



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TRABZON TIP FAKÜLTESİ

TRABZON KANUNİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**COVID-19 PNÖMONİSİNDE İLK BAŞVURU ANINDAKİ
TORAKS TOMOGRAFİ BULGULARININ KISA DÖNEM
PROGNOZDAKİ DEĞERİ**

Dr. Tuğba ÖZER

UZMANLIK TEZİ

TRABZON - 2022



T.C.
Sğlık Bakanlığı
Sğlık Bilimleri Üniversitesi
TRABZON TIP FAKÜLTESİ KANUNİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

COVID-19 PNÖMONİSİNDE İLK BAŞVURU ANINDAKİ
TORAKS TOMOGRAFİ BULGULARININ KISA
DÖNEM PROGNOZDAKİ DEĞERİ

Dr. Tuğba ÖZER

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Şenol ARDIÇ

TRABZON- 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süreci boyunca ve tez dönemimde yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen kıymetli hocam Dr.Öğr. Üyesi Şenol ARDIÇ’a,

Uzmanlık eğitimi sürecinde destek ve güvenlerini sürekli hissettiren değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ ve Dr.Öğr. Üyesi Özgen GÖNENÇ ÇEKİÇ’e,

Eğitim sürecimin ilk döneminde yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Serkan YILMAZ’a

Çalışmaya başladığım günden bu güne kadar öz abimbildiğim, kişiliği, davranışı ve gösterdiği sevgi ile tüm asistanların gönlünde taht kuran, kısıtlı vaktinde bile tez çalışmamda yardımını esirgemeyen, çok değerli abim Uzm. Dr. Aydın COŞKUN’a,

Kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum, akademik ve kişilik olarak çok değerli gördüğüm Uzm. Dr. Ramazan ÖZEL’e,

Tüm hayatım boyunca yaşadığım her zorlukta hep motive eden, yanımda olan sevgili annem, babam ve canım kardeşlerim Mustafa Kemal ve Adem’e,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Birlikte çalıştığımız hemşire, sağlık memuru ve tüm acil servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Tuğba ÖZER
Trabzon, 2022

ÖZET

COVID-19 PNÖMONİSİNDE İLK BAŞVURU ANINDAKİ TORAKS TOMOGRAFİ BULGULARININ KISA DÖNEM PROGNOZDAKİ DEĞERİ

GİRİŞ: COVID-19 pnömonisi yönetiminde tomografi tutulum oranı hastanın kliniği ve hekimin yönetim kararı için önemli rol oynamakta olup prognozla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızdaki birincil amacımız; PCR (+) olan COVID-19 hastalarının ilk başvurularındaki toraks tomografi tutulum oranlarının kısa dönem prognozu öngörmedeki değerini araştırmaktır. Çalışmamızdaki ikincil amacımız ise kan tetkiklerindeki parametreler ile birlikte toraks tomografi tutulum oranlarının prognozla ilişkisini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD: Prospektif ve tek merkezli olarak yapılan bu çalışmada 05.01.2021 ile 14.04.2021 tarihleri arasında Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine COVID-19 öntanısıyla ilk kez başvuran hastalar arasından, COVID-19 PCR testi (+), akciğer tomografisi çekilmiş ve belirlenen kan tetkiki parametreleri çalışılmış hastalar alınmış olup; çalışmaya katılım onayı, sözlü ve yazılı olarak alınan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, belirlenmiş kan tetkik parametreleri ve hesaplanan toraks tomografi tutulum oranları ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya 128'i erkek (%51,2), toplam 250 hasta dahil edildi. Mortalite oranlarının erkek ve yaşlı hastalarda daha fazla olduğu saptandı. Kronik hastalık sayısı artıkça mortalite oranı artmıştır. Ölen hastalarda diğerlerine göre lenfosit düşük, CRP-prokalsitonin ve D-dimer yüksek bulunmuştur. Tutulan lob ya da loblar ile klinik arasından ilişki olmayıp tutulum alanının fazlalığı ile klinik arasında ilişki olduğu görülmüştür.

SONUÇ: Çalışmamızda acil servise başvuran ve RT-PCR testi pozitif saptanan COVID-19 hastalarında mortalite ile toraks tomografi tutulumu, CRP, D-dimer, prokalsitonin ve komorbidite mevcudiyeti arasında aynı yönlü bir ilişki saptanırken, lenfosit değeri ile ters yönlü bir ilişkinin var olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Toraks tomografi tutulumu, COVID-19, WBC, LYM, CRP, D-dimer, Prokalsitonin, mortalite

SUMMARY

THE VALUE OF THORAX TOMOGRAPHY FINDINGS AT THE TIME OF FIRST ADMISSION IN THE SHORT TIME PROGNOSIS IN COVID-19 PNEUMONIA

INTRODUCTION: In the management of COVID-19 pneumonia, the rate of tomography involvement plays an important role for the patient's clinic and the physician's management decision and has been associated with prognosis. Our primary aim in our study is to investigate the value of thorax CT uptake rates in the first admission of COVID-19 patients with (+) PCR in predicting short-term prognosis. Our secondary aim in our study is to investigate the prognosis relationship between parameters in blood tests and thorax CT uptake rates.

MATERIALS AND METHODS: In this prospective and single-center study, patients who applied to Trabzon Kanuni Training and Research Hospital emergency service for the first time with the diagnosis of COVID-19 between 05.01.2021 and 14.04.2021 were included in these patients who were over 18 years old and had a COVID-19 PCR test (+), lung tomography was taken and determined blood tests were done. Consent to participate in the study was received verbally and in writing. The relationship between the lung tomography uptake rate calculated with the demographic data of the patients and the determined blood test parameters, and the relationship between mortality were investigated.

RESULTS: A total of 250 patients, 128 of whom were male (51.2%), were included in the study. Mortality rates were found to be higher in male patients and older than patients. As the number of chronic diseases increased, the rate of mortality increased. Lymphocyte count was lower, CRP-procalcitonin and D-dimer were found to be higher in patients who were admitted to died. There was no relationship between the involved lobe or lobes and the clinic, but it was observed that there was a relationship between the excess area of involvement and the clinic.

CONCLUSION: In this thesis study, a positive correlation was found between the involvement of lung tomography, CRP, D-dimer, procalcitonin levels, comorbidity, and mortality in COVID-19 patients who applied to the emergency department and were found to have a positive RT-PCR test. However, it was observed that there was a negative correlation between mortality and intensive care hospitalization and lymphocyte value.

Key Words: Thorax CT involvement, COVID-19, WBC, LYM, CRP, D-dimer, Procalcitonin, mortality

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüs	3
2.2. Tarihçe	4
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.5. Risk Faktörleri	9
2.5.1. Viral Risk Faktörleri	10
2.5.2. Enfekte Kişiyeye Bağlı Risk Faktörleri.....	10
2.5.3. Çevresel Risk Faktörleri	11
2.6. Mortalite Risk Faktörleri	12
2.7. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.8. Görüntüleme Bulguları	16
2.9. Tanı	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Dizaynı ve Planı.....	20
3.2. Hasta Seçimi	21
3.3. Çalışma Protokolü.....	21
3.4. İstatistiksel Yöntemler	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	36

7. KISITLILIKLAR	37
KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	45
EKLER.....	46



KISALTMALAR

- 2019-nCoV:** 2019novel Coronavirus
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2: Angiotensin Converting Enzyme-2
ADAM17: Disintegrin ve Meralloproteaz 17
ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü
ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CBC: Tam Kan Sayımı
COVID-19: Coronavirüs Hastalığı 2019
CRP: C-Reaktif Protein
DM: Diyabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
GGO: Buzlu Cam Görünümü
HCoV-229E: Human Coronavirus 229E
HCoV-HKU1: Human Coronavirus HKU1
HCoV-NL63: Human Coronavirus NL63
HCoV-OC43: Human Coronavirus OC43
HT: Hipertansiyon
IBV: İnfeksiyöz Bronşit Virüs
IFN: İnterferon
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz
LYM: Lenfosit
MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)
MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MHV: Murin Hepatit Virüs
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAAG: Postera-Anterior Akciğer Grafisi
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RaTG13: Yarasa Koronavirüs G13
RdRp: RNA Bağımlı RNA Polimeraz
RNA: RiboNükleik Asit
ROC: Receiver Operating Characteristic
RT-PCR: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS: Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu Ytetmezliği Coronavirus
SARS-CoV 2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Ytetmezliği Coronavirus 2
SpO2: Periferik Oksijen Satürasyonu
SPSS 26: Statistical Package for the Social Sciences 26
SVO: SerebroVasküler Olay
TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
WBC: Beyaz Kan Hücresi
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Demografik Bulgular, Başvuru Şikayetleri ve Ek Hastalık Verileri.....	23
Tablo 2. Laboratuvar Bulguları	25
Tablo 3. Akciğer Tomografisi Tutulum Bulguları.....	26
Tablo 4. Akciğer Tomografisi Tutulum ve Kan Parametrelerinin Mortaliteyle İlişkisi	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.	Koronavirüs virion yapısı..... 3
Şekil 2.	İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması..... 4
Şekil 3.	C0VID-19'un tipik toraks tomografi özellikleri 18



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pnömonisi, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi nedeni olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde saptanmıştır (1).

COVID-19 damlacık enfeksiyonu, doğrudan temas ya da fekal-oral yol ile bulaşabilmekte olup klinik seyri ilk 2-14 gün süren asemptomatik evre, sonrasında birkaç gün süren üst ve alt hava yolu cevabı ve ardından akciğerde hipoksi, buzlu cam opasiteleri, ARDS'ye ilerleyebilen üç farklı aşamada incelenebileceği belirtilmiştir. Hastaların yaklaşık %80'inde hastalık ilk iki aşamada asemptomatik ya da hava yollarında, hafif – orta şiddette semptom oluşturarak sınırlı kalmaktadır (2).

Erken pnömonik değişikliklerin saptanmasında tomografi, PAAG'den çok daha duyarlıdır. Özellikle erken dönem akciğer grafilerinin tanısal değerinin düşük olması ve COVID-19 PCR testinin sonuçlanacağı zamana kadar hastanın izole olması gerektiğinden, COVID-19'dan şüphelenilen hastaların başlangıç değerlendirmesinde ve takibinde toraks tomografisinin kullanılabileceği belirtilmektedir. Toraks tomografi bulgularının, başlangıç RT-PCR testi yanlış negatifliği olan vakalarda bile tanısal olduğu bildirilmiştir (3).

COVID-19 kliniğinin kötüleştiği, viral enfeksiyon üzerine pulmoner emboli veya bakteriyel enfeksiyon eklenme şüphesi olduğu, COVID-19 virüsü nedeni miyokardite bağlı kalp yetmezliğinin olduğu hastalarda daha iyi değerlendirme yapabilmek için tomografi ile değerlendirmek gerekmektedir (4).

Hastalığın klinik süreci devam eden hastaların tedavi yanıtını değerlendirmede klinik ve laboratuvar tetkikleri daha önemli olduğu için tomografigörülmesi önerilmemektedir. Tedavinin gidişatını değiştirecek, sonradan gelişen pulmoner emboli şüphesi varlığında, hastanın laboratuvar değerleri uygunsa kontrastlı toraks tomografisi çekilmelidir. Ayrıca COVID-19 pnömonisi ile sonradan eklenen bakteriyel enfeksiyon ya da mekanik ventilatör kaynaklı enfeksiyon gibi tedavi

edilebilir durumları ayırt edebilmek amacıyla COVID-19 enfeksiyonun iyileşme evresi sonrasında yine tomografi çekilmesi gerekebilir (4).

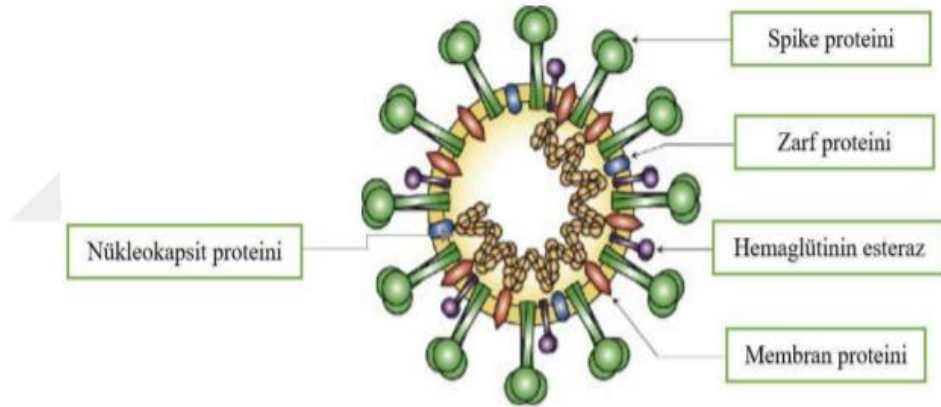
Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA) akciğer tomografisinde COVID-19 için spesifik bulguların olup olmadığını raporlamada standart bir dil kullanılması için tomografi bulgularını 4 grupta kategorize etmiştir; tipik, atipik, belirsiz ve pnömoni negatif (5). Bilateral (%87,5), periferik dağınık (%76), posterior (80,4), multilober (%78,8) buzlu cam opasitesi COVID-19 için karakteristik tomografi paternleri olarak bildirilmiştir (3). Çoğunlukla tomografi bulguları tipik olanlarda hastalık daha ciddi seyrederken, pnömoni bulgusu olmayanlarda daha hafif seyretmektedir (6). Buzlu cam opasitesi ile birliktelik gösteren subsegmenter ve lobar konsolidasyon (%31,8) özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi gören olgularda sık rastlanan bir bulgudur (3).

COVID-19 pnömonisi yönetiminde tomografi tutulum oranı hastanın kliniği ve hekimin yönetim kararı için önemli rol oynamakta olup prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada hastanemiz acil servise başvuran, RT-PCR testi pozitif gelip akciğer tomografisi çekilmiş olan hastalar değerlendirildi. Çalışmamızdaki birincil amacımız; PCR (+) olan COVID-19 hastalarının ilk başvurularındaki toraks tomografi tutulum oranlarının kısa dönem prognozu öngörmedeki değerini araştırmaktır. Çalışmamızdaki ikincil amacımız ise kan tetkiklerindeki parametreler ile birlikte toraks tomografi tutulum oranlarının prognozla ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

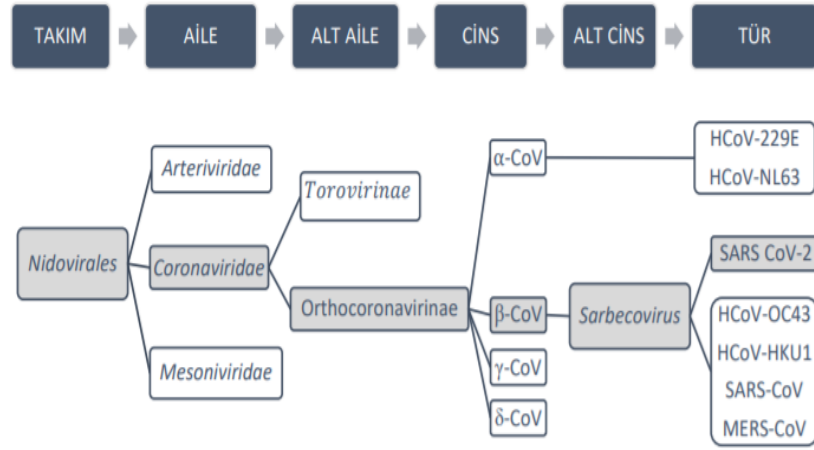
2.1. Koronavirüs

Koronavirüsler pozitif polariteli, zarflı, 120 nm çapında, sferik yapıda, helikal simetrik bir nükleokapsite sahip tek zincirli, nonsegmenter RNA virüsleridir. Yüzeyden çıkan 21-22 adet spike proteinleri vardır. Bu proteinler virüsün taca benzemesine yol açmış ve virüse Latince’de taç manasına gelen ‘corona’ adı verilmiştir (7).



Şekil 1. Koronavirüs virion yapısı (8)

Koronavirüsler; Nidovirales süperailesine ait, Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae alt ailesi içinde sınıflandırılırlar. Orthocoronavirinae alt ailesi genetik ve antijenik kriterlere göre 4 gruba ayrılır; Betacoronavirus, Alfacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus. Filogenetik analizler sonucu, SARS CoV-2 Betacoronavirus cinsinin Sarbecovirus alt cinsi altında yer almıştır (7)



Şekil 2. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması (7)

2019 yılında SARS-CoV-2'nin tespitiyle beraber insanlarda enfeksiyon oluşturan koronavirüs suş sayısı 7'ye yükselmiştir. HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 koronavirüsleri nadiren ağır hastalık sebebi olurken, genellikle hafif üst solunum yolu hastalığına yol açarlar. MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 ise alt solunum yolu enfeksiyonu yapmakta ve ciddi hastalık oluşturabilirler. Hayvan koronavirüslerinin yarasaları, kuşları, fareleri ve diğer birçok vahşi hayvanı etkilediği bilinmektedir. Bu durumla beraber çiftlik hayvanlarına da bulaşarak ciddi ekonomik zararlara neden olabilirler. Koronavirüsler, hayvanlardan insanlara bulaşabilen yeni tür koronavirüslerin oluşumuna sebep olan, hızlı mutasyon ve rekombinasyon yeteneğine sahiptirler. Mevcut sekans veritabanlarına baktığımızda, tüm insan koronavirüslerinin hayvan kökenleri bulunmaktadır. MERS-CoV, SARSCoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E kökeninin yarasalar olduğu düşünülmektedir. HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1'in ise kemirgenlerden bulaştığı düşünülmektedir. Evcil hayvanlara da virüs bulaşabilir. Vahşi hayvanlardan insanlara virüs bulaşabilir, ayrıca vahşi hayvanlar ara konakçı olabilir(7, 8, 9, 10, 11).

2.2. Tarihçe

IBV, Beaudette & Hudson tarafından 1937'de izole edilen ilk koronavirüştür. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan tavuklarda görülmüştür. MHV (murin hepatit virüsü) ise 1949'da Cheever ve ark. Tarafından izole edilmiştir. 1946 yılında

domuzlarda gastroenterite yol açan bir virüs tanımlanmıştır ancak adlandırılmamıştır (10, 12). İlk insan koronavirüsü (B814) 1965 yılında Tyrrell & Bynoe tarafından soğuk algınlığı nedeniyle tedavi gören bir hastadan izole edilmiştir (12, 13). 1966'da izole edilip Almeida & Tyrrell tarafından incelenen HCoV-229E prototip suşu morfolojisinin B814 ve IBV ile aynı olduğu görülmüştür. 1967 yılında HCoV-OC43 izole edilmiştir (10, 14). İnsanlardan izole edilen üçüncü koronavirüs 2002 yılında saptanmış ve insan kaynaklı ilk pandemi sebebi olup atipik pnömoni tablosunda seyreden SARS CoV'dur. İlk vaka Çin'de görülmüştür (14). 2004'te Hollanda'da 7 aylık bir bebekte ilk kez HCoV-NL63 izole edilmiştir (15). Yine 2004 yılında Hong Kong'da pnömoni tanısıyla hastaneye kaldırılan bar hastadan HCoV-HKU1 izole edilmiştir (16). 2012'de ise Suudi Arabistan'da akut pnömoni ve böbrek yetmezliği gelişen 60 yaşındaki bir hastada MERS-CoV ilk kez izole edilmiştir (17).

26 Aralık 2019'da 41 yaşında bir erkek, Wuhan Merkez Hastanesine kaldırılmıştır. Hastanın bir haftadır göğüste sıkışma, ateş, halsizlik, nonsekreteruar öksürük ve ağrı şikâyetleri vardır. Yerel bir deniz ürünleri pazarında çalıştığı öğrenilmiştir (18). 31 Aralık 2019'da, Çin, Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının tespit edildiği konusunda DSÖ'ye bilgi verilmiştir (19). 7 Ocak 2020'de Çin, yeni tip bir koronavirüsü izole etmiştir (20). Çin dışı ilk vaka, Tayland'da, Çin dışında ilk mortal seyreden vaka ise 1 Şubat 2020'de Filipinler'de görülmüştür (21). 30 Ocak 2020'de DSÖ, SARS CoV-2 salgını ilan etmiştir. 11 Şubat 2020 tarihinde SARS CoV-2 virüs enfeksiyonu Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (22) Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür (23).

2.3. Epidemiyoloji

Dört koronavirüse: HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-229E ve HCoV-HKU1, insanlar adapte olmuştur. Adaptasyonun gerçekleşmesi için, insan koronavirüslerinin, konakçı savunmasına karşı koyan adaptif mutasyonların birikmesine izin verecek ölçüde çoğalması gerekmektedir. Yani, SARS-CoV-2 salgını ne kadar uzun sürüp ne kadar fazla insanı enfekte ederse, insanlara uyum sağlama şansı

o kadar artacaktır. Toplumdan kazanılmış olan bu dört koronavirüs herhangi bir hayvan rezervuarına ihtiyaç duymaz. Ancak MERS CoV ve SARS CoV insanlara iyi uyum sağlayamadıklarından bulaşları sürekli olamaz. Bunların zoonotik rezervuarlarında çoğalmaları ve birden çok konak yoluyla hassas insan hedeflerine yayılması gerekmektedir. SARS CoV-2 de diğer dört insan koronavirüsü kadar bulaşıcıdır ve onlardan daha patojeniktir. Ancak SARS ve MERS'ten daha az patojeniktir (14).

SARS-CoV-2 ile *Rhinolophus affinis* yarasalarından izole edilmiş bir yarasa koronavirüsü olan RaTG13 arasında %96.2 nükleotid homolojisi vardır. Ancak sekans uyumsuzluklarından dolayı ortak orjinden kaynaklandıkları söylenemez. Bu da yarasaların rezervuar konak olmayabileceğini düşündürür (14, 24).

Başlangıçta ortaya çıkan vakaların çoğunun Deniz Ürünleri Pazarı ile ilişkilendirilmesi, SARS CoV2'nin ara konağının vahşi yaşam türlerinden biri olduğunu düşündürmüştür (25). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, nesli tükenmekte olup pangolinler (*Manis javanica*) olarak bilinen bir grup küçük memelinin betakoronavirüsleri barındırabileceğini göstermiştir(26). Bu pangolin koronavirüs genomları ile SARS-CoV-2 %85-92 nükleotid sekans homolojisine sahip olmakla birlikte reseptör bağlanma alanları %97.4 homoloji gösterirlerken, RaTG13'te bu oran daha düşüktür (26, 27). SARS COV-2'nin kökeninin pangolin betakoronavirüsleri olduğuyla net bilgi bulunmamaktadır. Bir başka görüş ise vahşi hayvan türlerinde üçüncü bir pangolin betakoronavirüsü ve RaTG13 arasında bir rekombinasyon olduğudur. Betakoronavirüsler arasında rekombinasyon yaygın görülen bir durumdur. SARS-CoV-2'nin yarasalar, pangolinler ve diğer memelilerdeki evrimsel yolunun belirlenmesi gereklidir (28).

SARS CoV-2'nin inkübasyon süresi, Li ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 5.2 gün, Guan ve ark. 4 gün, ABD'de yapılan bir çalışmada ise 1-19 gün arasında bulunmuştur. Bu verilere göre SARS CoV-2'nin inkübasyon süresi SARS CoV ve MERS CoV ile benzer, influenzadan ise uzundur (29).

COVID-19 asemptomatik enfeksiyondan ciddi hastalığa kadar uzanan bir spektrumda görülebilir. Asemptomatik bireylerin, hastalığın yayılmasında önemli bir rolü vardır. Öksürük, yorgunluk, boğaz ağrısı, kas ağrısı, burun akıntısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri varlığında 'hafif enfeksiyon' vardır. Öksürük,

ateş ve hırıltılı solunumun olduğu pnömoni tablosu varken nefes darlığı ve hipokseminin olmadığı durumlarda hastalık şiddeti ‘ılımlı enfeksiyon’ olarak adlandırılır. Siyanoz, dispne, oksijen saturasyonunun %92’den düşük olması durumunda ‘şiddetli enfeksiyon’ söz konusudur. Solunum yetmezliği veya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya, çoklu organ disfonksiyonu, şok olması durumunda ‘ciddi enfeksiyon’ vardır. SARS CoV-2 enfeksiyonlarının yaklaşık %80’i asemptomatik veya hafif, % 15’i şiddetli ve %5’i ventilasyon desteği gerektiren kritik enfeksiyonlardır (25).

Yetişkinlerde COVID-19 genellikle hafif ya da ılımlı şiddetteyken, çocuklarda hafif hastalık tablosu daha sıktır. Ciddi vakalarda %50’ye kadar mortal seyredebilir (30). İleri yaşlarda şiddetli hastalık ve mortalite daha sıktır. Çin’deki araştırmalarda, 80 yaş üstü hastalarda ölüm oranının üç kat daha yüksek olabileceği gösterilmiştir(30). İtalya’da yapılan bir çalışmada, mortalitenin YBÜ’de yatan hastalarda %26, 65 yaş üzerinde ise %36 olduğu görülmüştür (31).

Virüsün kökenini vahşi hayvanlar olmasına rağmen, ana bulaşma, enfekte damlacıklar ve direkt temas ile insandan insandır. Mevcut kanıtlar, SARS CoV-2’nin havada 3 saate kadar tespit edildiğini göstermektedir (32). Gou ve ark. Hastanenin farklı yerlerinden alınan hava örneklerinin pozitif olduğunu bulmuştur(36). Cheng ve ark. ise cerrahi maske takılı olsun veya olmasın hastanın çenesinden 10 cm mesafede toplanan hava örneklerinde SARS CoV-2’yi tespit edememişlerdir (33). Hava örneklerinde SARS CoV-2 olup olmadığı veya tespit edilen viral yüklerin hastalık oluşturacak kadar yüksek olup olmadığı net bilinmemektedir. Yeterli kanıt elde edilene kadar, bulaşı engellemek için hava yolu önlemleri alınmalıdır (29). Zhang ve ark.’nın fekal oral bulaşı saptamak amaçlı yaptığı çalışmada şiddetli COVID 19 pnömonisi vakalarının dışkı örneğinde canlı SARS CoV-2 tespit edilmiştir(34). Bir başka çalışmada 11 gündür solunum yolu örnekleri negatif olan hastaların dışkı örneklerinde SARS CoV-2 RNA tespit edilmiştir(35). Çin’ de yapılan bir çalışmada, COVID 19 hastalarıyla temaslı asemptomatik olan 10 yaşında bir çocuğun solunum yolu örnekleri negatifken, dışkı örneğinde SARS CoV-2 tespit edilmiştir (36). Bu bulgular hastalığın fekal oral yolla da bulaşabileceğini düşündürür. Virüsün pek çok bulaş yolunun olması, güçlü ve hızlı yayılımını açıklar(34). Yapılan çalışmalarda gebe anneden bebeğine bulaş saptanmamıştır (29). Liu ve ark. COVID 19 için virüs

bulaştırma katsayısı (R0) değerini 3.8 (1.4-6.49) olarak saptamışlardır (37). DSÖ ise bu değeri 1.4-2.5 olarak ön görmektedir (38).

DSÖ, 31 Mart 2021 tarihi itibarıyla, global 129 milyondan fazla vaka ve 2.9 milyon ölüm olduğunu bildirmiştir. Tüm ölümlerin dağılımına bakınca %48'i Amerika'da, %34'ü Avrupa'da ve %5.6'sı da Orta Asya'dadır(39).

İleri yaş mortaliteyi artıran önemli bir risk faktörüdür. Bununla beraber yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, sigara kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, kronik böbrek yetmezliği gibi komorbiditelerin varlığı da mortaliteyi yükseltmektedir(40). Çin Hastalık Önleme Merkezi'nin raporunda, mevcut komorbid durum ölüm riskini kardiyovasküler hastalık için %10.5, diyabet için %7.3, kronik respiratuvar hastalık için %6.3, hipertansiyon için %6.0 ve malignite için %5.6 yükseltebildiği bildirilmektedir(30).

2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

COVID-19 hastalığının klinik bulguları değişken olmakla beraber en sık görülen semptomlar kuru öksürük, ateş ve nefes darlığıdır. Boğaz ağrısı, baş ağrısı, miyalji ve halsizlik de eşlik edebilir. Nadir olarak anozmi, tat kaybı, bulantı, ishal gibi semptomlar da saptanabilmekte ve ileri yaş, eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı tablonun ilerlemesinde rol oynar(41). Hastalık asemptomatik olabileceği gibi mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, multiorgan yetmezliği, septik şoka giden klinikte de olabilir. Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkez'inin hazırladığı 44500 hastanın incelendiği raporda, pnömoni saptanmamış ya da hafif pnömoni saptananlar %81 iken, %14 ağır hastalık (hipoksi, dispne, solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$, 24-48 saat içinde %50'den fazla akciğer tutulumu, oksijen saturasyonu ≤ 93 gibi bulgular), %5 ise kritik hastalık (şok, solunum yetmezliği veya multiorgan yetmezliği) görülmüştür(30).

Hafif olgular, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları (hafif ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, halsizlik, baş ağrısı, miyalji) ile başvurmakta olup hafif pnömoni varlığında öksürük ve nefes darlığı da görülebilir. Ağır hastalık varlığında ishal tabloya eklenebilir. Ağır olgularda dispne, ateş, solunum sıkıntısı, hipoksi ve takipne gelişmektedir. Tanıda klinik önemlidir, radyolojik değerlendirme tanıyı destekler ve komplikasyonları dışlamak için kullanılabilir(42).

Klinik sınıflandırma:

1. Hafif klinik seyir: Boğaz ağrısı, ateş, öksürük, miyalji gibi semptomların olduğu, akciğer tutulumunun olmadığı tablo.

2. Hafif/orta pnömoni: Nefes darlığı ve öksürüğün olup, ağır pnömoni bulgularının olmadığı tablo. Oksijen saturasyonu %94'ten büyük ve akciğer tutulumu %50'nin altındadır.

3. Ağır pnömoni: Solunum sıkıntısı, ateş, hipoksi ($SpO_2 < \%94$) ve takipnenin ($>30/ dk$) olduğu tablo(43). Ağır olgularda ateş hafif olabilir veya hiç olmayabilir.

Asemptomatik hastalar hastalığın yayılmasında önemli rol oynarlar. SARS-CoV-2 pnömonisi olan bir çalışmada 99 hasta değerlendirilmiş ve en sık bulgular ateş %83, öksürük %82, nefes darlığı %31, kas ağrıları %11, baş ağrısı %8, konfüzyon %7, göğüs ağrısı %2 ve ishal %2 olarak bildirilmiştir (44). 43 çalışma dahil edilen ve 3600 hastayı içeren bir meta-analizde ateş %83,3, öksürük %60,3 ve yorgunluk %38 en sık semptomlar olarak gösterilmiştir (42). İlk başvuru semptomlarının bulantı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar olabileceği de akılda tutulmalıdır. Başlangıçta hafif klinikte seyreden olgular bir hafta içinde ilerleme gösterebilirler. Wuhan'da pnömonisi olan 138 hastada semptomların başlangıcından ortalama beş gün sonra dispnenin ortaya çıktığı ve bazılarının yedinci gününde hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir. Dispnenin kısa süre sonra gelişen Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) COVID-19 hastalarında saptanan major komplikasyondur. ARDS, semptomların başlangıcından yedi gün sonra %20 oranında bulunmuştur ve mekanik ventilasyon ihtiyacı %12,3 olarak belirlenmiştir. ARDS 65 yaş üzerinde, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Ağır klinik tablo ile seyreden hastalarda akciğer tutulumu hızlı progrese olabilir ve sepsis, septik şok, ARDS, çoklu organ yetmezliği gibi klinik tablolar daha sık görülebilir (45).

2.5. Risk Faktörleri

COVID-19 risk faktörleri viral, enfekte kişiye bağlı ve çevresel faktörler olarak 3'e ayrılır.

Viral risk faktörlerini; viral yük ve bulaşabilirlik;

Çevresel risk faktörlerini; kalabalık, mesleki risk, hayvan teması ve düşük eğitim seviyesi gibi faktörler;

Enfekte kişiye bağlı risk faktörlerini ise; yaş, cinsiyet, obezite ve komorbid hastalıklar oluşturur (46).

2.5.1. Viral Risk Faktörleri

Viral yük; SARS-CoV-2 reseptörleri dil, ağız ve solunum yolu epitel hücrelerinde bulunur(47). Vücuda giren koronavirüs 5-6 haftaya kadar yayılabilir(48). Asemptomatik hastalar semptomatiklerden fazla olduğu için bulaştırmacılık oranları daha yüksektir(60). Paola Rizzo ve ark.ın çalışmasına göre virüs sayısı yüksek olduğunda, şiddetli inflamasyon ve sitokin fırtınası meydana gelir ve bu durum kanser ve hayati tehlikeye neden olabilir(50). Sonuçta vücuda giren viral yük arttıkça hastalık oluşma riski ve bulaştırmacılık da artar.

Bulaşabilirlik; virüs temas ve damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bulaştırmacılıkta semptomu olmayan vakalar daha fazladır. Kuluçka döneminde de bulaşabileceği gibi(51) çelik yüzeyler, cam, telefon gibi yerlerde kalabilir(32) ve temasla bulaşabilir.

2.5.2. Enfekte Kişiye Bağlı Risk Faktörleri

Yaş; yaşla birlikte virüse yakalanma riski de artar. 50 yaş üzeri olanlar COVID-19 açısından hassastır(52).

Özellikle gençler asemptomatik olup bulaştırmacılıkta en önemli etkendirler(53). Yaşlılarda komorbid hastalıkların bulunması, bağışıklık sisteminin az çalışması, akciğer fonksiyonlarının azalması sebepleriyle virüs çoğalması ve proinflamatuvar yanıt daha fazla olup şiddetli semptomların olması, ARDS ve ölüm riski daha yüksektir(54).

Cinsiyet; COVID-19 erkeklerde daha fazla görülür. Erkekler iş hayatında daha aktif olmakla birlikte, riskli ve kalabalık yerlerde daha çok bulunurlar. Paulo ve arkadaşlarının çalışmasına göre karaciğer ve akciğerde daha çok bulunan ADAM17 proteini, çözünür ACE-2 miktarını arttırarak virüsün hücre içine girişini önler. Östradiol ADAM17 proteinini arttırarak virüsün hücre içine girişini engeller(50).

Komorbidite; hipertansiyon, diyabet, malignite, obezite, immünsüpresif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları virüs etkisini artırır. Hipertansiyon ve diyabet, en sık görülen kronik hastalıklardır. Artan glukoz düzeyi pulmoner inflamasyon, pulmoner mikroanjipati ve sitokin fonksiyon bozukluğu ile COVID-19 hastalarında mortalite riskini artırır(55). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan bazı ARB'lerin ACE2 reseptörlerini arttırarak virüsün hücreye girişini kolaylaştırdığı düşünülmektedir(47). Bir çalışmada virüsün miyosit hasarı oluşturarak mononükleer enflamatuar hücreleri uyarıldığı ve bu durumun hastalığın daha kötü seyretmesine neden olabildiği gösterilmiştir(48). Bir başka çalışmada ise vasküler fibroblastlar ve miyositlerde ACE2 ekspresyonu sebebiyle kardiyovasküler hastalığı bulunanların COVID-19'a daha duyarlı olduğu saptanmıştır(49). Malignitesi olan hastalarda bağışıklık sisteminin zayıf olması ve kemoterapi ilaçlarının etkisiyle hastalığın daha ölümcül olduğu düşünülmektedir(56).

2.5.3. Çevresel Risk Faktörleri

Kalabalık; virüs Çin Deniz Ürünleri Pazarı'ndaki insanlarda pnömoni tablosuyla ortaya çıktı. Damlacık yoluyla bulaştığından yayılımında kapalı ve kalabalık ortamlar ciddi risk faktörüdür (57). Ayrıca ibadethaneler, milli bayramlar, düğünler gibi toplumsal olaylar da risklidir.

Mesleki risk; sağlık çalışanları, taksi ve otobüs şoförleri, kuryeler, garsonlar, kuaförler en riskli meslek gruplarıdır. Maske, gözlük, eldiven, tulum gibi ekipman kullanmalarına rağmen sağlık çalışanlarında risk en fazladır. Bulaşın en sık nedenleri trakeal entübasyon, kardiyo pulmoner resüsitasyon, invaziv/ invaziv olmayan mekanik ventilasyon, derin trakeal aspirasyon gibi solunum yolunu ilgilendiren işlemlerin yapılmasıdır. Ülkemizde ve dünyada çok sayıda sağlık çalışanı enfekte oldu ve bazıları maalesef ölümle sonuçlandı. COVID-19, 2020 yılının sonunda meslek hastalığı ilan edildi (25).

Düşük eğitim seviyesi; eğitim düzeyi düşüktüğü bilinçsizlik nedeniyle sosyal mesafe kuralına uymama, maske kullanmama, izolasyon önlemlerine uymama, el hijyenine dikkat etmeme, temaslı eşyaların tekrar kullanımı gibi davranışlar artar ve dolayısıyla virüsün yayılımı artar (32).

2.6. Mortalite Risk Faktörleri

COVID-19 pandemisi başladıktan sonra tedaviyle ilgili klinisyenler ve bilim insanları, kritik hastalık ve ölüm riskini azaltmak için hastalığın progresyonuna neden olan faktörleri bulmak ve ortadan kaldırmak amacıyla çalışmalar yapmaya başlamışlardır. SARSCoV-2 enfeksiyonu 3027 hastayı kapsayan 13 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, kritik hastalarda diyabet, hipertansiyon, solunum yolları ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların bulunma oranının kritik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. 65 yaş üstü sigara içen erkeklerde hastalığın kritik ya da ölümcül olma ihtimalinin daha yüksek olduğu ve komorbid hastalıkların da COVID-19'un şiddetini büyük ölçüde etkilediği sonucuna varılmıştır(58). Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte ileri yaş ve diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kanser gibi komorbiditeleri olanlarda progresyon daha sıktır. Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) bunlara ek olarak ciddi obezite ve karaciğer hastalıklarını da eklemiştir (59).

Çin'de, 548 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ileri yaş, kardiyovasküler hastalık, hiperglisemi, hipertansiyon, kortikosteroid kullanımı, yüksek LDH seviyeleri olan erkek hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (60). Komorbiditelerin COVID-19 hasta riskine etkisinin araştırılması için 1558 hastayı içeren bir başka meta-analizde ise diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve serebrovasküler hastalık başlıca risk faktörleri olarak belirlenmiştir (61).

Çin'de, 575 hastaneden COVID-19 tanılı 2007 hastanın verileri analiz edilmiş ve kronik hastalık öyküsü bilgilerinin yetersizliği nedeniyle 417 hasta dışlanmıştır. Kalan 1590 vakanın 18'inin malignite öyküsüne sahip olduğu belirlenmiştir (en sık akciğer kanseri (18 hastanın beşi [%28])). COVID-19 ve malignitesi olan 16 hastadan dördü (18 hastadan ikisinin tedavi durumu bilinmiyor) son bir ay içinde kemoterapi almış olup, kalan 12 hastanın (%75) kür sağlanıp rutin takipte olduğu bildirilmiştir. Kanserli hastaların kansersiz hastalara göre daha yaşlı, sigara içme ve bilgisayarlı tomografi tutulum oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kanserli hastalarda cinsiyet, diğer komorbiditeler ve başlangıç semptomları arasında anlamlı bir fark

olmadığı fakat hasta kliniğinin daha ağır seyrettiği görüşmüştür. Kanseri hastalarda COVID-19'un daha kötü seyrettiği belirlenmiştir. Ayrıca, kanseri hastalarda COVID-19 daha kötü sonuçlara sebep olur ve doktorlara, hızlı progresyon olduğunda kanseri hastalara daha dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır(56).

COVID-19 risk ve sonuçlarındaki eşitsizliklerle ilgili verilerinin değerlendirildiği bir araştırmada 80 yaş ve üzeri hastaların ölüm ihtimali, 40 yaş altındakilere göre 70 kat fazladır. COVID-19 tanısı alanlarda mortalitenin erkeklerde kadınlara ve siyah, Asya'lılarda beyazlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (62). Çin Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre tanı alan 44500 hastada 70-79 yaş arasında mortalite %8, 80 yaş üzerinde ise %15'tir. Bu çalışmada tüm hastaların ölüm oranı ise %2,3 olarak hesaplanmıştır(30). İtalya'da da benzer şekilde 70-79 yaş ve 80 yaş ve üzeri gruplarda ölüm oranları %12 ve %20'dir (63).

Asemptomatik ve hafif klinikle seyreden COVID-19 tanılı 211 hastanın olduğu bir retrospektif çalışmada tedavi sonrası taburcu edilmiş ve sevk edilmiş (kritik aşamadakiler) gruplar arasındaki klinik ve demografik verilerdeki farklılıklar değerlendirilmiştir. Yüksek ateş, titreme, diyabet varlığı ve ilk göğüs röntgeninde bulgu olan COVID-19 hastalarının kötü prognozlu seyredeceğinin düşünülerek bu hastaların yakın izlenmesi gerektiği belirtilmiştir (64).

2.7. Laboratuvar Bulguları

COVID-19'un laboratuvar ve hematolojik bulguları hakkında bilgi birikimi her geçen gün artmaktadır(65). Bazı laboratuvar parametrelerindeki artma veya azalma, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi sonucuyla ilgili tahmin yürütülebilmesini sağlar. Klinik olarak kötü seyreden hastalarda genellikle troponin, akut faz reaktanları, karaciğer fonksiyon testleri ve miyoglobinde artış görülür (66). Prokalsitonin düzeyi genellikle düşüktür ve yüksek olması, hastalığa bir bakteriyel enfeksiyon eklendiğini düşündürülebilir (67). Bazı ülkelerde moleküler yöntemler sınırlı olması ve pahalı ekipmanlara, sertifikalı laboratuvarlara ve eğitimli personele ihtiyaç olması sebebiyle RT-PCR testleri sadece ciddi solunum semptomları olan kişilere yapılır. Bundan dolayı daha erişilebilir ve daha ucuz alternatif testler gereklidir (68). 3600 hasta ve 43 çalışma içeren bir meta-analizde en yaygın laboratuvar

değişikliklerinin sırayla, %68,6 artmış CRP, %57,4 azalmış lenfosit sayısı, %51,6 artmış LDH seviyesi olduğu belirlenmiştir (69). Çin Wuhan şehrinde COVID-19 tanımlı hastane yatışı olan 138 hastanın klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise 97 hastada lenfopeni (lenfosit sayısı, $0,8 \times 10^9 /L$ [medyan, 0,6-1,1]) (%70,3), 80 hastada uzamış protrombin zamanı (13,0 saniye [medyan, 12,7]) (%58), 55 hastada yüksek LDH düzeyi (261 U/L [medyan, 182-403]) (%39,9) saptanmıştır.(45) Çin'de 29 Ocak 2020'ye kadar 552 hastaneden alınan COVID-19 pozitif 1099 hasta verisine göre ilk başvuruda hastaların %83,2'sinde lenfopeni, %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni bulunmaktaydı(42). Lenfositlerin ve eozinofillerin kan sayımları ile plazma LDH, D-Dimer, ferritin ve CRP düzeyleri, şüpheli COVID-19 hastalarını ayırt etmek için bir araç olarak kullanılabilir (70).

Lenfopeninin (özellikle lenfosit oranı %20'nin altındaysa) COVID-19 ilerleyişi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (71). Ölüm oranı az olan COVID-19 tanımlı pediatrik hastalarda lenfopeni nadir görülürken, daha fazla olan yaşlılarda, özellikle şiddetli seyreden hastalarda lenfopeni daha sık görülür (72). COVID-19'da sitokin fırtınası için en önemli kriter lenfopeni olup düzensiz immün yanıt ve periferik CD4+T ve CD8+T hücrelerinin azalmasıyla immünsüpresif etkiye neden olmaktadır (73). Özellikle CD4+T hücre sayısı düşük olan HIV (Human Immunodeficiency Virus) pozitif hastalarda yoğun bakım yatışı ve mortalite oranı daha yüksektir (74). Özellikle yoğun bakımda tedavi gören kritik COVID-19 hastalarında lenfopeninin görülmesi, lenfosit sayısının hastalık prognozunda önemli faktörlerden biri olduğunu düşündürür.

CRP, 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından *S. pneumoniae* pnömonisi hastalarının serumunda keşfedilip "C fraksiyon proteini" olarak adlandırılmıştır. Bir akut faz proteini olan CRP'nin, enfeksiyonların ileri dönemlerinde daha yüksek olması sebebiyle ilk zamanlarda enfeksiyon biyobelirteci olduğu düşünülmüştür(75). CRP, sağlıklı kişilerde düşük düzeylerde bulunur (77). Enflamasyonu takiben IL-6 stimülasyonu ile karaciğerde sentezlenir ve metabolize olduğunda 1000 kata kadar yükselebilen seviyeleri görülebilir. Sonuçta enflamasyon sürecinin izleminde CRP seviyelerinin takibi önerilir. Enfeksiyon ve enflamasyonun tedavi yanıtının değerlendirmesinde, organik hastalıkların taramasında, immün yetmezliklerde araya giren enfeksiyonların saptanmasında CRP düzeylerinden yararlanılabilir (76).

Prokalsitonin, sağlıklı insanlarda tiroide üretilip kalsitonine dönüşerek sistemik dolaşıma girer. Enfeksiyon tablosu geliştiğinde böbrek, dalak, pankreas gibi organlarda da PCT üretilir (78). Son zamanlarda, birkaç çalışma, yüksek PCT seviyelerinin COVID-19'un şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir(53,54). Hu ve ark.nın 'COVID-19 hastalarında prokalsitonin seviyeleri' isimli çalışmalarında ortalama serum PCT düzeylerinin şiddetli hastalarda orta dereceli hastalara göre dört kattan fazla olduğunu ve kritik hastalarda orta dereceli hastalara göre sekiz kattan fazla olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, ölüm vakalarında, hastalık kötüleştikçe serum PCT seviyeleri arttı. PCT'nin COVID-19'da hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceğini ve SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların ciddiyetinin belirlenmesine katkıda bulunabileceğini, ayrıca seri PCT ölçümünün prognozu tahmin etmede fayda sağladığını öne sürmüştür (45).

D-Dimer, fibrinolitik sistemin trombüsü parçalanması sonucu oluşan çözünebilir bir üründür. SARS-CoV-2/trombosit etkileşimi, fazla trombosit aktivasyonu ve yıkımı ile sonuçlanır. Endotelial ve miyokardiyal dokunun viral maruziyeti sonucu oluşan enflamasyon, lökosit aktivasyonu, IL-6, nötrofilin patojenle savaşırken kullandığı alternatif savunma yöntemi (NETosis), enflamatuvar mediyatör salınımı ve endotel hücre aktivasyonu yoluyla fibrinojen artışına neden olur. Hastalarda hem intrensek, hem de ekstresek yolların aktivasyonu pıhtılaşma ve fibrinoliz kademeleri ile sonuçlanır (79). COVID-19 hastalarında sistemik pıhtılaşma, fibrinoliz ve kardiyopulmoner hasar görülmüştür. Başlangıçta primer sorunun alt solunum yolu enfeksiyonu olduğu düşünülürken, tedavi edilip incelendikçe, hematolojik komplikasyonların morbidite ve mortalitenin önemli bir faktörü olduğu görülmüştür (80). COVID-19 hastalarında trombotik olay riski yaklaşık %31'dir ve orantılı olarak pulmoner emboli riski de artar (81). Hastalarda yüksek d-dimer düzeylerinin artmış ölüm oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (48). Hastaneye başvuran COVID-19 hastalarında d-dimer seviyelerinin 2 µg/ml'den yüksek olması, hastalık prognozunun kötü olacağını düşündürür (82). 483 COVID-19 hastasının verilerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %80,1'inde d-dimer yüksektir ($\geq 0,50$ µg/mL) (83). Şiddetli COVID-19 hastalarında erken dönemde yüksek d-dimer düzeyi prognostik bir faktör olarak kullanılabilir (84).

2.8. Görüntüleme Bulguları

COVID-19 tanısında, bilgisayarlı tomografii, akciğer grafisinden daha duyarlıdır. Hastalığın bildirilen en yaygın bulguları tomografide görülebilen akciğerde buzlu cam görünümü (GGO) ve konsolidasyon olmuştur. GGO'yu akciğer grafisinde saptayabilmek tomografiyegöre çok daha zordur(85). Ancak, enfeksiyon varlığından şüphelenilen ve solunum sıkıntısı şikayetiyle başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde akciğer grafisi faydalı olabilir(86).

Ultrasonografi ile akciğer görüntülemesi; özellikle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda virüs ile enfekte hastaları taşıma riskli olmadan akciğerlerin (B çizgilerinin varlığını, konsolide alanları hava bronkogramlarını görebilmek ve plevral efüzyon tespiti) ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilebilmesini sağlar. Diğer tarama yöntemlerinin yan etkilerinden (radyasyon, transver-bulaş sorunu vs) kaçınmak için de USG kullanılabilir (87).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akciğer parankiminin değerlendirilmesinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemi değildir. Fakat toraks tomografi ile benzer sonuçlarının olduğu görülmüştür. Pediatrik yaş grubunda ve gebe hastalarda COVID-19 hastalığının değerlendirmesinde toraks tomografide radyasyon olması sebebiyle MRG ön plandadır. MRG'nin, akciğer parankim yapısını ve plevral anormalliklerini detaylı gösterebilmede tomografi kadar etkin olduğu görülmüştür (88).

Toraks tomografisi, COVID-19 hastalığının erken dönemlerinde de tanı için yüksek duyarlı olması nedeniyle erken evredeki hastalarda, asemptomatik taşıyıcılarda ve RT-PCR testi yanlış negatif olanlarda önemli olmaktadır (89).

COVID-19 tanısı RT-PCR ile doğrulanan hafif kliniği olan hastalarda, kötü prognoz için risk faktörleri olmayanlar da ve RT-PCR testi negatif sonuçlanıp hafif semptomları olan hastalarda toraks tomografiye ihtiyaç duyulmamaktadır (4).

Klinik ve laboratuvar değerlendirmeye ön planda COVID-19 tanısı düşünülmeyen hastalarda, toraks tomografide COVID-19 hastalığı tipik görüntüleri olmayan hastalardaki bulguların birçok önemli nedeni olabilir. Bu sebeple toraks tomografisine diğer tanılar düşünülerek de bakılmalıdır (90).

COVID-19 kliniğinin progrese olduğu, enfeksiyonun üzerine bakteriyel enfeksiyonun ya da pulmoner embolinin eklendiği, olası bir miyokart hasarına bağlı kalp yetmezliğinin geliştiği durumlarda daha iyi değerlendirme için tomografisine bakmak gereklidir (4).

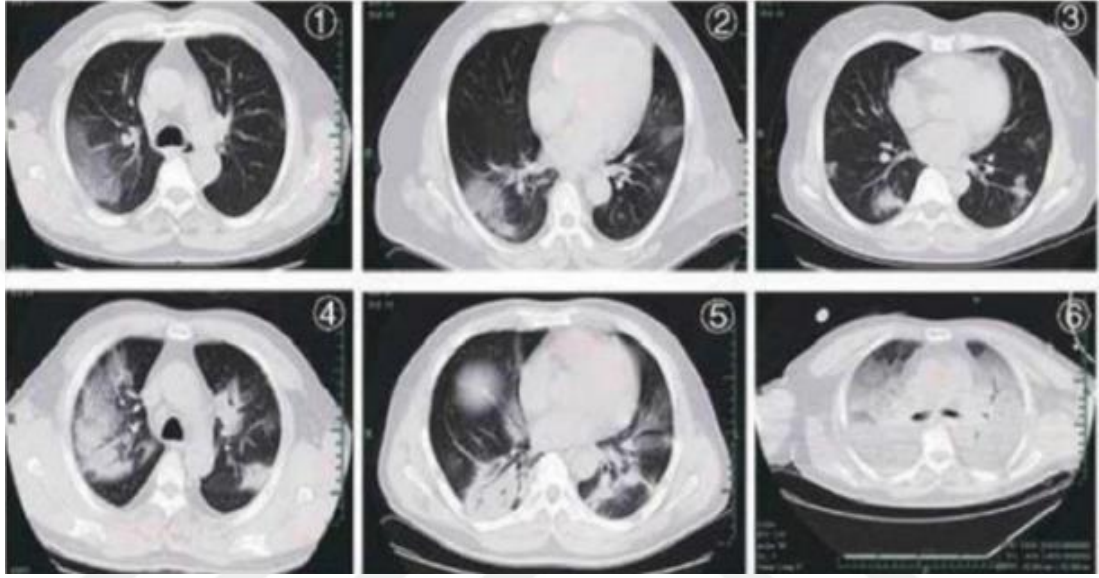
Hastalığın tedavi sürecine cevabının değerlendirilmesinde klinik ve laboratuvar tetkikleri daha önemlidir ve tomografi kullanılması önerilmemektedir. Yeni gelişen pulmoner emboli şüphesi varlığında, tedavi süreci değişeceğinden mümkünse kontrastlı tomografi ile yeniden değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca mekanik ventilatör ya da enfeksiyon kaynaklı gelişme ihtimali olan patolojiler ile mevcut durumun ayrımının yapılması amacıyla COVID-19 iyileştikten sonra kontrol tomografi çekmek gerekebilir (4).

Toraks tomografide COVID-19 hastalığının erken döneminde (0-4 gün) görülen en yaygın patoloji GGO'dur. Devam eden günlerde (5-8 gün) özellikle GGO'nun sayı ve boyutunun artması, kademeli olarak GGO'nun multi odaklı hale gelmesi göze çarpar. Hastalık kliniğinin pik yaptığı dönemde (9-13 gün) bir akciğer tutulumu daha yaygındır ve akciğer konsolide alanları daha fazla görülür (91). Rezorbsiyon döneminde ise konsolide alanların emilmesiyle oluşan fibrotik bantların görülür (92).

COVID-19'un erken dönemlerinde toraks tomografide subplevrada, akciğer çevresinde ve her iki lobda buzlu cam opasiteleri veya düzensiz gölgelenmeler görülebilir. Lezyonların uzun ekseni plevraya paralel olarak seyrederek. Bazı olgularda 'crazy paving' (Arnavut kaldırımı) denilen intralobüler interstisyel kalınlaşmalar ve interlobüler septal kalınlaşmalar görülebilir. Bunlardan daha nadir olarak da GGO'ya sahip bronşlarda lokalize olarak nodüller, soliter ya da düzensiz patolojik görüntüler oluşabilir (93). Araştırmalarda COVID-19 hastalarındaki en erken toraks tomografi bulgusunun GGO olduğu belirtilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, hafif klinikle seyreden hastalarda çoğunlukla tek taraflı periferik yerleşimli multi odaklı olduğunu göstermektedir. Bunlar yedi gün içinde progrese olarak bilateral yaygın tutulum haline gelebilir. GGO'lar 1-3 hafta sonunda konsolide olur (91), (Şekil 3).

Hastalık ilerledikçe, oluşan patolojik bulguların yayılarak yoğunluğunun arttığı ve 7-10 günlerde hava bronkogramı içeren konsolide alanların oluştuğu görülmüştür.

Kliniği daha şiddetli hastalarda, daha yaygın konsolide alanları tüm parankimi kaplayarak ‘beyaz akciğer’ görünümü oluşturabilir. Hastalık iyileştikçe GGO’ların hemen hepsi rezorbe olabilir ve konsolide alanların bir kısmı subplevral retükülasyon ve fibrotik bantlar şeklinde skar bırakarak geriler. Multilober tutulumu olan hastalar progresyon açısından sıkı gözlenmelidir (93).



Şekil 3. COVID-19'un tipik toraks tomografi özellikleri: 1, 2: Düzensiz GGO, 3: Nodüller ve düzensiz eksüdasyon, 4, 5: Multifokal konsolidasyon lezyonları, 6: Dağınık konsolidasyon ‘beyaz akciğer’

2.9. Tanı

COVID-19 tanısı, epidemiyolojik geçmiş, klinik belirtiler ve immün tanımlama ve nükleik asit tespiti gibi radyolojik ve laboratuvar tetkikleriyle konulur. COVID-19 hastalarının klinik semptom (öksürük, ateş, nefes darlığı) ve bulguları atipiktir (94). Nedeni belli olmayan ateş yüksekliği ve solunum semptomları olan hastalarda da COVID-19 düşünülmelidir. Ateş, öksürük, nefes darlığı, tat/koku kaybı, boğaz ağrısı, kas ağrıları, baş ağrısı, ishal gibi belirtilerden en az biri ve semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde COVID-19 tanılı biri ile teması olunması yüksek risk olarak değerlendirilir (23). Enfeksiyonun doğrulanması için altın standart, viral RNA'nın gerçek zamanlı reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile amplifikasyonudur.

RT-PCR gibi nükleik asid amplifikasyon testi ile viral RNA'ya özgü dizilerinin saptanması ve lüzum halinde nükleik asit dizi analizi ile COVID-19 vakaları doğrulanır (23). Doğru zamanda, doğru anatomik bölgeden, doğru solunum yolu örneğini almak, hatasız ve hızlı tanı için çok önemlidir. Solunum yolu virüsleriyle ilgili önceden yapılmış olan çalışmalar, nazofarengeal sürüntü örneklerinin orofarengeal sürüntü örneklerinden daha hassas olduğunu göstermiştir. Nazofarengeal ve orofarengeal örneğin beraber alınması, viral varyasyona rağmen duyarlılığı arttırabilir (95). COVID-19 salgını sırasında Çin'de orofarengeal s r nt n n daha sık kullanıldığı bildirilmiştir. Ancak SARS-CoV-2 RNA orofarengeal s r nt lerinin %32'sinde tespit edilmiş ve bu oranın nazofarengeal sürüntü örneklerinde tespit edilenden (% 63) ciddi ölçüde daha düşük olduğu g r lm ştir (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Planı

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (S.B.Ü) Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.12.2020 tarihinde, 2020/88 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma yürütülürken İyi Klinik Uygulamalar ve Helsinki Deklerasyonu Kurallarına tam uyum sağlanmıştır. Ayrıca şeffaf raporlama yapılabilmesi amacıyla STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) ve TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis) kuralları uygulanmıştır.

S.B.Ü. Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma hastanesi acil servisine 05.01.2021 ile 14.04.2021 tarihleri arasında başvuran COVID-19 PCR test sonucu (+) ve akciğer tomografisi çekilmiş olgular alındı.

Prospektif gözlemsel çalışmamızın amacına uygun olarak başvuru bulguları kaydedildi. Hedef (bağımlı) değişken olarak seçilen başvuru sonrası ölüm görülmesi için ise 28 gün boyunca takip planlandı.

Prospektif ve tek merkezli olarak yapılan bu çalışmaya, 18 yaş üstü hastalar arasından akciğer tomografisi çekilmiş olup COVID PCR testi (+) tespit edilerek COVID tanısı alıp; çalışmaya katılım onayı sözlü ve yazılı olarak alınan hastalar dahil edildi. Hastaların akciğer tomografilerindeki pulmoner infiltrasyonların dereceleri MPR görüntülerde 10 yılın üzerinde deneyime sahip, klinik verilere kör olan bir radyolog tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Çalışılan bazı hemogram ve biyokimya değerleri kaydedildi. Hastaların başvuru sonrası 28 gün içindeki ölüm durumları olgu rapor formuna kaydedildi. Başvuru sonrası 28 gün içinde mortalite ile sonuçlanan vakalar, hastane epikriz notları incelenerek veya yakınları aranarak teyit edildi. Olgulara bu çalışma kapsamında herhangi bir tıbbi müdahalede bulunulmadı.

Çalışmamızdaki birincil amacımız PCR (+) olan COVID-19 hastalarının ilk başvurularındaki toraks tomografi tutulum oranlarının kısa dönem prognozu öngörmedeki değerini araştırmak ve ikincil amacımız ise kan tetkiklerindeki parametreler ile birlikte toraks tomografi tutulum oranlarının prognozla ilişkisini araştırmaktı.

Sonrasında elde edilen verilerin ileri istatistiksel analizleri yapıldı.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- ✓ PCR(+) ve bilgisayarlı tomografi çekilmiş hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- ✓ Gebeler
- ✓ Çalışma Süresi İçerisinde Çalışmaya Katılımdan Vazgeçen Hastalar
- ✓ Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamamış olanlar
- ✓ Önceden COVID-19 tanısı olup başvuru yapanlar

Yukarıda belirtilen dışlama kriterlerini taşıyan kişilerin çalışma başlangıç değerlendirmesi sonrası çalışma dışında tutularak, çalışma için yapılacak ileri incelemelere dahil edilmemesi planlanmıştır.

3.3. Çalışma Protokolü

Prospektif ve tek merkezli olarak yapılan bu çalışmada 05.01.2021 ile 14.04.2021 tarihleri arasında Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine COVID-19 ön tanısıyla ilk kez başvuran hastalar arasından, 18 yaş üstü COVID PCR testi (+) ve akciğer tomografisi çekilmiş hastalar alınmış olup; çalışmaya katılım onayı, sözlü ve yazılı olarak alınan hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), mevcut olan kronik hastalıkları (Epilepsi, SVO, Malignite, Hipertansiyon, Kronik Böbrek Yetmezliği, Koroner Arter Hastalığı, Konjestif Kalp Yetmezliği, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Astım, Diğer) bakıldı. Hastaların 28 gün içindeki ölüm durumları olgu rapor formuna işlendi. Hastaların belirlenen hemogram, biyokimya parametreleri olgu rapor formuna eklendi.

Çalışmaya dahil edilen olguların 28 günlük ölüm olup olmadığı başvurduktan sonraki 28 günlük dönem geçtikten sonra hastane sistemindeki epikriz notlarından bakılması veya hasta yakınlarından telefonla arayarak bilgi alınması yoluyla kaydedildi. Hastaların toraks tomografileri radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Demografik veriler için tanımlayıcı istatistikler uygulanmıştır. Ölçümle belirlenen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelenerek, ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ile veya ortanca, en küçük ve en büyük değer ile özetlenmiştir. Parametrik test yöntemlerinde ortalama değeri, parametrik olmayan test yöntemlerinde ortalama değeri yerine medyan (ortanca) değeri kullanılmıştır. Verilerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk uyum iyiliği testiyle incelenmiştir. Değişkenler ilgili hipoteze göre normallik varsayımı sağlanmıyorsa iki örneklem Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi, normallik varsayımı sağlamıyorsa iki örneklem bağımsız t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki ilişkilerde kategorik değişkenler için Pearson χ^2 testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. COVID-19 nedeniyle izlenen hastaların prognozunu belirlemede bağımsız değişkenlerden lökosit, lenfosit, CRP, Prokalsitonin ve D-dimer değişkenlerinin etkisini incelemek için ROC analizi kullanılmıştır. COVID-19 nedeniyle hastanın mortalite durumunun modellenmesi için Mann Witney, ki-kare ve Bağımsız t-Testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 1. Demografik Bulgular, Başvuru Şikayetleri ve Ek Hastalık Verileri

Demografik Bulgular	Yaşayan Hasta (n=188) n(%)	Ölen Hasta (n=62) n(%)	Toplam (n=250) n(%)	p değeri
Cinsiyet				
Erkek	82 (%43.6)	46 (%74.2)	128 (%51.2)	0.000*
Kadın	106 (%56.4)	16 (%25.8)	122 (%48.8)	
Yaş	63.02±16.784	77.24±8.874	66.54±16.394	0.000*
Başvuru Şikayetleri	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
Öksürük	158 (%84.0)	47 (%75.8)	205 (%82.0)	0.203
Dispne	79 (%42.0)	57 (%91.9)	136 (%54.4)	0.000*
İshal	27 (%14.4)	4 (%6.5)	31 (%12.4)	0.153
Tat / koku kaybı	3 (%1.6)	0 (%0.0)	3 (%1.2)	1.000
Baş ağrısı	34 (%18.1)	2 (%3.2)	36 (%14.4)	0.007*
Ek Hastalıklar				
HT	122 (%64.9)	51 (%82.3)	173 (%69.2)	0.016*
DM	46 (%24.5)	33 (%53.2)	79 (%31.6)	0.000*
ASTIM/KOAH	51 (%27.1)	24 (%38.7)	75 (%30.0)	0.117
KKY	14 (%7.4)	17 (%27.4)	31 (%12.4)	0.000*
KBY	18 (%9.6)	17 (%27.4)	35 (%14.0)	0.001*
Ek Hastalık Sayısı	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
0	3 (%1.2)	45 (%18)	48 (%19.2)	0.000*
1	10 (%4)	60 (%2.4)	70 (28)	
2	23 (%9.2)	62 (%24.8)	85 (%34)	
3	18 (%7.2)	18 (%7.2)	36 (%14.4)	
4+	8 (%3.2)	3 (%1.2)	11 (%4.4)	

Çalışmaya 250 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalite dağılımı incelendiğinde 250 hastanın 62 (%24.8)’si vefat ederken, 188 (%75.2)’i yaşamaktadır.

İncelenen hastaların cinsiyetleri göz önüne alındığında 250 hastanın 128 (%51.2)’i erkek, 122 (%48.8)’si kadındır. İyileşen grupta 188 hastanın 82 (%43.6)’si erkek ve 106 (%56.4)’sı kadın, ölen grupta ise 62 hastanın 46 (%74.2)’si erkek ve 16 (%25.8)’sı kadındır. Gruplar arası cinsiyet değişkeni incelendiğinde ölen grupta

erkeklerin üstünlüğüne yönelik anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p değeri=0.000<0.05).

Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama yaşı 66.54±16.394 (minimum yaş 20, maksimum yaş 97) olarak bulunmuştur. İyileşen hastaların ortalama yaşı 63.02±16.784 (minimum yaş 20, maksimum yaş 97) olarak hesaplanırken ölen hastaların yaş ortalamaları 77.24±8.874 (minimum yaş 60, maksimum yaş 93) olarak bulunmuştur. Ölen ve iyileşen gruplarındaki hastaların yaşları arasındaki anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p değeri=0.000<0.05). Yani ölen gruptaki hastalar iyileşen gruptakilerden önemli ölçüde daha yaşlı olarak saptanmıştır.

Hastaların başvuru şikayetlerine göre mortalite durumu incelendiğinde, ölen hastaların 47 (%75.8)'sinde öksürük, 57 (%91.9)'sinde dispne, 4 (%6.5)'ünde ishal ve 2 (%3.2)'sinde baş ağrısı şikayeti görülmüştür. Tat/koku kaybı yaşayan 3 hastanın hiçbiri vefat etmemiştir. Başvuru şikayetleri ile hastanın mortalite durumu arasında ilişki testinde Dispne ve Baş Ağrısı haricinde elde edilen tüm p değerleri 0.05'ten büyük çıkmıştır (p değerleri>0.05). Yani başvuru şikayetleri ile hastanın mortalite durumu arasında Dispne ve Baş Ağrısı haricinde anlamlı bir ilişki yoktur. Dispne ve Baş Ağrısı ile hastanın mortalite durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p değerleri<0.05). Dispne şikâyeti ile hastanın mortalite durumu arasında %43.3'lük orta dereceli bir ilişki varken baş ağrısı şikayeti ile hastanın mortalite durumu arasında %18.3'lük zayıf dereceli bir ilişki bulunmuştur (p değeri=0.04<0.05).

Çalışmaya alınan hastalardaki ek hastalık dağılımı incelendiğinde en fazla görülen ilk üç ek hastalığın HT (n=173, %69.2), DM (n=79, %31.6) ve ASTIM/KOAH (n=75, %30.0) olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların 31 (%12.4)'inde KKY ve 35 (%14.0)'inde KBY görülmüştür. Çalışmada ele alınan hastaların ek hastalıklarına göre mortalite durumları incelendiğinde, ölen hastaların en çok HT (n=51, %82.3), DM (n=33, %53.2) ve ASTIM/KOAH (n=24, %38.7) kronik ek hastalıklara sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ölen hastaların 17 (%27.4)'sinde KKY ve KBY ek hastalıkları gözlenmiştir. Hastaların kronik ek hastalıkları ile mortalite durumu arasında ilişki testinde elde edilen tüm p değerleri ASTIM/KOAH değişkeni haricinde 0.05'ten küçük çıkmıştır (p değerleri<0.05). Ek hastalıklar (ASTIM/KOAH değişkeni haricinde) ile hastanın mortalite durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Ölen hastalardan, kronik hastalığı olmayan 3 kişi, kronik hastalık sayısı 1 olan 10 kişi, kronik hastalığı sayısı 2 olan 23 kişi, kronik hastalığı sayısı 3 olan 18 kişi ve kronik hastalığı sayısı 4'ten fazla olan 8 kişi bulunmaktadır. Yaşayan hastalardan, kronik hastalığı olmayan 45 kişi, kronik hastalık sayısı 1 olan 60 kişi, kronik hastalığı sayısı 2 olan 62 kişi, kronik hastalığı sayısı 3 olan 18 kişi ve kronik hastalığı sayısı 4'ten fazla olan 3 kişi olmuştur. Kronik ek hastalık sayısı ile hastanın mortalite durumu arasındaki ilişki incelendiğinde p değeri=0.000<0.05 olarak bulunmuştur. Yani, kronik hastalık sayısı ile hastanın mortalite olma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır.

Tablo 2. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Değerleri	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
WBC	6.667±2.764 6.05 (2.1-21.6)	8.129±4.534 7.1 (2.3-21.7)	7.030±3.343 6.2 (2.1-21.7)	0.056
LYM	1.472±0.875 1.3 (0.2-9.5)	1.052±0.848 0.8 (0.2-4.9)	1.368±0.885 1.2 (0.2-9.5)	0.000*
CRP	42.87±55.62 16.35 (0.0-319.6)	92.195±58.062 86.63 (0.0-256.9)	55.105±60.036 39.63 (0.0-319.56)	0.000*
Prokalsitonin	0.302±1.821 0.05 (0.001-24.0)	1.44±6.041 0.22 (0.03-44.74)	0.584±3.416 0.07(0.001-44.74)	0.000*
D-dimer	727.53±1406.46 352.5 (95-11420)	2094.68±3392.11 695.0 (95-15425)	1066.58±2157.405 400.0 (95-15425)	0.000*

İncelenen hastalardan ölen grupta WBC8.129±4.534 (ortanca=7.1,min-max=2.3-21.7) olarak hesaplanırken yaşayan hastalarda ise 6.667±2.764 (ortanca=6.05, min-max=2.1-21.6) olarak bulunmuştur. Hastaların LYM değerleri incelendiğinde, ölen hastaların değerleri1.052±0.848 (ortanca=0.8, min-max =0.2-4.9)olarak bulunurken yaşayan hastaların değerleri ise1.472±0.875 (ortanca=1.3, min-max=0.2-9.5)'dur. CRP değerleri incelendiğinde ölen hasta grubunun92.195±58.062 (ortanca=86.63, min-max=0.0-256.9), yaşayan hasta grubunun ise 42.87±55.62 (ortanca=16.35, min-max=0.0-319.6) olarak gözlenmiştir. Hastaların prokalsitonin değerleri incelendiğinde, ölen hastaların değerleri 1.44±6.041 (ortanca=0.22, min-max=0.03-44.74), yaşayan hastaların değerleri ise 0.302±1.821 (ortanca=0.05, min-max=0.001-24.0) olarak hesaplanmıştır. D-dimer değerleri incelenen hastalarda ölen grupta 2094.68±3392.11 (ortanca=695.0, min-max=95-15425), yaşayan grupta ise 727.53±1406.46 (ortanca=352.5, min-max=95-11420) olarak gözlenmiştir.

Bağımsız örneklemir Mann-Whitney testi sonucunda p değeri=0.056>0.05 olduğundan ölen hastaların WBC değeri, yaşayan hastaların WBC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Bağımsız örneklemir Mann-Whitney testi sonucunda p değeri=0.000<0.05 olduğundan ölen hastaların LYM medyan değeri (M=0.8) ile yaşayan hastaların LYM medyan değeri (M=1.3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Yani, ölen hastaların LYM değeri, yaşayan hastalara göre daha düşüktür.

Bağımsız örneklemir Mann-Whitney testi sonucunda p değeri=0.000<0.05 olduğundan ölen hastaların CRP medyan değeri (M=86.63) ile yaşayan hastaların CRP medyan değeri (M=16.35) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Yani, ölen hastaların CRP değeri, yaşayan hastalara göre daha yüksektir.

Bağımsız örneklemir Mann-Whitney testi sonucunda p değeri=0.000<0.05 olduğundan ölen hastaların Prokalsitonin medyan değeri (M=0.22) ile yaşayan hastaların Prokalsitonin medyan değeri (M=0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Yani, ölen hastaların Prokalsitonin değeri, yaşayan hastalara göre daha yüksektir.

Bağımsız örneklemir Mann-Whitney testi sonucunda p değeri=0.000<0.05 olduğundan ölen hastaların D-dimer medyan değeri (M=695) ile yaşayan hastaların D-dimer medyan değeri (M=352.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Yani, ölen hastaların D-dimer değeri, yaşayan hastalara göre daha yüksektir.

Tablo 3. Akciğer Tomografisi Tutulum Bulguları

Tomografi Tutulum Oranları	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
Yok	52 (%20.8)	4 (%1.6)	56 (%22.4)	0.000*
Hafif	102 (%40.8)	32 (%12.8)	136 (%53.6)	0.000*
Orta	29 (%11.6)	14 (%5.6)	43 (%17.2)	0.12
Yaygın	5 (%2)	10 (%4)	15 (%6)	0.000*
Loblardaki Tutulum Oranları (%)	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
Sağ üst	2.0 (0.0-82.0)	3.0 (0.0-98.0)	2.0 (0.0-98.0)	0.001*
Sağ orta	2.5 (0.0-65.0)	4.0 (0.0-96.0)	3.0 (0.0-96.0)	0.009*
Sağ alt	5.0 (0.0-95.0)	15.5 (0.0-100.0)	5.0 (0.0-100.0)	0.003*
Sol üst	2.0 (0.0-56.0)	6.5 (0.0-93.0)	2.0 (0.0-93.0)	0.000*
Sol alt	3.0 (0.0-61.0)	15.0 (0.0-96.0)	4.0 (0.0-96.0)	0.000*

Hastaların Toraks BT'lerinin COVID-19 pnömonisi açısından toplam tutulum oranları dağılımı incelendiğinde tutulumu olmayan 56 (%22.4) hasta, hafif dereceli tutulumu olan 136 (%54.4) hasta, orta dereceli tutulumu olan 43 (%17.2) hasta ve yaygın dereceli tutulumu olan 15 (%6) hasta olduğu gözlenmiştir.

Hastaların Toraks BT'lerinin COVID-19 pnömonisi açısından toplam tutulum oranlarına göre mortalite dağılımı incelendiğinde tutulumu olmayan hastaların 4'ü (%7.2), hafif tutulumu olan hastaların 32'sinin (%12.8), orta tutulumu olan hastaların 14'u (%5.6) ve yaygın tutulumu olan hastaların 10'unun (%4) öldüğü gözlenmiştir.

Tomografi tutulum oranlarına göre mortaliteye baktığımızda tutulumu olmayan ve hafif tutulumu olan hastaların mortalitesi anlamlı olarak düşüken yaygın tutulumu olanların mortalitesi yüksektir. Orta tutulumu olanlarda ise mortalite açısından anlamlı fark yoktur.

Pearson χ^2 testi sonucunda p değeri=0.000<0.05 olarak hesaplanmıştır. Yani toplam tutulum ile hastaların mortalitesi arasında anlamlı ilişki vardır. Tutulum arttıkça mortalite artmaktadır.

Toraks BT'lerin COVID-19 pnömonisi açısından bölgesel tutulum dağılımının homojen olup olmadığının testinde p değeri 0.000 çıkmıştır. p değeri=0.000<0.05 olduğundan, Toraks BT'lerin COVID-19 pnömonisi açısından bölgesel tutulum dağılımının homojen olmadığı %95 güvenle söylenebilir. COVID-19 pnömonisi en çok sağ alt lob tutulumu görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların loblara göre tutulum oranları ile mortalite durumları karşılaştırıldığında,

- Ex olan hastaların sağ üst lob tutulum oranlarının medyan değeri (M=3.0) ile ex olmayan hastaların sağ üst lob tutulum oranlarının medyan değeri (M=2.0) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri=0.001<0.05). Yani, ex olan hastaların sağ üst lobdaki tutulum değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir.
- Ex olan hastaların sağ orta lob tutulum oranlarının medyan değeri (M=4.0) ile ex olmayan hastaların sağ orta lob tutulum oranlarının medyan değeri (M=2.5) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri=0.009<0.05). Yani, ex olan hastaların sağ orta lobdaki tutulum değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir.

- Ex olan hastaların sağ alt lob tutulum oranlarının medyan değeri ($M=15.5$) ile ex olmayan hastaların sağ alt lob tutulum oranlarının medyan değeri ($M=5.0$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.003<0.05$). Yani, ex olan hastaların sağ alt lobdaki tutulum değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir.
- Ex olan hastaların sol üst lob tutulum oranlarının medyan değeri ($M=6.5$) ile ex olmayan hastaların sol üst lob tutulum oranlarının medyan değeri ($M=2.0$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.000<0.05$). Yani, ex olan hastaların sol üst lobdaki tutulum değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir.
- Ex olan hastaların sol alt lob tutulum oranlarının medyan değeri ($M=15.0$) ile ex olmayan hastaların sol alt lob tutulum oranlarının medyan değeri ($M=3.0$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.000<0.05$). Yani, ex olan hastaların sol alt lobdaki tutulum değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir.

Tablo 4. Akciğer Tomografisi Tutulum ve Kan Parametrelerinin Mortaliteyle İlişkisi

Tutulum Olmayan Hastalarda Laboratuvar Değerleri	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
WBC	5.95 (3.10-16.10)	5.05 (3.60-7.80)	5.80 (3.10-16.10)	0.233
LYM	1.454±0.637	0.875±0.25	1.412±0.634	0.320
CRP	2.72 (0.00-172.68)	18.365±20.06	2.97 (0.00-172.68)	0.291
Prokalsitonin	0.04 (0.001-4.60)	0.058±0.03	0.04 (0.001-4.60)	0.296
D-dimer	297.5 (95-11270)	1053.75±941.48	305.0 (95-11270)	0.052
Hafif Tutulumu Olan Hastalarda Laboratuvar Değerleri	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
WBC	5.80 (2.10-19.80)	6.65 (2.30-21.70)	5.90 (2.10-21.70)	0.119
LYM	1.30 (0.30-9.50)	0.90 (0.40-2.70)	1.30 (0.30-9.50)	0.002*
CRP	16.26 (0.0-213.91)	70.73 (0.0-256.9)	27.90 (0.0-256.9)	0.000*
Prokalsitonin	0.05 (0.008-4.27)	0.19 (0.06-44.74)	0.07 (0.008-44.74)	0.000*
D-dimer	332.5 (95-11420)	594.0 (95-15425)	372.5 (95-15425)	0.000*
Orta Tutulumu Olan Hastalarda Laboratuvar Değerleri	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
WBC	7.70 (3.5-21.6)	8.60 (3.3-20.8)	8.20 (3.3-21.6)	0.378
LYM	1.4 (0.5-2.8)	0.85 (0.20-4.90)	1.20 (0.20-4.90)	0.040*
CRP	81.3 (20.2-319.6)	131.5 (15.4-158.6)	103.0 (15.4-319.6)	0.047*
Prokalsitonin	0.09 (0.02-24)	0.28 (0.07-2.98)	0.17 (0.02-24)	0.011*
D-dimer	485 (185-4275)	877.5 (305-15090)	570 (185-15090)	0.039*
Yaygın Tutulumu Olan Hastalarda Laboratuvar Değerleri	Yaşayan	Ölen	Toplam	p değeri
WBC	8.62±3.556	9.57±5.224	9.253±4.623	0.722
LYM	0.9 (0.5-1.9)	0.5 (0.30-1.30)	0.7 (0.30-1.90)	0.129
CRP	159.79±85.408	142.924±50.510	148.546±61.579	0.635
Prokalsitonin	0.24 (0.10-0.31)	0.235 (0.10-17.9)	0.24 (0.10-17.90)	0.513
D-dimer	1380 (285-2480)	1380 (350-6335)	1380 (285-6335)	0.594

Tutulumu olmayan hastaların WBC değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların WBC değerleri ile ex olmayan hastaların WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri=0.233>0.05). Tutulumu olmayan hastaların LYM değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların LYM değerleri ile ex olmayan hastaların LYM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri=0.320>0.05). Tutulumu olmayan hastaların CRP değerleri incelendiğinde, ex

olan hastaların CRP değerleri ile ex olmayan hastaların CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.291>0.05$). Tutulumu olmayan hastaların Prokalsitonin değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların Prokalsitonin değerleri ile ex olmayan hastaların Prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.296>0.05$). Tutulumu olmayan hastaların D-dimer değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların D-dimer değerleri ile ex olmayan hastaların D-dimer değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p değeri= $0.052>0.05$).

Hafif tutulumu olan hastaların WBC değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların WBC değerleri ile ex olmayan hastaların WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.119>0.05$). Hafif tutulumu olan hastaların LYM değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların LYM değerleri ile ex olmayan hastaların LYM değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.002<0.05$). Ex olan hastaların LYM değerleri ex olmayan hastalara göre daha düşüktür. Hafif tutulumu olan hastaların CRP değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların CRP değerleri ile ex olmayan hastaların CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.000<0.05$). Ex olan hastaların CRP değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir. Hafif tutulumu olan hastaların Prokalsitonin değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların Prokalsitonin değerleri ile ex olmayan hastaların Prokalsitonin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.000<0.05$). Ex olan hastaların Prokalsitonin değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir. Hafif tutulumu olan hastaların D-dimer değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların D-dimer değerleri ile ex olmayan hastaların D-dimer değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.000<0.05$). Ex olan hastaların D-dimer değeri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir.

Orta tutulumu olan hastaların WBC değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların WBC değerleri ile ex olmayan hastaların WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.378>0.05$). Orta tutulumu olan hastaların LYM değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların LYM değerleri ile ex olmayan hastaların LYM değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.04<0.05$). Ex olan hastaların LYM değerleri ex olmayan hastalara göre daha düşüktür. Orta tutulumu olan hastaların CRP değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların CRP değerleri ile ex

olmayan hastaların CRP değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p değeri= $0.047 < 0.05$). Ex olan hastaların CRP değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir. Orta tutulumu olan hastaların Prokalsitonin değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların Prokalsitonin değerleri ile ex olmayan hastaların Prokalsitonin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.011 < 0.05$). Ex olan hastaların Prokalsitonin değerleri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir. Orta tutulumu olan hastaların D-dimer değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların D-dimer değerleri ile ex olmayan hastaların D-dimer değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri= $0.039 < 0.05$). Ex olan hastaların D-dimer değeri ex olmayan hastalara göre daha yüksektir.

Yaygın tutulumu olan hastaların WBC değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların WBC değerleri ile ex olmayan hastaların WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.722 > 0.05$). Yaygın tutulumu olan hastaların LYM değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların LYM değerleri ile ex olmayan hastaların LYM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.129 > 0.05$). Yaygın tutulumu olan hastaların CRP değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların CRP değerleri ile ex olmayan hastaların CRP değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.635 > 0.05$). Yaygın tutulumu olan hastaların Prokalsitonin değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların Prokalsitonin değerleri ile ex olmayan hastaların Prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.513 > 0.05$). Yaygın tutulumu olan hastaların D-dimer değerleri incelendiğinde, ex olan hastaların D-dimer değerleri ile ex olmayan hastaların D-dimer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p değeri= $0.594 > 0.05$).

5. TARTIŞMA

COVID-19 tüm dünyada hızla yayılarak pandemiye yol açmıştır. Etkileri halen devam etmekte olan COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle DSÖ'nün 5 Mayıs 2022 tarihli bildirisine göre tahmini 15 milyon insanın ölümüne neden olmuştur. COVID-19 pnömoni tanısında altın standart görüntüleme yöntemi ise toraks tomografisidir.

Çalışmamızda ilk başvuru anındaki toraks tomografi bulgularının ve laboratuvar parametreleriyle toraks tomografisindeki tutulum oranları yardımıyla kısa dönem prognoz hakkında öngörü sahibi olmayı amaçladık.

Çalışmamızda demografik verilere baktığımızda, hastaların daha çok 50 yaş üzeri ve erkek (%51,2) cinsiyet oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Chen ve ark'nın Wuhan'da yaptıkları bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 55,5 olarak raporlanmıştır(55). Değişkenlik gösterse de birçok çalışmada 50 yaş üzeri erkeklerde COVID-19'un daha fazla görüldüğü belirtilmiştir(100). Erkeklerin sosyal hayat ve iş hayatında daha aktif olmasının sonucu olarak, Covid-19'un erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü düşünmekteyiz.

Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre mortaliteleri incelendiğinde, yaş arttıkça ve erkek cinsiyette mortalite oranlarının arttığı görülmektedir. Peckham H. ve ark. yapmış olduğu 3,111,714 hastayı içeren bir meta-analizde erkeklerin ölüm oranlarının kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(102). Kadınlarda ölüm oranının düşük olmasının, cinsiyet hormonlarının etkisi, IFN üretiminin fazla olması ve mevcut X kromozomlarının sayısı ile ilgili olduğu düşünülmüştür(103). İtalya Bergamo'da Raimondi F. ve ark. tarafından yapılan ve COVID-19 tanılı 431 hastanın incelendiği cinsiyetin, 28 günlük mortalite ve klinik özellikler üzerindeki etkisini tanımlayan bir çalışmada erkeklerde mortalite oranı (%38,1) kadınlara (%26,1) göre daha yüksek bulunmuş ve bu durum, erkeklerde sigara kullanımının, miyokard enfarktüsü öyküsünün, vaskülopatilerin kadınlardan daha yüksek olmasıyla açıklanmıştır(104). Çalışmamızda, COVID-19 hastalarında cinsiyet mortalite ilişkisi açısından elde edilen veriler, dünyadan yayımlanan diğer çalışma sonuçlarını

desteklemekte olup, beklenilen üzere erkeklerin ölüm oranı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yanez ve ark. tarafından 16 ülke verilerinin incelendiği bir çalışmada, 65 yaş ve üzerindeki COVID-19 hastalarının, genç bireylere kıyasla daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir(105). Bonanad C. ve ark. tarafından farklı ülke verilerinin temel alındığı 611,158 COVID-19 hastasının incelendiği bir meta-analizde, mortalite riskinin en yüksek olduğu grubun 60-69 yaş aralığı olduğu gözlenmiştir(106). Cohen JF. ve ark. tarafından 13 Avrupa ülkesinden toplam 31,864 COVID-19 ile ilişkili ölümün incelendiği bir meta-analizde ise <40, 40-69 ve ≥ 70 yaşındaki kişilerin ölüm oranları sırasıyla %0,1, %12,8 ve %84,8 olarak bulunmuştur(107). Dolayısıyla hem çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, hem de literatürde belirtildiği üzere COVID-19 hastalarında yaş ile korele olarak mortalite oranları da artmaktadır. Bu durumun, ileri yaş hasta grubunda komorbid hastalıkların daha fazla olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Acil servislerde en kolay ulaşılan ve en sık kullanılan ve kan tetkiki hemogramdır. Hemogram parametreleri viral ve bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanılmaktadır.

Laboratuvar tetkikleri tek başına yeterli olmasa bile hastalığın başvuru anındaki şiddetinde ve hastalığın sonlanımının tahmin edilmesinde kullanılabileceğine dair bildirimler

mevcuttur. Hafif ve şiddetli vakalarda COVID-19'un seyrini tanımlamaya yardımcı lökosit ve sitokin değişimleri bildirilmiştir(108).

Çalışmamızda hemogram parametrelerinden lökosit ve lenfosit değerlerine bakılmıştır. Ölen hastalarda yaşayan hastalara göre lenfosit sayısı daha düşük bulunmuştur. Ruan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ölenlerin hayatta kalan bireylere göre lenfosit sayısının daha düşük olduğu saptanmıştır(109). Henry ve arkadaşları 3377 hastayı ve 21 çalışmayı kapsayan bir analizde şiddetli ve ölümcül hastalıkları olanların, ciddi olmayan ve hayatta kalanlara kıyasla lökosit sayısının yüksek derecede arttığı, lenfosit ve trombosit sayılarının ise azaldığı sonucuna ulaşmışlardır(110).

D-dimer, stabilize fibrin polimerinin (faktör XIII ile çapraz bağlı fibrin) plazmin tarafından bozunmasının bir sonucu olarak kanda üretilmektedir. Vücuttaki pıhtılaşma aktivasyonu ile trombüs oluşur ve fibrinolitik aktivasyon ile ayrıştırılır.

Literatürde D-dimer seviyeleri ile hastalık ciddiyeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(112). COVID-19 yüksek koagülopati prevelansı ve yüksek tromboembolik olaylarla bağlantılıdır. Elde edilen en yaygın hemostatik farklılıklar, fibrinojen ve d-dimer seviyelerindeki artıştır. Bu değerlerin normal olmayan seviyelerdeki artışı kötü sonlanım ve artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hastalar venöz tromboemboliye yönelik tedavi altındayken bile, özellikle yoğun bakım ünitelerinde venöz tromboembolik olaylar ve pulmoner embolinin arttığı gözlemlenmiştir. Makrovasküler patolojilerin yanında mikrovasküler komplikasyonlar da izlenmiştir. Yapılan çalışmalar d-dimer yüksekliği olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmasının mortaliteyi azalttığını göstermektedir (111). Bu da D-dimer yüksek seyreden hastaların mortalite ve morbitide seviyelerinin arttığını göstermektedir. Çalışmamızda da ölen hastalarda yaşayan hastalara göre D-Dimer daha yüksek olduğu görülmüştür.

CRP ve prokalsitonin, var olan bir enfeksiyonun göstergesi olan enflamasyon ve doku hasarının varlığında akut faz reaktanı olarak yükselen önemli belirteçlerdir. Chen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ortalama CRP düzeyi, hastalığın şiddetli şekilde seyrettiği grupta daha yüksek bulunmuştur (112, 113). Diğer çalışmaların tümünde ise, CRP seviyesinin COVID- 19 ciddiyeti ile korele şekilde arttığı bildirilmiştir (113). Bu da hastalığın şiddetli ve yaygın olarak bulunduğu olgularda kişilerdeki enflamatuvar belirteçlerin (CRP, sedimantasyon vb.) arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da ölen hastalarda yaşayan hastalara göre CRP ve prokalsitoninin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastalığı şiddetli geçirenlerin yer aldığı 18 çalışma ve hayatta kalan ve kalmayan hastaların karşılaştırıldığı 3 çalışmayla toplam 21 çalışmanın laboratuvar verilerinin kullanıldığı bir meta analizde hematolojik değerlerden lökosit ve nötrofil sayısındaki artış ve lenfosit sayısında azalma, biyokimya değerlerinden BUN, kreatinin, LDH ve troponinde artış, koagülasyonu gösteren d-dimer değerinde yükselme, enflamatuvar belirteçlerden CRP ve prokalsitonin değerlerinin yüksekliğinin kötü prognostik göstergeler olduğu gösterilmiştir (114). Bir başka retrospektif 34 çalışmaya göre ileri yaş, hastanın başvuru sırasındaki artmış nötrofil sayısı, protrombin zamanı, d-dimer, prokalsitonin ve azalmış lenfosit sayısı COVID-19 hastalığının hastane içi mortalitesi ile ilişkili risk faktörleri olarak gösterilmiştir(115). Bizim

çalışmamızda da ölen hastalarda yaşayan hastalara göre prokalsitonin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda COVID-19 pnömonisinin akciğerde homojen dağılmadığı ve tutulan lob ya da loblar ile klinik arasından ilişki olmadığı, tutulum alanının fazlalığı ile klinik arasında ilişki olduğu görülmüştür. Francone M. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tutulum oranı ile mortalite arasında anlamlı ilişki çıkmıştır (97). Çalışma ile paralel olarak, 236 hasta ile yapılan kohort çalışmasında yoğun bakımda kalış veya ölüm arasında pozitif ilişki saptanmıştır(98). Zheng ve ark tarafından 2020 yılında yapılan meta analizde de hastalığın ciddiyeti ve akciğer bulguları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (99).

Toplam tutulum ve kan değerlerindeki değişkenler yardımıyla hastanın mortalite durumunu ilişkilendirdiğimizde hastalarımızda tutulum olmadığında herhangi bir kan değeri hastanın mortalitesi hakkında öngörüle bulunamamıştır. Bu durumun tutulumu olmayan hastalarda; kemik iliğinin baskılanması, periferik yıkım ya da sistemik tahribat olmamasının bir sonucu olarak laboratuvar değerlerinin bozulmamasının sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Toplam tutulum ve kan değerlerindeki değişkenler yardımıyla hastanın mortalite durumunu ilişkilendirdiğimizde hafif ve orta tutulum varlığında lökosit değerinin herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Lenfopeni ölen hastalarda derin gözükmüş olup ölen hastalarda CRP, prokalsitonin ve D-dimer değerleri daha yüksektir. Tüm hastaların mortalite açısından laboratuvar değerlerine bakıldığında da aynı sonuçlar bulunduğundan, hastaların tomografi tutulumlarının hafif ya da orta düzeyde olması mortaliteyi etkilememektedir.

Toplam tutulum ve kan değerlerindeki değişkenler yardımıyla hastanın mortalite durumunu ilişkilendirdiğimizde yaygın tutulum olduğunda herhangi bir kan değeri hastanın mortalitesi hakkında öngörüle bulunamaz. Hastalık ağır geçirildiği için kemik iliğinin baskılanması, periferik yıkım olması, şiddetli COVID-19'da ikincil bakteriyel enfeksiyonlara bağlı sitokin fırtınasından ötürü olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

COVID-19 tüm dünyada mortalite ve morbidite etkeni olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada acil servise başvuran ve RT-PCR testi pozitif saptanan COVID-19 hastalarında demografik özelliklerin ve belirlenen laboratuvar parametrelerinin toraks tomografi tutulum oranı ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Yaş, kan tetkiki parametrelerinden yüksek lökosit, CRP, d-dimer, prokalsitonin ve düşük lenfosit değerlerinin, komorbid hastalık mevcudiyetinin mortalite ilişkili olduğunu saptadık.

Tomografi kullanım imkânı ve laboratuvarı olan merkezlerde başvuruda söz konusu parametrelerin kullanılmasının COVID-19 hastalarında mortalite riskini tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KISITLILIKLAR

- Çalışmanın tek merkezli yapılması sonucu ırk, genetik faktörler, çalışılan popülasyonun kronik hastalıklarının diğer çalışma bölgeleriyle farklılık gösterebilmesi sebepleriyle tüm popülasyon hakkında genelleme yapılamamaktadır.
- Çalışmaya RT-PCR testi pozitif olarak saptanan hastalar dahil edilmiştir, dolayısıyla COVID-19 kliniği olan ancak RT-PCR testi yapılmayan ya da yapıp yanlış negatif çıkanlar dahil edilmemiştir.
- İlimizdeki tek pandemi hastanesi olmamız, genel durumu kötü olan hastaların tarafımıza daha çok sevk edilmesi; çalışma örnekleminin kritik ve tıbbi desteğe ihtiyacı olan hastalardan oluşmasına neden olmuştur. Bundan dolayı çalışmamızda mortalite oranları yüksek çıkmıştır. Bu durum çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

KAYNAKLAR

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-COVID-19%2D%2D-11-march-2020>. Accessed 27 Mar 2020
2. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4):9-11. doi:10.1183/13993003.00607-2020
3. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93. doi:10.2214/AJR.20.23034
4. COVID-19 Rehberi [İnternet]. [a.yer 24 Nisan 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/COVID-19-rehberi.html>
5. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thorax.
6. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
7. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11
8. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85- 164.
9. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
10. Hasoksuz M, Kilic S, Sarac F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):549-56.
11. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68.)
12. Topçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2008:1760
13. Tyrrell DA, Bynoe ML. CULTIVATION OF A NOVEL TYPE OF COMMON COLD VIRUS IN ORGAN CULTURES. *Br Med J*. 1965;1(5448):1467-70.
14. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1686-97.
15. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368-73.
16. Woo PCY, Lau SKP, Chu C-m, Chan K-h, Tsoi H-w, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology*. 2005;79(2):884-95
17. Milne-Price S, Miazgowicz KL, Munster VJ. The emergence of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Pathog Dis*. 2014;71(2):121-36.
18. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265- 9.
19. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-73.

20. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (London, England). 2020;395(10224):565-74
21. Kumar DM, R; Sharma, P.K. . Corona Virus: A Review of COVID-19. 2020;4(1):8-25.
22. Erol AT. Yoğun Bakımda COVID-19 Mortalitesinde Prediktif Göstergeler Ve Risk Faktörleri: Retrospektif Gözlemsel Çalışma [Uzmanlık Tezi]: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi; 2020.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı (Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması) 2020 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39060/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf> erişim tarihi 26.10.2020
24. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
26. Liu P, Chen W, Chen J-P. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*. 2019;11(11):979.
27. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, Shum MH-H, Jiang J-F, Zhu H-C, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-5
28. Hon C-C, Lam T-Y, Shi Z-L, Drummond AJ, Yip C-W, Zeng F, et al. Evidence of the Recombinant Origin of a Bat Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)- Like Coronavirus and Its Implications on the Direct Ancestor of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*. 2008;82(4):1819.
29. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50(S11):563-70.
30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
31. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS- 70 CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81.
32. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.
33. Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(5):493-8
34. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly*. 2020;2:123-4.
35. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-5.
36. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1337-9.
37. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;27(2):taaa021

38. Turan CH, Mustafa. Enfeksiyon Hastalıklarında R0 Oranı ve Klinik Anlamı Nedir? *J Pediatr Inf.* 2020;14:55-6.
39. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021
40. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35.
41. Guideline C. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1087–95
42. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
43. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
44. N. C, M. Z, X. D, J. Q, F. G, Y. H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513.
45. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9
46. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A, Tayebi-Khosroshahi H, Asgharzadeh M. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med.* 2020 Dec 1;28(4):469-474. PMID: 33257620.
47. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336; PMCID: PMC7039956.
48. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(6):H2373-9. doi:10.1152/ajpheart.00426.2008
49. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
50. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol.* 2020 Apr 9;115(3):31. doi: 10.1007/s00395-020-0791-5. PMID: 32274570; PMCID: PMC7
51. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-523.
52. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiyo.pdf>.
53. Pamuk S, Özkan A, Polat B. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management of COVID-19. *Turkish J Ear Nose Throat.* 30(Supp: 1):1-9.
54. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Supplement_7):S504-S512.
55. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
56. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
57. Wang P, Lu J, Jin Y, Zhu M, Wang L, Chen S. Statistical and network analysis of 1212 COVID-19 patients in Henan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;95:391-398. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.051>.

58. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Vol. 81, *Journal of Infection*. 2020. p. e16-e25.
59. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Certain Medical Conditions and Risk for Severe COVID-19 Illness. Centers for Diseases Control. 2020. p. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-ext>.
60. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118.
61. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057
62. Public Health England. Disparities in the risk and outcomes of COVID-19. PHE Publications. 2020
63. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020. p. 1775-6
64. Chang MC, Park YK, Kim BO, Park D. Risk factors for disease progression in COVID19 patients. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1)(445):1-6
65. Tural Onur S, Altın S, Sokucu SN, Fikri Bİ, Barça T, Bolat E, et al. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol*. 2020;93(3):1672-1677.
66. Stegeman I, Ochodo E, Guleid F, Holtman G, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;(11):1-108.
67. Varghese G, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham O. Clinical management of COVID-19. Vol. 151, *Indian Journal of Medical Research*. 2020. p. 401-10.
68. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1095-1099.
69. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(7):1730-41.
70. Santotoribio JD, Nuñez-Jurado D, Lepe-Balsalobre E. Evaluation of routine blood tests for diagnosis of suspected coronavirus disease 2019. *Clin Lab*. 2020;66(9)
71. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Vol. 5, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020. p. 1-3.
72. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett [Internet]*. 2020;225:31-2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013>
73. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.' Vol. 80, *Journal of Infection*. 2020. p. 607-613.
74. Härter G, Spinner CD, Roeder J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection [Internet]*. 2020;48(5):681-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>
75. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52(4):561-71.
76. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
77. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17(6):1019-25.

78. Soreng, K and H. Roma Levy. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clin Microbiol Newsl* 2011;33(22):171-178
79. Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res.* 2021;200(December 2020):1–8.
80. Bosevski M, Krstevski G, Bosevska G, Kapsarov K, Dodic E, Feehan J, et al. The role of D-dimer in relation to the clinical course of patients with COVID-19. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2021;53(1):119-120.
81. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
82. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329.
83. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6):2245-2249.
84. Li C, Hu B, Zhang Z, Qin W, Zhu Z, Zhai Z, et al. D-dimer Triage for COVID-19. Vol. 27, *Academic Emergency Medicine.* 2020. p. 612-613
85. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging.* Ağustos 2020; 64:35-42
86. 86- Goyal N, Chung M, Bernheim A, Keir G, Mei X, Huang M ve ark. Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review for Radiologists. *J Thorac Imaging.* Temmuz 2020;35(4):211.
87. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M ve ark. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm* [İnternet]. 19 Ocak 2021 [a.yer 04 Mayıs 2021]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7839412/>
88. Torkian P, Rajebi H, Zamani T, Ramezani N, Kiani P, Akhlaghpour S. Magnetic resonance imaging features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: The first preliminary case series. *Clin Imaging.* Ocak 2021; 69:261-5
89. Cellina M, Orsi M, Valenti Pittino C, Toluian T, Oliva G. Chest computed tomography findings of COVID-19 pneumonia: pictorial essay with literature review. *Jpn J Radiol.* 25 Haziran 2020;1-8.
90. Caruso D, Polidori T, Guido G, Nicolai M, Bracci B, Cremona A ve ark. Typical and atypical COVID-19 computed tomography findings. *World J Clin Cases.* 06 Ağustos 2020;8(15):3177-87.
91. Onigbinde SO, Ojo AS, Fleary L, Hage R. Chest Computed Tomography Findings in COVID-19 and Influenza: A Narrative Review. *BioMed Res Int* [İnternet]. 05 Haziran 2020 [a.yer 24 Nisan 2021];2020. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275219/>
92. Pontone G, Scafuri S, Mancini ME, Agalbato C, Guglielmo M, Baggiano A ve ark. Role of computed tomography in COVID-19. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2021;15(1):27- 36.
93. “COVID-19 Önleme ve Tedavi El Kitabı”, Çin Zhejiang Üniversitesi Tıp Fakültesi’nce hazırlandı ve Türkçe’ye çevrildi... | Health World News [İnternet]. [a.yer 24 Nisan 2021]. Erişim adresi: <https://www.healthworldnews.net/COVID-19-onleme-ve-tedavi-elkitabi-cin-zhejiang-universitesi-tip-fakultesinde-hazirlandi-ve-turkceye-cevrildi/>
94. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Vol. 10, *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020. p. 102-108.
95. RTT. COVID-19 Diagnostic Tests. *RTT News.* 2020. p. <https://www.rttnews.com/3079738/COVID-19-diagnosti>
96. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. Vol. 58, *Journal of Clinical Microbiology.* 2020. p. 1–9.

97. Marco Francone, Franco Iafrate, Giorgio Maria Masci, Simona Coco, Francesco Cilia, Lucia Manganaro, Valeria Panebianco, Chiara Andreoli, Maria Chiara Colaiacomo, Maria Antonella Zingaropoli, Maria Rosa Ciardi, Claudio Maria Mastroianni, Francesco Pugliese, Francesco Alessandri, Ombretta Turriziani, Paolo Ricci, Carlo Catalano. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *European Radiology* <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07033-y> Received: 7 April 2020 /Revised: 5 June 2020 /Accepted: 12 June 2020
98. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, Silva M, Sverzellati N, Michieletti E. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E86-E96. doi: 10.1148/radiol.2020201433. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301647; PMCID: PMC7233411
99. Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):241-249. doi: 10.1002/jmv.26218. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32579236; PMCID: PMC7361361.
100. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):106.
101. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19- The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. [a.yer 02 Mayıs 2021]. Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30117-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30117-X/fulltext)
102. Wedderburn L, Peckham H, De Grujter N, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*. 2020;11(1)(6317.):1–10.
103. Laffont S, Rouquié N, Azar P, Seillet C, Plumas J, Asford C, et al. X-Chromosome Complement and Estrogen Receptor Signaling Independently Contribute to the Enhanced TLR7-Mediated IFN- α Production of Plasmacytoid Dendritic Cells from Women. *J Immunol*. 2014;193(11):5444–52.
104. Raimondi F, Novelli L, Ghirardi A, Russo FM, Pellegrini D, Biza R, et al. COVID-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women—an observational study. *BMC Pulm Med*. 2021;1–11.
105. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*. 2020;20(1)(1742):1–7.
106. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A MetaAnalysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7):915-918.
107. Cohen JF, Korevaar DA, Matczak S, Brice J, Chalumeau M, Toubiana J. COVID-19- related mortality by age groups in Europe: A meta-analysis. *medRxiv*. 2020. p. 1–4.
108. 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*. Temmuz 2020;108(1):17-41.
109. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID- 19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int* [Internet]. 03 Haziran 2020 [a.yer 04 Haziran 2021]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283672/>
110. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 05 Haziran 2020;1-11.
111. Gautret P, Million M, Jarrot P-A, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F ve ark. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 01 Aralık 2020;16(12):1159-84.
112. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 07 Kasım 2020;1-13.

113. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L ve ark. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* Temmuz 2020; 96:467-74.
114. Henry, B. M., de Oliveira, M., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
115. Qin, Z. J., Liu, L., Sun, Q., Li, X., Luo, J. F., Liu, J. S., & Liu, D. (2020). Impaired immune and coagulation systems may be early risk factors for COVID-19 patients: A retrospective study of 118 inpatients from Wuhan, China. *Medicine*, 99(32), e21700. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021700>



ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Tuğba ÖZER

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi:

Yabancı Dili: İngilizce

II. Eğitimi

2011-2017 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007-2010 Edirne Keşan Anadolu Lisesi

2006-2007 Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi

2004-2006 Ağrı Doğubayazıt Cumhuriyet İlköğretim Okulu

2001-2004 Amasya Serdar Zeren İlköğretim Okulu

1999-2001 Amasya 75.Yıl İ.M.K.B. Bayezid İlköğretim Okulu

1998-1999 Kars Esenkent Köyü İlköğretim Okulu

III. Ünvanları

Pratisyen Doktor

Asistan Doktor

Uzman Doktor

IV. Mesleki Deneyim

Kasım 20017-Haziran 2018 Siirt Pervari Devlet Hastanesi

Haziran 2018-Haziran 20019 Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2019-2022 Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

VII. Bilimsel Etkinlikleri

‘COVID-19 Pnömonisinde İlk Başvuru Anındaki Toraks Tomografi Bulgularının Kısa Dönem Prognozdaki Değeri’ uzmanlık tezi

VIII. Diğer Bilgiler

2022 TATD Kurs Günleri

2022 Mart TATD Ortopedik Aciller Kursu

2021 TATD Wilderness Medicine Kemaliye Yaz Kursu

2019 TATD İleri USG Kursu

2019 ATUDER Uluslararası Acil Tıp Kongresi

2018 TATD Temel USG Kursu

2018 Trakya Acil Tıp Günleri