bir savunma molekülüdür. SARS-CoV enfeksiyonunun erken evrelerinde IFN'lerin gecikmeli salınımı, vücudun antiviral yanıtını engeller. Sonrasında hızla artan sitokinler ve kemokinler; nötrofiller ve monositler gibi inflamatuvar hücreleri çekerek, inflamatuvar hücrelerin akciğer dokusunu aşırı infiltrasyonuna ve dolayısıyla akciğer hasarına neden olurlar (45,46).

Enflamasyona, IL-1, IL-6, TNF ve IL-8 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler aracılık eder, bu sitokinlerin aşırı salınımıyla sitokin fırtınası tablosu ortaya çıkar (29). COVID-19 pnömonisi hastalarında sitokin fırtınası sonucu akut enflamasyon belirteçleri CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH, troponin, d-dimer, fibrinojen düzeyleri artarken trombosit düzeylerinin hafif-orta derece azaldığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (46,47). Hastalarımızda interferon ve interlökin düzeyleri bakılmamakla birlikte, sitokin fırtınasıyla ilişkili olduğu bilinen göstergelerden, prokalsitonin hastaların %69,5'inde, CRP %94'ünde, troponin-T %48,75'inde, d-dimer %52'sinde, ferritin %83'ünde, fibrinojen %91,7'sinde ve LDH de %46,5'inde artmış olduğu görülmüştür.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında artmış bir koagülabilité durumu farklı çalışmalar tarafından doğrulanmış olup PE insidansı %1,9-8,9 olarak bildirilmiştir (6,48,49). COVID-19 pnömonisinde artmış tromboz eğilimini açıklamak için farklı teoriler öne sürülmüştür. İlk teoriye göre; şiddetli COVID-19'da görülen hipoksi, yalnızca kan viskozitesini artırmakla kalmayıp aynı zamanda hipoksi ile indüklenebilir bir transkripsiyon faktörüne bağlı sinyal yolu aracılığıyla trombozu uyarabilir (48,50). Oudkerk ve ark. COVID-19 hastalarında gözlenen yüksek d-dimer seviyelerinin sadece sistemik inflamasyona ikincil olmadığını, aynı zamanda muhtemelen virüs tarafından tetiklenen hücrel aktivasyon tarafından indüklenen gerçek trombotik hastalığı da yansıttığını öne sürmüşlerdir (51). Bir başka görüşe göre; endotel disfonksiyonu, von Willebrand faktör (vWF) artışı, Toll benzeri reseptör aktivasyonu ve doku faktörü yolu aktivasyonu; kompleman aktivasyonu ve sitokin salınımı aracılığıyla proinflamatuvar ve prokoagülan etkiye sebep olarak koagülasyon kaskadında bozulmalara sebep olabilir. Son bir görüşe göre ise proinflamatuvar sitokinlerin [IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, granülosit koloni uyarıcı faktör, interferon gama kaynaklı protein 10 (IP10), monosit kemotaktik protein-1 (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein 1A (MIP1A) ve tümör nekroz faktörü (TNF)] yüksek plazma seviyelerinde salınımı (sitokin fırtınası) koagülasyon aktivasyonu ile intravasküler mikrotromboz riskini artırır (48,51). Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak BT anjiyografi çekilmiş olan grupta pulmoner emboli saptanma oranını %15; tüm grupta ise %6 olarak bulduk.

COVID-19 pnömonisi yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır; yapılmış farklı çalışmalara göre hastalık mortalitesinin %3-20 arasında değiştiği gösterilmiştir (33). COVID-19 hastalarındaki yüksek mortalitenin önemli bir kısmının artmış koagülopatiye bağlı pulmoner emboli ve sitokin fırtınası sonrası çoklu organ yetmezliğiyle ilişkisi gösterilmiştir (41). Yapılan bir çalışma yoğun bakımdaki COVID-19 pnömonisi hastalarındaki venöz tromboemboli insidansını %25 olarak göstermiştir, bu hasta grubunun mortalitesi %40 olarak bulunmuştur (6).

Başka bir çalışmada hastaneye başvuran COVID-19 pnömonisi hastalarının çoğunluğunda (%50) yatışın ilk 24 saatinde venöz tromboemboli saptanmıştır (51). COVID-19 pnömonisi hastalarıyla yapılmış başka bir çalışmada hastaların %33'ünün ölüm sebebi direk VTE olarak gösterilmiştir (42). Bizim çalışmamızda da mortalite oranı literatüre uyumlu olarak %9,5 olarak saptadık. Buna ilaveten yine de literatüre uyumlu olarak emboli saptanan hastalarımızın %96'sında, emboli hastane yatışının ilk 24 saati içerisinde saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların tümüne BT anjiyografi çekilmemiş olmakla beraber; emboli saptanmış olgularda mortalite yüzdesi yukarıda bahsedilen çalışmadakilerden düşük (%8,3) bulunmuştur. Bunun sebebinin, hastalık şiddetine bakılmaksızın pulmoner emboli saptanmış hastaların direk servise yatırılarak hızlı tedavi başlanmış olması olabileceğini düşünüyoruz. Referans çalışma (51) ve bizim çalışmamız göstermiştir ki, COVID-19 pnömonisi hastalarında pulmoner embolinin erken saptanıp tedaviye hızlı başlanması mortalite oranını azaltıcı bir etmendir.

PSI pratikte toplum kökenli pnömoni (TKP) hastalarının ayaktan mı yoksa hastanede yatarak mı tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek için kullanılan; hastalığın şiddetini ve mortalitesini öngeren bir skordur (32, 52). PSI'nin COVID-19 pnömonisinde mortaliteyi öngörmedeki etkisini göstermek için yapılan çalışmaların birinde AUC değeri 0.835 (%84 sensitivite/ %72 spesifite) (33), başka bir çalışmada ise 0.874 olarak hesaplanmıştır (34). Biz de PSI'nin COVID-19 pnömonisindeki mortalite tahmin etme gücünü literatürdekine benzer olarak anlamlı bulduk (AUC; 0.747, %76 sensitivite/ %65 spesifite). Buna ilaveten çalışmamızda 3 farklı çalışma grubunda da tek değişkenli mortalite analizinde PSI skoru anlamlı çıkmış olup, çok değişkenli analizde anlamsız çıkmıştır. Bu durumu, mortaliteyi tek değişkenli analizde etkileyen faktörlerin çoklu analizde birbirlerini etkilemesine bağlayabiliriz. PSI hesaplarırken kullanılan yaş, cinsiyet, kronik hastalık olup olmaması gibi değişkenlerin de mortalite analizinde kullanılmasının; çoklu analiz sonucunun anlamsız çıkmasına etki ettiğini düşünmekteyiz. Buradan hareketle PSI skorunun COVID-19 pnömonisinde mortaliteyi tahmin etmede kullanılabilir parametrelerden biri olduğunu söyleyebiliriz.

PESI, akut pulmoner emboli hastalarında 30 günlük mortaliteyi öngören prognostik bir skordur. COVID-19 pnömonisi hastalarında da mortaliteyle PESI skoru arasında yapılmış çalışmaların birinde hastanede yatan COVID-19 hastalarında PESI skorunun mortaliteyi tahmin etmede AUC değeri 0.820 (sensitivite %82/ spesifite %96) olarak hesaplanmıştır (2). Bir diğer çalışmada akut pulmoner emboli saptanan COVID-19 pnömonisi hastalarında ise PESI skorunun mortaliteyi tahmin için hesaplanan AUC değeri 0.638 olmuştur (53). Biz de bu

çalışmalara benzer şekilde PESI skorunun mortaliteyi tahmin etmede anlamlı olduğunu gösterdik. Hesapladığımız AUC değeri (optimal eşik 63 için) 0.802 (%94 sensitivite/ %54 spesifite) idi. Ana grupta ve diğer alt çalışma gruplarımızda da PESI skoru mortaliteyi tahmin etmede hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde anlamlı bulduk. Baktığımız skorlamalar içerisinde PESI mortaliteyi saptamada en yüksek AUC değerine sahip skor türü idi. Buna ek olarak her ne kadar pulmoner emboli saptanması ile PESI skoru arasında anlamlı bir ilişki bulamasak da PESI skorunun pulmoner emboli hastalarında mortaliteyi öngören bir skor olması ve BT anjiyografi çekilmemiş grupta PESI skorunun mortaliteyi öngörmede bu kadar anlamlı çıkması, acaba bu gruptaki ölümlerin anlamlı bir kısmı tromboemboliye mi bağlıydı sorusunu akla getirmiştir. Buna istinaden; PESI skorunun COVID-19 ve benzeri viral pnömoni hastalarında hesaplanmasını ve yüksek skorlu hastalarda pulmoner emboliyi erken yakalamak adına BT anjiyografi çekilmesini önerebiliriz.

MELD skoru, karaciğer transplant adaylarında kullanılan bir skorlama sistemi olup, COVID-19 pnömonisi olgularında da çalışılmıştır. Karaciğer hastaları dışında kalp yetmezliği hastalarında da prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Gene MELD skorundan türetilmiş olan MELD-XI skorlaması akut pulmoner emboli hastalarında 30 gün içinde mortaliteyi öngören bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (39). Antikoagülan kullanan hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oranı (INR) içermeyen MELD'in değiştirilmiş bir versiyonu olan MELD-XI, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler müdahalelerde sonuçları tahmin etmek için kullanılan bir puanlama sistemidir. MELD ile ilgili farklı hasta gruplarında çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde YBÜ'deki COVID-19 pnömonisi hastalarında; MELD skorunun mortaliteyi tahmin etmede anlamlı olduğu gösterilmiştir. MELD skoru 18.5'ten yüksek olan hastaların hastane içi mortalite ve YBÜ yatış oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. MELD skoru %99 duyarlılık ve %100 özgüllük ile YBÜ'ye gidişi (AUC 0.740); hastane içi mortaliteyi ise %99 hassasiyet ve %100 özgüllük (AUC: 0.797) ile öngörmüştür (10). Biz de çalışmamızda MELD skorunun mortaliteyi öngörme gücü için (optimal eşik 11) AUC değerini (%65 sensitivite/ %85 spesifite) 0.792 olarak hesapladık. MELD skoru mortalite için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde tüm hasta grubunda (grup 1) ve BT anjiyografi çekilmeyen grupta (grup 3) anlamlı bulunmuştur. Buradan hareketle MELD skorlamasının COVID-19 pnömonisi hastalarında mortaliteyi öngörmede kullanılmasını önerebiliriz.

DIC skoru esas olarak emboli riskini tahmin etmekte kullanılan bir skordur. Viral enfeksiyonlar sepsise ilerleyebilir ve bu da pıhtılaşma sisteminde işlev bozukluklarına neden

olabilir. COVID-19 enfeksiyonu, daha kötü bir prognoza yol açan sitokin fırtınası içerebilmesi bakımından bilinen viral enfeksiyonlardan ayrılır (30). Yapılan araştırmalar COVID-19 hastalarında koagülopati ile sitokin fırtınası arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (41). COVID-19 pnömonisi hastalarında DIC skoruyla alakalı bilinen tek çalışma (38) olmakla beraber, artmış DIC değerinin COVID-19 pnömonisinde artmış mortalite ve PE riskiyle alakalı olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada COVID-19 hastalarının mortalite ve pulmoner emboli riskinin DIC skoruyla ilişkisi araştırılmış ve DIC skorunun ≥ 1 eşik değeri için (%91 sensitivite) mortaliteyi; yine ≥ 1 eşik değeri için %76 sensitivite ile pulmoner emboliyi öngörebildiği ortaya konmuştur (38). Biz de çalışmamızda DIC skorunun emboli saptanmasıyla anlamlı ilişkisini gösterdik. Eşik değeri 4 için (%85 sensitivite/ %54 spesifite) AUC değerini 0.740 olarak hesapladık. Tek ve çok değişkenli analizde DIC skoru emboliyi saptamada istatistiksel olarak anlamlıydı; buradan hareketle COVID-19 hastalarında yatışın ilk 24 saatinde hesaplanan DIC skoru ≥ 4 olanlar hastalarda emboliyi dışlama açısından BT anjiyografi çekilmesini önerebiliriz. Bununla beraber DIC skorunun mortaliteyle anlamlı ilişkisini bulamadık. Bunun nedeni COVID-19 olgularında mortaliteyi etkileyen çok sayıda faktörün olması ve bu faktörlerle (d-dimer gibi) DIC skoru arasındaki ilişkiye bağlanabilir.

5.1. Limitasyonlar

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttu. Öncelikle çalışmanın retrospektif dizayn edilmiş olması, servis hastalarının bazı tetkiklerine ve demografik verilerine ulaşamamasına sebep olmuş; bu da çalışmaya aldığımız hasta sayısını azaltmıştır. Yatış süresince tüm hastalara BT anjiyografi çekilmemiş olduğu için, hesapladığımız pulmoner emboli oranı gerçeği yansıtmamış olabilir, bu çalışma prospektif olarak ve daha çok sayıda hasta ile yapılırsa daha doğru sonuçları elde etmek mümkün olabilir. Son olarak da hasta bilgilerine sistem üzerinden ulaşıldığı için, bazı verilerde eksiklikler olabilir.

6.SONUÇ

Çalışmamız göstermiştir ki; PESI ve PSI skorları COVID-19 pnömonisinde mortalite riskini değerlendirmede kullanılabilir. İkincil olarak, DIC skoru COVID-19 hastalarında pulmoner emboli riskini öngörmeye anlamlıdır. Son olarak da COVID-19 gibi sitokin fırtınasıyla seyredilen pnömonilerde erken dönemde DIC skorunun hesaplanarak emboli açısından riskli hastalarda toraks BT anjiyografi çekilmesinin emboliyi yakalamada ve emboliye bağlı gelişebilecek mortaliteyi azaltmada etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

- 1.T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) GENEL BİLGİLER, EPİDEMİYOLOJİ VE TANI; Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması.
[Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı \(saglik.gov.tr\)](http://saglik.gov.tr)
2. Açıkşarı G, Koçak M, Çağ Y, İçten S, Çalışkan M. Pulmonary Embolism Severity Index and Simplified Pulmonary Embolism Severity Index Risk Scores are Useful to Predict Mortality in Patients with COVID-19. *Bosphorus Med J.* 2022; 9(1): 1-8
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: [WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard | WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data](https://covid19.who.int/)
4. Fonfara, I., Richter, H., Bratovic, M., Le Rhun, A. & Charpentier, E. The CRISPR associated DNA-cleaving enzyme Cpf1 also processes precursor CRISPR RNA. *Nature* **532**, 517-521, doi:10.1038/nature17945 (2016).
5. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12:e7560.
6. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421-1424.
7. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:791-796.
8. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, Silva RT, Oliveira LM, Carvalho RLR, et al. ABC₂-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *Int J Infect Dis.* 2021 Sep;110:281-308. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.049.
9. Wernly B, et al. Easy prognostic assessment of concomitant organ failure in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *Eur J Intern Med.* 2019;70:18-23.
10. Kaya Y, Gülcü O, Aksakal E, Kalkan K, Aydın SŞ, et al. A significant predictor of in-hospital and long-term mortality and progression in COVID-19 patients: The end-stage liver disease (MELD) score model. *J Med Virol.* 2022 Aug 31:10.1002/jmv.28109. doi: 10.1002/jmv.28109. Epub ahead of print. PMID: 36043339; PMCID: PMC9539042.
11. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009 Apr; 145(1):24-33.

12. Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. (2020) Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 1–4.
13. Edward C. Holmes, Stephen A. Goldstein, Angela L. Rasmussen, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review, *Cell*, Volume 184, Issue 19, 2021, Pages 4848-4856, ISSN 0092-8674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>.
14. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 Feb 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
16. Biophysical Society 2022, *Biophysical society website*, accessed April 2022. Available from: <https://www.biophysics.org/blog/coronavirus-structure-vaccine-and-therapy-development>
17. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*. 2018 Jan;149:58-74.
18. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:221–36.
19. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 15;16(10):1686-1697. doi: 10.7150/ijbs.45472. PMID: 32226286; PMCID: PMC7098031.
20. Bucknall RA, King LM, Kapikian AZ, Chanock RM. Studies with human coronaviruses. II. Some properties of strains 229E and OC43. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1972;139:722–7.
21. Otter JA et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J. Hosp. Infect*. 2016; **92**: 235-250.

- 22.** Jin-Yan Li, Zhi You, Qiong Wang, Zhi-Jian Zhou, Ye Qiu, Rui Luo, Xing-Yi Ge. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future, *Microbes and Infection*, Volume 22, Issue 2, 2020, Pages 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.002>.
- 23.** Yu IT, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JH, Leung DY, Ho T. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med*. 2004 Apr 22;350(17):1731-9. doi: 10.1056/NEJMoa032867. PMID: 15102999.
- 24.** van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32182409; PMCID: PMC7121658.
- 25.** Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):335-337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32087098; PMCID: PMC7130008.
- 26.** Andrew G. Harrison, Tao Lin, Penghua Wang. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis, *Trends in Immunology*, Volume 41, Issue 12, 2020, Pages 1100-1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.
- 27.** Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020 Jul;108(1):17-41
- 28.** Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 09;383(2):120-128.
- 29.** Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. 2020 March-April, *J Biol Regul Homeost Agents*. 34(2):327-331.
- 30.** Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:101-115.

- 31.** Michael S. Niederman, Chapter 43 - Pneumonia: Considerations for the Critically Ill Patient, Editor(s): Joseph E. Parrillo, R. Phillip Dellinger, Critical Care Medicine (Third Edition), Mosby, 2008, Pages 867-883, ISBN 9780323048415, <https://doi.org/10.1016/B978-032304841-5.50045-5>.
- 32.** Mark Putland and Karen Robins-Browne. Textbook of Adult Emergency Medicine, 6.3, 272-281.
- 33.** Artero et al.: Severity Scores in COVID-19 Pneumonia. J Gen Intern Med 36(5):1338–45 DOI: 10.1007/s11606-021-06626-7. © Society of General Internal Medicine 2021.
- 34.** García Clemente MM, Herrero Huertas J, Fernández Fernández A, De La Escosura Muñoz C, Enríquez Rodríguez AI, Pérez Martínez L, et al. Assessment of risk scores in Covid-19. Int J Clin Pract. 2021 Dec;75(12):e13705. doi: 10.1111/ijcp.13705. Epub 2020 Nov 21. PMID: 32931634.
- 35.** Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008 Nov;100(5):943-8. doi: 10.1160/th08-05-0285. PMID: 18989542.
- 36.** Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. J Intern Med. 2007 Jun;261(6):597-604. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01785.x. PMID: 17547715.
- 37.** Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001 Nov;86(5):1327-30. PMID: 11816725.
- 38.** Kapoor M, Panda PK, Saini LK, Bahurupi Y. Disseminated Intravascular Coagulation Score and Sepsis-induced Coagulopathy Score in Prediction of COVID-19 Severity: A Retrospective Analysis. Indian J Crit Care Med. 2021 Dec;25(12):1357-1363. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24056. PMID: 35027794; PMCID: PMC8693109.
- 39.** İdin K, Dereli S, Kaya A, Yenerçağ M, Yılmaz AS, Tayfur K, Gülcü O. Modified model for end-stage liver disease score predicts 30-day mortality in high-risk patients with acute

pulmonary embolism admitted to intensive care units. *Scand Cardiovasc J*. 2021 Aug;55(4):237-244. doi: 10.1080/14017431.2021.1876912. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33491501.

40. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805. doi: 10.1002/hep.21563. PMID: 17326206.

41. Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps? *Anesth Analg*. 2020 Nov;131(5):1324-1333. doi: 10.1213/ANE.0000000000005147. PMID: 33079850; PMCID: PMC7389937.

42. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003. Epub 2020 May 6. PMID: 32374815; PMCID: PMC7240772.

43. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.

44. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759-765. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2. PMID: 32555134; PMCID: PMC7302472.

45. Qing Ye, Bili Wang, Jianhua Mao, The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19, *Journal of Infection*, Volume 80, Issue 6, 2020, Pages 607-613, ISSN 0163-4453, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.

46. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Aug 3;25(1):30. doi: 10.1186/s40001-020-00432-3. PMID: 32746929; PMCID: PMC7396942.

- 47.** Pourbagheri-Sigaroodi, Atieh et al. “Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis.” *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* vol. 510 (2020): 475-482. doi:10.1016/j.cca.2020.08.019.
- 48.** Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020 Sep 16;10:124. doi: 10.1186/s13613-020-00741-0. PMID: 32953201; PMCID: PMC7492788.
- 49.** Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, et al; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.
- 50.** 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 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32220112.
- 51.** Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E216-E222. doi: 10.1148/radiol.2020201629. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324101; PMCID: PMC7233406.
- 52.** Fan G, Tu C, Zhou F, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J* 2020; 56:2002113.
- 53.** Rodrigues T, Silva BV, Plácido R, Mendonça C, Urbano ML, Rigueira J, et al. Comparison of 5 acute pulmonary embolism mortality risk scores in patients with COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Apr;39:100984. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100984. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35252539; PMCID: PMC8882432.

