

T.C
KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

ACİL SERVİSTE COVID-19 HASTALARININ PROGNOZ TAHMİNİNDE ERKEN
UYARI SKORLAMALARININ KULLANIMI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NURETTİN KORKMAZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ZEYNEP KARAKAYA
UZM.DR. HÜSEYİN ACAR

İZMİR 2021

T.C.
KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

ACİL SERVİSTE COVID-19 HASTALARININ PROGNOZ TAHMİNİNDE ERKEN
UYARI SKORLAMALARININ KULLANIMI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NURETTİN KORKMAZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ZEYNEP KARAKAYA
UZM.DR. HÜSEYİN ACAR

İZMİR 2021

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleri ile bizlere her zaman yardımcı olan, desteğini esirgemeyen, yol gösteren

Ac

il Tıp Kliniği Anabilim Dalı başkanı hocam **Prof. Dr. Fatih Esad TOPAL'a**,

Hoşgörüsüyle, güleryüzü ile ablalığını her zaman hissettiğim, hekimliğinden çok şey öğrendiğim sevgili hocam **Doç. Dr. Zeynep KARAKAYA'ya**,

Her zaman bizi cesaretlendiren, hekimliğin ne demek olduğunu ve hep daha çok emek gerektirdiğini öğrendiğim çok değerli hocam **Dr. Öğr. Üyesi Umut PAYZA'ya**,

Dört yıldır varlığını hep şans bildiğim, daima desteğini hoşgörüsünü ve güvenini hissettiğim canım abim, hocam **Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KAYALI'ya**,

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren, sabrıyla ve bilgisiyle büyük emek veren, hakkını ödeyemeyeceğim abim, tez danışmanım **Uzm. Dr. Hüseyin ACAR'a**,

Birlikte çalışma şansına eriştiğim tüm acil tıp uzmanı abi ve ablalarım,

Bu yolda birlikte olduğum, uzmanlık eğitimimi güzelleştiren, nice güzel anı biriktirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım tüm acil tıp ekibine,

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan beni yetiştiren, yaşamımın her anında sevgi ve desteklerini hissettiren biricik aileme;

Bu zorlu yolda her zaman gösterdiği sabır ve verdiği destek için, hayattaki en büyük şansım sevgili eşim Seldem Korkmaz ve kızım Ada Korkmaz'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Nurettin KORKMAZ

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	II
İçindekiler	III
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Şekiller	VIII
Tablolar	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. VİROLOJİ	2
2.1.1. Endişe verici varyantlar	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.2.1. Coğrafi dağılım ve vaka sayıları	5
2.2.2. Bulaşma	6
2.2.3. Asemptomatik veya presemptomatik bulaşma	9
2.2.4. Çevresel kontaminasyon	10
2.2.5. Hayvanlarla temas riski	11
2.2.6. Enfeksiyonu takiben bağışıklık tepkileri	11
2.2.7. Yeniden enfeksiyon riski	13
3. KLİNİK ÖZELLİKLER	14
3.1. ASEPTOMATİK ENFEKSİYONLAR	14
3.2. BELİRTİLEN ENFEKSİYON ŞİDDETİ	15
3.2.1. Şiddet ve ölüm oranlarının spektrumu	15
3.2.2. Şiddetli hastalık için risk faktörleri	17
3.3. KLİNİK BULGULAR	20

3.3.1. Kuluçka dönemi	20
3.3.2. İlk başvuru	21
3.3.3. Akut seyir ve komplikasyonlar	22
3.3.4. İyileşme ve uzun vadeli sekel	25
3.4. LABORATUVAR BULGULARI	25
3.5. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	26
3.5.1. Akciğer radyografileri	26
3.5.2. Toraks BT	26
3.5.3. Akciğer ultrasonu	27
3.6. ÖZEL POPÜLASYONLAR	28
4. TANISAL YAKLAŞIM	28
4.1. Klinik şüphe	28
4.2. Tercih edilen ilk test ve numune toplama	29
4.3. Test yorumu ve ek testler	30
5. TEDAVİ	31
5.1. Remdesivir	32
5.2. Hidroksiklorokin	32
5.3. Favipiravir	33
5.4. Azitromisin	33
5.5. Lopinavir/ritonavir	33
6. KLİNİKTE COVID-19 DESTEK TEDAVİLERİ	34
6.1. İmmün (Konvelesan) Plazma	34
6.2. İntravenöz İmmünglobulin (İvıg)	35
6.3. İnterlökin-6 (İl-6) Antagonistleri	35
6.4. Janus Kinaz (Jak) İnhibitörleri	36
6.5. Sitokin Uzaklaştırma	36
6.6. Plazmaferez	37
6.7. Kortikosteroidler	37
7. SKORLAMA SİSTEMLERİ	38
7.1. MEWS	38
7.2. NEWS	39
7.3. NEWS 2	40
7.4. REMS	40
7.5. qSOFA	41

8. MATERYAL VE METOD	43
8.1. Hasta Seçimi	43
8.2. Veri Toplama Araçları	43
8.3. Veri Analizi	43
9. BULGULAR	44
9.1. Yatış	44
9.2. Mortalite	45
10. TARTIŞMA	47
11. SONUÇ	49
12. ÖZET	50
13. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

EWS: Erken Uyarı Skoru

MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru

NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru

qSOFA : Hızlı Sepsis İle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

REMS: Hızlı Acil Tıp Skoru

AS: Acil Servis

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RT-PCR: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RNA: Ribonükleik Asit

CDC: Hastalık Kontrolü Ve Önleme Merkezi

T2RF: Tip 2 Solunum Yetmezliği

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

DVT: Derin Ven Trombozu

VTE: Venöz Tromboemboli

PE: Pulmoner Emboli

KKD: Kişisel Koruyucu Ekipman

ACR: Amerikan Radyoloji Derneği

MAS,: Makrofaj Akticasyon Sendromu

sHLH: Sekonder Hemafagositik Lenfositosis*

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

GKS: Glaskow Koma Skalası

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

SpO₂ : Oksijen Saturasyonu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

FDA: Amerikan İlaç Ve Gıda Enstitüsü

IDSa: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

AVPU: Uyanık – Sözel – Ağrılı- Yanıtsız

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NPD: Negatif Prediktif Değer

ŞEKİLLER

Şekil 1: Skorlamaların Yoğun Bakım Yatışı İle İlgili ROC Analizi

Şekil 2: Skorlamaların Yatan Hastalarda Mortalite İle İlgili ROC Analizi



TABLÖLAR

Tablo 1: Modifiye Erken Uyarı Skoru

Tablo 2: Ulusal Erken Uyarı Skoru

Tablo 3: Ulusal Erken Uyarı Skoru-2

Tablo 4: Hızlı Acil Tıp Skoru

Tablo 5: Hızlı SOFA Skoru

Tablo 6: Hastaların skollama sistemine göre puan ortalamaları

Tablo 7: Skollamaların yoğun bakım yatışı ile ilgili sensitivite ve spesifite oranları

Tablo 8: Skollamaların Yatan Hastalarda Mortalite İle İlgili Sensitivite Ve Spesifite Oranları

1. GİRİŞ

İlk vakaların Aralık 2019'da Wuhan'da (Çin) tespit edilmesinin ardından, yeni koronavirüs (ŞARS-CoV-2), COVID-19 adlı solunum yolu hastalığı salgınına neden oldu (1). Bugüne kadar dünya çapında 750.000'den fazla ölüm dahil olmak üzere 20 milyondan fazla vaka bildirilmiştir (2). Tipik COVID-19 hastaları ateş, kas ağrısı, yorgunluk ve kuru öksürük ile başvurur (3) (4). Şiddetli vakalar, semptomların başlamasından sonraki bir hafta içinde şiddetli dispne ve hipoksemiye ilerler (3) (4) (5). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında hipoksemik solunum yetmezliği prevalansı %20 civarındadır ve bunların %25'inden fazlası yoğun bakım tedavisi gerektirebilir (6).

Artan sayıda COVID-19 vakası, dünya çapında sağlık hizmetleri sistemlerini zorlamaktadır. Acil servislerde (AS) tıbbi değerlendirme ve triyaj için çok büyük talep olduğu bu bağlamda, erken uyarı skorları (EWS) faydalı olabilir. EWS, yaşamsal belirtilerdeki değişikliklerin hızlı ve kantitatif değerlendirmesine dayanan fizyolojik puanlama sistemleridir (7) ve başlangıçta, erken stabilizasyon ve uygun olduğunda yoğun bakım ünitesine transferi sağlamak ve önlenebilir kalp durmalarını önlemek için kritik bakım alanları dışında kötüleşme riski olan hastanede yatan hastaları belirlemek ve izlemek için geliştirilmiştir (8) (9). Bununla birlikte, bu puanlar daha sonra acil durum hastalarında kritik hastalıkları tahmin etmek için bir araç olarak da araştırılmış (10) ve bazıları Hızlı Acil Tıp Puanı (REMS) olarak özel olarak bu amaç için geliştirilmiştir (11). Genel acil servis popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalarda, Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) (12), hem hastane içi mortaliteyi hem de YBÜ'ye yatışı öngörmeye en doğru olanıydı (10). Şu anda, AS'deki COVID-19 hastalarının triyajı için hangi EWS'nin en doğru olduğu açık değildir.

Bu çalışmanın amacı, acil servise varıldığında değerlendirilen Modifiye EWS (MEWS) (13), NEWS, NEWS2 (14), Hızlı Sepsisle İlgili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (qSOFA) (15) ve REMS'in yedi gün içinde YBÜ'ye kabul veya ölüm riski taşıyan yetişkin COVID-19 hastalarını tanımlama yeteneğini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Koronavirüsler insan ve hayvanlar için önemli patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaleti'ndeki bir şehir olan Wuhan'da, bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Hızla yayıldı. Çin genelinde salgınla sonuçlandı ve ardından dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vaka ortaya çıktı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirledi (16).

COVID-19 anlayışı geliyor. [Dünya Sağlık Örgütü](#) ve Amerika Birleşik Devletleri [Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri](#) tarafından geçici kılavuz yayınlanmıştır (17) (18).

2.1. VIROLOJİ

Koronavirüsler, zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizilimi ve filogenik analiz, COVID-19 hastalığına neden olan koronavirüsün, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü (ve birkaç yarası koronavirüsü) ile aynı alt cinste, ancak farklı bir dalda bir betakoronavirüs olduğunu göstermiştir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesinin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmasını önerdi (19). Başka bir betakoronavirüs olan Orta Doğu solunum sendromu (MERS) virüsü daha uzaktan ilişkili görünmektedir (20) (21). En yakın RNA dizisi benzerliği ile iki yarası koronavirüsüne benzer ve yarasaların birincil kaynak olması muhtemel görünmektedir COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla mı (örneğin bir ara konakçı aracılığıyla) bulaştığı bilinmiyor (22).

SARS-CoV-2 hücre girişi için konak reseptörü, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) (23) olan SARS-CoV ile aynıdır. SARS-CoV-2, spike proteininin reseptör bağlama alanı aracılığıyla ACE-2'ye bağlanır. Hücresel proteaz TMPRSS-2'de SARS-CoV-2 hücre girişi için önemli görünmektedir (24)

2.1.1. Endişe verici varyantlar

Diğer virüsler gibi, SARS-CoV-2 de zamanla gelişir. SARS-CoV-2 genomundaki çoğu mutasyonun viral fonksiyon üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Belirli varyantlar, popülasyonlar içinde hızlı bir şekilde ortaya çıkmaları ve bulaşma veya klinik etkilerine ilişkin kanıtları nedeniyle geniş çapta dikkat çekmiştir; bunlar endişe verici değişkenler olarak kabul edilir. Her varyantın, farklı filogenetik sınıflandırma sistemleri tarafından kullanılan terminolojiye dayalı birkaç tanımı vardır; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de dikkate değer varyantlar için Yunan alfabesine dayalı etiketler belirlemiştir (25).

Pandeminin başlarında, geniş bir dizi veri tabanına dahil edilen SARS-CoV-2 spike proteinindeki amino asit değişikliklerini izleyen bir çalışma, zamanla küresel olarak baskın polimorfizm haline gelen bir D614G (aspartik asit için glisin) ikamesi tanımladı (26). Hayvan ve in vitro çalışmalarda, G614 polimorfizmini taşıyan virüsler, solunum yolunda daha yüksek seviyelerde enfeksiyöz virüs, ACE-2'ye daha fazla bağlanma ve D614 polimorfizmi ile

karşılaştırıldığında artan replikasyon ve bulaşabilirlik gösterir (27) (28). G614 varyantının daha yüksek hastaneye yatış riski (26) veya anti-spike antikör bağlanması (29) ile ilişkili olduğu görülmektedir. Aşağıda listelenen endişe verici varyantlar da dahil olmak üzere, şu anda dolaşımdaki çoğu SARS-CoV-2 soyunda mevcuttur.

Alfa (B.1.1.7 soy): 20I/501Y.V1 olarak da bilinen bu varyant, ilk olarak 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta tanımlandı ve geçici olarak bölgesel enfeksiyonlarda bir artışla ilişkilendirildi (30) (31). Bu varyant, birkaç spike protein içinde olmak üzere, dolaşan diğer suşlarla karşılaştırıldığında bir düzineden fazla mutasyon içerir. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri dahil diğer ülkelerde tanımlanmıştır (32).

Birkaç çalışma, Alfa'nın daha önce dolaşan suşlardan yaklaşık yüzde 50 ila 75 oranında daha fazla bulaşıcı olduğunu ve daha yüksek ikincil atak oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (örneğin yüzde 13'e karşı yüzde 10) (30) (33). Artan bulaşıcılığın altında yatan mekanizma belirsizdir. Bazı çalışmalar, Alfa'nın, vahşi tip suşlarla karşılaştırıldığında solunum salgılarında daha yüksek bir medyan viral RNA seviyesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüş ve bazıları da viral RNA'nın solunum örneklerinde daha uzun süre saptanabilir olabileceğini öne sürmüştür (34) (35). Bu bulguların artan bulaşma ile ilişkili olup olmadığı ve hangi mutasyonların katkıda bulunduğu araştırılmaktadır. Alfa varyantındaki mutasyonlardan biri olan N501Y, spike proteinin reseptör bağlama alanındadır ve bir fare modelinde artan SARS-CoV-2 enfektivitesidir (36). Varyanttaki başka bir spike protein mutasyonu olan P618H, SARS-CoV-2 hücre girişinde rolü olduğu düşünülen furin-klevaj bölgesine bitişiktir.

Hepsi olmasa da bazı çalışmalar (35), Alfa varyantının daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (37) (38). Şimdiye kadar, Alfa varyantının klinik olarak anlamlı bağışıklık kaçıışı ile ilişkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Birkaç çalışma, COVID-19 aşısı alıcılarından alınan serumun Alfa varyantına karşı nötralize edici aktiviteyi sürdürdüğünü ve bazı aşıların varyanta karşı etkinliğini koruduğunu göstermektedir (39) (40) (41) (42).

Bununla birlikte, Birleşik Krallık'ta dolaşan Alfa varyantlarının devam eden genomik analizi, bazı dizilerde başak proteini E484K'da başka bir mutasyon tanımlamıştır (43). Bu mutasyon Beta (B.1351) ve Gamma (P.1) varyantlarında mevcuttur ve aşağıda tartışıldığı gibi bazı araştırmalar bunun bağışıklık kaçıışı ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür.

Bu varyanttaki başka bir mutasyon, 69-70 (del 69-70) amino asitlerinde spike proteinindeki bir delesyondur. Bazı SARS-CoV-2 moleküler testleri, bu silme mevcut olduğunda hedef S genini (spike proteini kodlayan) tespit edemez. Bu testler, birden fazla gen hedefi kullandıkları

için viral RNA'yı hala tespit edebilecek ve dolayısıyla yanlış negatif sonuçlara yol açmayacaktır. Bununla birlikte, del 69-70'in diğer varyantlarda da rapor edildiği uyarısıyla birlikte, S geni hedef başarısızlığı Alfa varyantını saptamak için bir işaretleyici olarak kullanılmıştır (41).

Delta (B.1.617.2 soy): 20A/S:478K olarak da bilinen bu soy, ilk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanmış ve orada ve Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Devletler de dahil olmak üzere diğer birçok ülkede en yaygın varyant haline gelmiştir.

Veriler, Delta varyantının Alfa'dan daha yüksek oranda iletilebilir olduğunu göstermektedir. Birleşik Krallık'tan gelen raporlarda, Delta'nın neden olduğu SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının oranı Alfa'nın neden olduğu azaldıkça yükseldi ve Delta enfeksiyonuyla ilişkili ikincil ev enfeksiyon oranı Alpha için yüzde 9,0'a kıyasla yüzde 13,6 oldu (44). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki küçük bir salgınla ilgili başka bir raporda, Delta varyantıyla ilişkili hane halkı saldırı oranı yüzde 53'tü (45). Çin'deki bir salgınla ilgili yayınlanmamış bir çalışma, Delta ile ilk solunum yolu viral RNA seviyelerinin, pandeminin ilk aşamasında dolaşan atalardan kalma virüs ile gözlemlenenden yaklaşık 1000 kat daha yüksek olduğunu ileri sürdü.

Raporlar ayrıca Delta ile enfeksiyonun Alfa'dan daha yüksek bir hastaneye yatış riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (44) (46).

Birkaç çalışma, Delta ile semptomatik enfeksiyona karşı aşının etkinliğinin hafifçe azaldığını, ancak ciddi hastalık ve hastaneye yatışlara karşı yüksek kaldığını göstermektedir.

Beta (B.1.351 soy): 20H/501Y.V2 olarak da bilinen bu varyant, 2020'nin sonlarında Güney Afrika'da tanımlandı (47). B.1.1.7'den filogenetik olarak farklıdır ancak spike protein mutasyonu N501Y dahil olmak üzere çeşitli mutasyonları paylaşır. Güney Afrika'daki gözetim verileri, bu varyantın hızla baskın suş haline geldiğini ve ayrıca artan bulaşıcılık potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri dahil olmak üzere diğer ülkelerde tanımlanmıştır.

Bu soy, önceki enfeksiyon veya aşılama bağışıklığı etkileme potansiyeline sahip olan başak proteini E484K'da başka bir mutasyon içerir. Spike protein mutasyonlarının nekahat plazmasındaki antikorlar tarafından nötralizasyon üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, E484K ortalama olarak nötralizasyonu diğer mutasyonlara kıyasla en büyük ölçüde azalttığı (bazı plazma numunelerinde azalma >10 katti), ancak etki bireysel örnekler arasında ve zaman içinde aynı bireyden alınan örnekler arasında değişiklik göstermiştir (48). Başka bir

raporda, B.1.351 soy spike proteininin viral bir yapıya eklenmesiyle, plazma numunelerinin yüzde 48'i nötralize edici aktiviteyi kaybederek, nekahat eden plazmanın nötralize edici aktivitesini azalttı; çoğu plazma numunesi, Beta spike proteinine nötralize edici olmayan antikör bağlanmasını sürdürdü (49). mRNA COVID-19 aşılarının alıcılarından alınan plazma, Beta varyantına karşı nötralize edici aktiviteyi sürdürüyor gibi görünmektedir, ancak vahşi tip virüse göre daha düşük titrelerde (40) (50). Nötralize edici aktivitedeki bu azalmaların klinik sonuçları, bağışıklığın kesin immünolojik bağıntılarının açıklanmadığı göz önüne alındığında belirsizdir, ancak mRNA COVID-19 aşısının neden olduğu bağışıklığın Beta varyantına karşı hala koruyucu olması muhtemel görünmektedir. Diğer aşı adaylarını değerlendiren denemelerin ön raporları, korumanın büyüklüğü Beta'nın yaygın olmadığı yerlere kıyasla daha düşük olabilse de Güney Afrika'da etkinliklerini [sürdürdüklerini göstermektedir](#) (51) (52).

Gama (P.1 soyu): 20J/501Y.V3 olarak da bilinen bu varyant, ilk olarak Japonya'da Brezilya'dan dört gezginde tanımlandı ve daha sonra Brezilya'nın Amazonas eyaletindeki 31 dizili örneğin yüzde 42'sini oluşturduğu bildirildi (53). Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri dahil olmak üzere diğer ülkelerde tanımlanmıştır. Spike protein reseptör bağlama alanında üçü, N501Y, E484K ve K417T dahil olmak üzere çeşitli mutasyonlara sahiptir ve bu, artan bulaşıcılık potansiyeli ve bağışıklık üzerindeki etki hakkında endişeler uyandırır (54).

Epsilon (B.1.427 ve B.1.429 soyları): Bu ilgili varyantlar topluca 20C/S452R veya CAL.20C olarak da adlandırılır. Ekim 2020'de tümü Güney Kaliforniya'da olmak üzere yalnızca dört küresel vaka tespit edildi; Ocak 2021'e kadar varyant, Kaliforniya'da sekanslanan viral örneklerin yüzde 35'ini oluşturuyordu ve diğer ülkelerde tanımlanmıştı (55). Varyantlar, artan hücre girişi ve in vitro olarak nekahat eden ve aşı alıcı plazması tarafından nötralizasyona karşı azaltılmış duyarlılıkla ilişkili olan L452R dahil olmak üzere birkaç sivri protein mutasyonu içerir (56). Bununla birlikte, bazı kanıtlar B.1.429'un nötralizasyona karşı azaltılmış duyarlılığının Beta'ninkine karşılaştırıldığında orta düzeyde olduğunu göstermektedir (57). Varyantlar ayrıca, vahşi tip virüsle karşılaştırıldığında burun sürüntülerinde iki kat daha yüksek viral RNA seviyesi ile ilişkilidir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

2.2.1. Coğrafi dağılım ve vaka sayıları

Küresel olarak 200 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası rapor edilmiştir. 2019 yılı sonunda Çin'in Hubei Eyaleti'ne bağlı bir şehir olan Wuhan'dan ilk vaka bildirimlerinden bu yana tüm kıtalarda vakalar bildirildi.

Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden, bildirilen vaka sayıları COVID-19'un yaygınlığını tam yansıtmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans anketleri, olası yanlış pozitif veya negatifleri hesapladıktan sonra, seropozitiflikle yansıtıldığı gibi, SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vakaların insidansını yaklaşık 10 kat veya daha fazla aştığını ileri sürmüştür. (58) (59).

2.2.2. Bulaşma

Kişiden kişiye bulaşma yolu: Doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşma, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) bulaşmasının birincil yoludur (60). Esas olarak solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas (yani yaklaşık altı fit veya iki metre içinde) yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Enfeksiyonlu bir kişi konuştuğunda, öksürdüğünde veya hapsirdiğinde solunum salgılarında salınan virüs, solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilir. Bir kişinin elleri bu salgılarla veya kontamine yüzeylere dokunarak kontamine olursa ve daha sonra gözlerine, burnuna veya ağızına dokunursa da enfeksiyon oluşabilir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemektedir.

SARS-CoV-2 ayrıca hava yoluyla (zaman ve mesafe içinde havada asılı kalan parçacıkların solunması yoluyla) daha uzun mesafelere bulaşabilir, fakat bu bulaşma biçiminin pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir (61) (62). SARS-CoV-2 salgılarının dağınık raporları (örneğin, bir restoranda, bir otobüste), kapalı, yetersiz havalandırılmış alanlarda daha uzun mesafeli hava yoluyla bulaşma potansiyelini vurgulamıştır (63) (64). Deneysel çalışmalar da hava yoluyla bulaşmanın fizibilitesini desteklemiştir. Örnek olarak, solunumla verilen ekshalasyonları görselleştirmek için özel görüntüleme yöntemi kullanan çalışmalar, solunum damlacıklarının aerosol haline gelebileceğini veya bir gaz bulutu içinde taşınabileceğini ve konuşma, öksürme veya hapsirme ile yatay yörüngede 2 metreden fazla yayılabileceğini öne sürdü (65) (66). Diğer çalışmalar, hafif enfeksiyonlu hastalar da dahil olmak üzere COVID-19 hastalarının hastane odalarının havalandırma sistemlerinde ve hava örneklerinde viral RNA'yı tanımlamıştır (67) (68). Sağlık hizmeti ortamlarında hava ve yüzey örneklerinde canlı virüs bulma girişimleri nadiren başarılı olmuştur (69) (70). Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin genel iletim ve ikincil saldırı oranları, uzun menzilli hava yoluyla bulaşmanın birincil bulaş yolu olmadığını göstermektedir (71) (72). Ayrıca, sadece temas ve damlacık önlemleri kullanırken teşhis edilmemiş enfeksiyonu olan hastalara maruz kalan sağlık çalışanlarının birkaç raporunda, hava yoluyla bulaşan önlemlerin olmamasına rağmen hiçbir ikincil enfeksiyon tanımlanmamıştır (73) (74). Farklı bulaşma mekanizmalarının nispi katkısına ilişkin mevcut

belirsizliği yansıtan sağlık hizmeti ortamında hava yoluyla bulaşan önlemlere ilişkin tavsiyeler yere göre değişir; aerosol üreten prosedürler gerçekleştirilirken hava kaynaklı önlemler evrensel olarak tavsiye edilmektedir.

SARS-CoV-2; dışkı, kan, oküler salgılar ve meni dahil olmak üzere solunumla ilgili olmayan örneklerde tespit edilmiştir. Ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir (75) (76) (77). Özellikle, birkaç rapor, üst solunum yolu örneklerinde viral RNA tespit edilemedikten sonra bile (78) (79) dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının saptanmasını [tanımlamıştır](#) ve nadir vakalarda replikatif virüs [dışkıdan](#) kültürlenmiştir (76) (80). Ancak, DSÖ-Çin ortakraporuna göre fekal-ağız yoluyla bulaşma, enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görünmemektedir (81).

Kanda SARS-CoV-2 RNA'sının saptanması, bunun için test edilen çalışmaların hepsinde olmasa da bazılarında bildirilmiştir (75) (76) (79) (82) (83). Ayrıca, kan yoluyla bulaşma olasılığı (örneğin, kan ürünleri ve iğneler yoluyla) düşük görünmektedir; solunum virüsleri genellikle kan yoluyla bulaşmaz ve SARS-CoV-2 veya ilgili Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) veya SARS-CoV için transfüzyonla bulaşan enfeksiyon bildirilmemiştir (84).

Ayrıca SARS-CoV-2'nin mukoza dışı bölgelerle (örn. aşınmış cilt) temas yoluyla bulaşabileceğine dair bir kanıt da yoktur.

Viral bulaşma ve bulaşıcılık dönemi

SARS-CoV-2'nin bulaştırma potansiyeli, semptomların gelişmesinden önce başlar ve hastalığın seyrinin başlarında en yüksek düzeydedir; Daha sonra bulaşma riski azalır (85) (86). 7 ila 10 günlük hastalıktan sonra bulaşma, özellikle ciddi olmayan enfeksiyonu olan bağışıklığı yeterli hastalarda olası değildir.

Uzun süreli viral RNA tespiti, uzun süreli bulaşıcılığı göstermez: Viral RNA dökülme süresi değişkendir ve yaş ve hastalığın ciddiyeti ile [artabilir](#) (79) (87) (88). 28 çalışmanın gözden geçirilmesinde, solunum örneklerinde havuzlanmış medyan viral RNA saptama süresi, semptomların başlamasını takiben 18 gündü; bazı kişilerde viral RNA, ilk enfeksiyondan birkaç ay sonra solunum yollarından tespit edilmiştir (89). Ayrıca saptanabilir viral RNA, bulaşıcı virüsün varlığını mutlak göstermez ve altında bulaşıcılığın olası olmadığı bir viral RNA seviyesi eşiği var gibi görünmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden (CDC) alınan bilgilere göre, klinik iyileşme olduktan üç gün sonra, viral RNA üst

solunum yolu örneklerinde hala saptanabilir durumdaysa, RNA konsantrasyonları genellikle replikasyonun yeterli olduğu seviyelerde veya altındadır. Hastalığın başlangıcından 10 gün sonra üst solunum yolu örneklerinden enfeksiyöz virüsün izolasyonu, [siddetli olmayan](#) enfeksiyonu olan ve semptomları [düzelen](#) hastalarda nadiren belgelenmiştir (87) (90) (91). Sporadik yeniden enfeksiyon raporları dışında, klinik iyileşme ve ilk viral RNA klerensini takiben yeniden pozitif RNA testi olan bağışıklığı yeterli hastaların solunum örneklerinde enfeksiyöz virüs izole edilememiştir ve bu tür hastaları değerlendiren çalışmalarda, bunların yakın temaslarında sekonder enfeksiyonlar izole edilmemiştir (92) (93).

Bazı raporlar, bağışıklığı baskılanmış hastalarda semptomların başlamasını takiben birkaç ay boyunca solunum örneklerinden enfeksiyöz virüsün izolasyonunu tanımlamıştır (94) (95). Dışkı örneklerinde uzun süreli virüs bulaşması da tanımlanmıştır (80). Bu bulguların sıklığını ve klinik önemini anlamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Bulaşma riski maruz kalma türüne bağlıdır

SARS-CoV-2'nin enfeksiyonlu bir kişiden bulaşma riski, maruz kalma türüne ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve bireysel faktörlere (örn. solunum salgılarındaki virüs miktarı) göre değişmektedir. (96). Pek çok kişi SARS-CoV-2'yi bir başkasına bulaştırmaz ve epidemiyolojik veriler, indeks vakaların [azlığının](#) ikincil enfeksiyonların çoğunluğuna yol açtığını göstermektedir (97) (98).

COVID-19 tanısı olan bir kişiyle temastan sonra bulaşma riski, temasın süresi ve yakınlığı ile artar.İçmekan ortamlarında uzun süreli temas ile en yüksek olduğu görünür. Bu nedenle, ikincil enfeksiyonların çoğu; evdeki kişiler arasında (99), hastane içinde (100), Kişisel koruyucu ekipmanın kullanılmadığı sağlık bakım ortamlarında (6), uzun süreli bakım tesislerinde (101), yolcu gemileri (102), evsiz barınakları (103), gözaltı tesisleri (104), üniversite yurtları (105) ve gıda işleme tesislerinde (106) görülmektedir.

Bulaşma oranı hane içinde ve toplu ortamlarda en yüksek olmasına rağmen, sosyal ortam veya iş toplantılarından sonra bildirilen vaka kümeleri, yakın, hane dışı sosyal temas yoluyla bulaşma riskini de vurgulamaktadır (64) (107). Örnek olarak, Illinois eyaletindeki bir grup vakanın epidemiyolojik analizi, ortak yiyeceklerin tüketildiği, kucaklaşmaların paylaşıldığı ve daha sonra semptomatik bireylerle uzun yüz yüze görüşmelerin yapıldığı iki aile toplantısı yoluyla olası bulaşmayı gösterdi. COVID-19 olduğu doğrulandı (107). Restoranlara ve diğer içme veya yeme mekanlarına gitmek, muhtemelen bu tür ortamlarda maske takma ve mesafe koyma zorluğu nedeniyle daha yüksek enfeksiyon olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (108) (109).

Büyük enfeksiyon kümelerinin tek bir indeks vakaya kadar izlenebildiği aşırı yayılma olaylarının pandeminin başlıca itici güçleri olduğu düşünülmektedir (96) (97). Çoğunlukla kapalı, genellikle kalabalık ortamlarda uzun süreli grup maruziyetinin ardından tanımlanmıştır. Örnek olarak, bir koro grubu arasındaki bir salgında, semptomatik bir indeks vaka ile bir uygulama oturumuna katılan 61 üye arasında 33 doğrulanmış ve 20 olası vaka tespit edilmiştir (64).

Solunum salgılarındaki değişken miktarlarda virüs, farklı bireylerden değişken bulaşma riskine katkıda bulunabilir. Bir denemenin parçası olarak solunum yolu viral RNA kantifikasyonuna tabi tutulan COVID-19'lu 282 kişiyi ve yakın temaslılarının 753'ünü içeren gözlemsel bir çalışmada, indeks hastalarının yalnızca yüzde 32'sinden bulaşma tespit edildi (110). Daha yüksek solunum yolu RNA seviyeleri (semptom başlangıcından ortalama dört gün sonra alınmıştır), bağımsız olarak daha yüksek ikincil atak oranları ile ilişkilendirilmiştir.

Veriler sınırlı olsa da, dış ortamlarda bulaşma riski iç mekanlara göre önemli ölçüde daha düşük görünmektedir (111). Bununla birlikte, COVID-19 tanılı bir bireyle yakın temas, açık havada risk olmaya devam etmektedir.

Dolaylı temasla bulaşma riski (örneğin, enfeksiyonlu birini sokaktan geçmesi, öncesinde enfeksiyonlu kişi tarafından kullanılmış olan eşyalara dokunmak) tam anlamıyla belirlenmemiştir ve muhtemelen çok düşüktür. Ayrıca, COVID-19 tanılı birçok kişi, tanıdan önceki haftalarda COVID-19 ile belirli bir yakın temasta bulunduğunu bildirmemektedir (112).

2.2.3. Asemptomatik veya presemptomatik bulaşma

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ancak semptomu olmayan (sonrasında semptom gelişenler ve bu yüzden presemptomatik kabul edilenler dahil) bireylerden bulaşması iyi belgelenmiştir (113) (114) (115). Bunun biyolojik temeli, enfeksiyöz virüsün presemptomatik ve asemptomatik hastalarda RT-PCR pozitif üst solunum yolu örneklerinden en kısa sürede kültürlendiği uzun süreli bir bakım tesisinde SARS-CoV-2 salgınına ilişkin bir çalışma ile desteklenmektedir (116). Asemptomatik hastaların üst solunum yollarındaki viral RNA seviyeleri ve süresi semptomatik hastalardaki değerlere benzer bulunmuştur (117).

Asemptomatik bir bireyden bulaşma riski, semptomatik olandan daha az görünmektedir (118) (119) (120). Örnek olarak, Singapur'da 628 COVID-19 vakası ve 3790 yakın temasın analizinde, semptomatik bir bireyin temaslıları arasında ikincil enfeksiyon riski, asemptomatik bir bireyin temaslılarına kıyasla 3.85 kat daha yüksekti (121). Benzer şekilde, büyük bir SARS-

CoV-2 salgını yaşayan bir yolcu gemisinde Amerikalı yolcuların analizinde, asemptomatik enfeksiyonlu bir kişiyle aynı kabini paylaşanların yüzde 63'ünde SARS-CoV-2 enfeksiyonu teşhisi kondu (122).

Bununla birlikte, asemptomatik veya presemptomatik bireylerin kendilerini diğer insanlardan izole etme olasılıkları daha düşüktür ve bu tür bireylerden bulaşmanın pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir. Bir CDC modelleme çalışması, bulaşmanın yüzde 59'unun semptomu olmayan bireylere atfedilebileceğini tahmin etmiştir (yüzde 35'i presemptomatik bireylerden ve yüzde 24'ü asemptomatik kalanlardan) (123). Bu tahmin, enfekte olmuş bireylerin yüzde 30'unun hiçbir zaman semptom geliştirmedeği ve yüzde 75'inin bulaşanlar kadar bulaşıcı olduğu da dahil olmak üzere çeşitli varsayımlara dayanıyordu.

2.2.4. Çevresel kontaminasyon

Kirlenmiş yüzeylerde bulunan virüs, duyarlı kişiler bu yüzeylere dokunursa ve daha sonra bulaşıcı virüsü göz, ağız veya burundaki mukoza zarlarına aktarırsa, başka bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Bu tür bulaşmanın sıklığı ve göreceli önemi belirsizdir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma kaynağı olduğu düşünülmemektedir. Ağır viral kontaminasyonun olduğu ortamlarda (örneğin, enfekte bir bireyin evinde veya sağlık hizmeti ortamlarında) potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olma olasılığı daha yüksektir.

COVID-19 hastalarının hastane odalarında ve yerleşim alanlarındaki çevresel yüzeylerin kapsamlı SARS-CoV-2 RNA ile kontaminasyonu tanımlanmıştır (67) (124) (125). Singapur'da yapılan bir çalışmada, hafif semptomatik COVID tanılı bir hastanın hava yoluyla bulaşan enfeksiyon izolasyon odasında test edilen hemen hemen tüm yüzeylerde (kollar, anahtarlar, yatak, korkuluklar, iç kapılar, pencereler, klozet, lavabo) viral RNA tespit edildi. (67). Rutin temizlik (sodyum dikloroizosiyanürat ile) sonrasında semptomatik diğer iki hastanın odalarında benzer yüzeylerde viral RNA tespit edilmedi. Not olarak, viral RNA tespiti mutlaka bulaşıcı virüsün varlığını göstermez (87).

SARS-CoV-2'nin yüzeyler üzerinde ne kadar süre kalabileceği bilinmemektedir (126) (127). Diğer koronavirüsler test edilmiş ve cansız yüzeylerde dezenfeksiyon olmadan 6 ile 9 gün kadar hayatta kalabildiği görülmüştür. Oda sıcaklığında, plastik bir yüzey üzerinde bekletilen virüslerin hayattakalma süresini değerlendiren bir çalışmada, SARS-CoV (SARS-CoV-2 ile yakından ilişkili bir virüs) içeren bir numune dokuz günde değil, altı günde saptanabilir enfektiviteye sahipti (127). Ayrıca, benzer çalışmaların sistematik incelemesinde, çeşitli dezenfektanların (%62 ile %71 arasındaki konsantrasyonlardaki etanol dahil) bir dakika

içinde SARS-CoV-2 ile birlikte bir çok koronavirüs suşunu etkisiz hale getirdiği görüldü (126). Ayrıca, yüksek ultraviyole-B (UVB) ışık seviyeleri ile yapılan çalışmada deneysel koşullarda 15 ila 20 dakika içinde SARS-CoV-2'nin etkisiz hale getirildiği gösterilmiştir (128). Diğer koronavirüslerle ilgili bilgilere dayanarak, yüzeylerde viral kalıcılık süresi muhtemelen bağışıklık neme, ortam sıcaklığına ve ilk inokulumun boyutuna da bağlıdır (129).

Bu veriler, ev ve sağlık bakım ortamında çevresel dezenfeksiyonun önemini göstermektedir.

2.2.5. Hayvanlarla temas riski

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta bir hayvan konakçısından insanlara bulaştığı düşünülmektedir, ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma riski belirsizdir. Hayvanların (evcil hayvanlar dahil) insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu hayvanlarda, hem doğal hem de deneysel ortamlarda tanımlanmıştır. COVID-19'lu bir insanla yakın temas sonrasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu (köpeklerde asemptomatik enfeksiyonlar ve kedilerde semptomatik enfeksiyonlar dahil) olan hayvanlara ilişkin ender raporlar vardır (130) (131). Ayrıca, asemptomatik, deneysel olarak enfekte olmuş evcil kediler, kafeste bulundukları kedilere SARS-CoV-2 bulaştırabilir (132). Enfeksiyon riski türlere göre değişebilir. Burun içi viral aşılardan sonra hayvanlarda enfeksiyonu değerlendiren bir çalışmada, SARS-CoV-2 gelinciklerde ve kedilerde verimli bir şekilde çoğaldı; köpeklerde de viral replikasyon tespit edildi, ancak genel olarak deneysel enfeksiyona daha az duyarlı oldukları görüldü (133).

2.2.6. Enfeksiyonu takiben bağışıklık tepkileri

SARS-CoV-2'ye özgü antikorlar ve hücre aracılı tepkiler enfeksiyondan sonra indüklenir. Kanıtlar, bu tepkilerin bazılarının koruyucu olduğunu ve enfeksiyondan sonra en az bir yıl boyunca tespit edilebileceğini göstermektedir.

Hümmoral bağışıklık: SARS-CoV-2 ile enfeksiyonun ardından, hastaların çoğu viral spike proteinin reseptör bağlama alanına ve ilişkili nötralize edici aktiviteye karşı saptanabilir serum antikorları geliştirir (86) (87). Bununla birlikte, antikor yanıtının büyüklüğü, hastalığın şiddeti ile ilişkili olabilir ve hafif enfeksiyonu olan hastalarda saptanabilir nötralize edici antikorlar bulunmayabilir (134) (135). Nötralize edici antikorlar ortaya çıktığında, genellikle

enfeksiyondan birkaç ay sonra azalır, ancak çalışmalar 12 aya kadar saptanabilir nötralize edici aktivite bildirmiştir (136) (137). İlk spike-bağlanma titreleri $\geq 1:80$ olan 121 iyileşen plazma donörünün bir çalışmasında, titreler beş ay boyunca biraz azaldı, ancak büyük çoğunluğunda $\geq 1:80$ kaldı ve nötralize edici titreler, bağlanma titreleri ile korelasyon gösterdi (138). Diğer çalışmalar, enfeksiyondan sonraki birkaç ay içinde artan spike ve reseptör bağlayıcı alan bellek B hücrelerinin yanı sıra spike proteine özgü plazma hücrelerini de tanımladı ve bu bulgular, uzun süreli bir bellek humoral yanıtı için potansiyel olduğunu gösteriyor (136) (139).

Nötralize edici aktivite, sonraki enfeksiyondan korunma ile ilişkilendirilmiştir (140). Genellikle nötralize edici aktivite ile korelasyon gösteren saptanabilir bağlayıcı antikorlar, aynı zamanda azaltılmış bir SARS-CoV-2 yeniden enfeksiyon riski ile ilişkilidir (141) (142).

Hücre aracılı bağışıklık: Çalışmalar ayrıca COVID-19 geçirip iyileşen hastalarda ve araştırma aşamasındaki bir COVID-19 aşısı olan kişilerde dayanıklı T hücresi bağışıklık tepkisi olarak değerlendirilen SARS-CoV-2'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre yanıtlarını tanımlamıştır. (136) (143).

Primat çalışmalarında enfeksiyon veya aşılama sonrası koruyucu bağışıklık tepkisi: Hayvan çalışmaları, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin, en azından kısa vadede, yeniden enfeksiyona karşı bir miktar koruma [sağlayabileceğini göstermiştir](#) (144) (145). SARS-CoV-2 ile deneysel olarak enfekte olmuş dokuz al yanaklı makak üzerinde yapılan bir çalışmada, tüm hayvanlar nötralize edici antikorlar geliştirdi; 35 gün sonra aynı viral dozla yeniden verilmesi üzerine, hepsinde anamnestic bağışıklık tepkileri vardı ve nazal sürüntü üzerinde, ilk tehdit ve tehdit edilen naif kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında daha düşük viral RNA seviyelerine ve daha hızlı viral RNA düşüşüne sahipti (144). Makaklarda COVID-19 aşısı adaylarını değerlendiren çalışmalar, aşılana karşı bağışıklık tepkilerinin, aşılanmamış kontrollere kıyasla viral tehdidin ardından solunum yolu örneklerinde viral RNA'nın daha düşük seviyelerde veya daha hızlı temizlenmesiyle sonuçlandığını ileri sürmüştür (145) (146).

SARS-CoV-2 ve SARS-CoV-2-reaktif CD4 T hücrelerini nötralize eden antikorlar, SARS-CoV-2'ye bilinen maruziyeti olmayan bazı kişilerde tanımlanmıştır ve bunların bazılarının soğuk algınlığı koronavirüs antijenleriyle çapraz reaktif olduğu görülmektedir. (147) (148) (149). Bu önceden var olan bağışıklık tepkilerinin COVID-19'un riskini veya şiddetini etkileyip etkilemediği ve COVID-19 aşısı yanıtını etkileyip etkilemeyeceği bilinmiyor.

2.2.7. Re-enfeksiyon riski

Kısa vadeli re-enfeksiyon riski (örneğin, ilk enfeksiyondan sonraki birkaç ay içinde) düşüktür. Önceki enfeksiyon, sonraki altı ila yedi ay içinde enfeksiyon riskini yüzde 80 ila 85 oranında [azaltır](#) (150) (151).

Danimarka'dan yapılan gözlemsel bir çalışma, ikinci COVID-19 dalgalanması sırasında (Eylül-Aralık 2020) PCR testinin ilk COVID-19 dalgalanması sırasında (Şubat) PCR testine tabi tutulması sırasında pozitif PCR testi riskini analiz ederek yeniden enfeksiyon riskini değerlendirmeye çalıştı. Haziran 2020'ye kadar) (151). İlk dalgalanma sırasında PCR testi pozitif olan 11.068 kişiden 72'si ikinci dalgalanmada (yüzde 0.65) pozitif çıktı, ilk dalgalanmada testi negatif olan 514.271 kişiden 16.819'u (yüzde 3.27); önceki enfeksiyonun tahmini "koruyucu etkisi" yaklaşık yüzde 80 idi. 65 yaşın üzerindeki yaş, her iki dalgalanmada da daha yüksek bir pozitif test oranı ile ilişkilendirildi.

Bu sonuçlar, virüse karşı saptanabilir antikorları olan bireyler arasında daha düşük SARS-CoV-2 PCR pozitifliği oranı öneren diğer gözlemsel çalışmalardan elde edilen sonuçlarla tutarlıdır (141) (142). Birleşik Krallık'ta aralıklı PCR ve antikor testi uygulanan sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada, önceki enfeksiyon kanıtı olan 8278 katılımcı, yedi ay boyunca önceden enfeksiyonu olmayan 17.383 katılımcıya kıyasla yüzde 84 daha düşük müteakip enfeksiyon oranına (PCR pozitifliği ile belirlendiği üzere) sahipti. (100.000 günde 8'e karşı 57 vaka; insidans oranı 0.16) (150). Başka bir çalışmada, başlangıçta seropozitif olan bireyler arasındaki yeniden enfeksiyon, daha düşük anti-spike IgG titreleri ve daha düşük saptanabilir nötralize edici aktivite oranları ile ilişkilendirildi (152).

İyileştikten sonra sadece SARS-CoV-2 viral testinin pozitif olması mutlaka yeniden enfeksiyon olduğunu göstermez; Yeniden enfeksiyon ile ilk enfeksiyonu takiben uzun süreli veya aralıklı viral RNA dökülmesi arasındaki ayrımı yapmak için olası yeniden enfeksiyon sırasında farklı bir suş sergileyen dizileme gereklidir.

Sıralama verileri kullanılarak sporadik doğrulanmış yeniden enfeksiyon vakaları tüm dünyada tarif edilmiştir (153) (154) (155). Bu vakaların bazılarında, ikinci enfeksiyon asemptomatik veya birinciden daha hafifti ve ilk enfeksiyonda oluşan bağışıklığın yeniden enfeksiyonu önlemese bile, re-enfeksiyonun şiddetini azaltma olasılığını artırdı. Ayrıca, belirtilen yeniden enfeksiyon vakalarının bazıları, ilk enfeksiyondan daha hafif olmamıştır ve B hücre tüketen tedavi ve kemoterapi gören bir hastada en az bir ölümcül yeniden enfeksiyon bildirilmiştir (156).

Bu vakalar, klinik iyileşmenin ardından laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19'lu hastalarda PCR testlerinin pozitif olduğu ve iki ardışık testte negatif sonuçların bulunduğu ilişkin önceki raporlarla çelişmektedir (157) (158). Bu daha önceki vakalarda, pozitif testler genellikle negatif testlerden kısa bir süre sonra meydana geldi ve genellikle kötüleşen semptomlarla ilişkili değildi. Daha önce negatif test edildikten ve izolasyondan temizlendikten sonra tekrar pozitif RNA testi olan 108 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, enfeksiyöz virüs hücre kültüründe izole edilemedi ve tekrar pozitif test döneminde maruz kalan yakın temaslılar arasında yeni teyit edilmiş vaka yoktu (92). Bu nedenle, enfeksiyondan hemen sonra pozitif PCR testlerini tekrarlayan birçok kişi, yeniden enfeksiyondan ziyade devam eden viral RNA dökülmesine sahiptir.

3. KLİNİK ÖZELLİKLER

3.1.ASEMPTOMATİK ENFEKSİYONLAR

Asemptomatik enfeksiyonlar iyi belgelenmiştir (159) (160) (161). Bir inceleme, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin yüzde 33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmediğini tahmin etmektedir (162). Bu tahmin, pozitif test sırasında hiçbir semptomu olmayan bireylerin medyan oranının yüzde 46 (yüzde 43 ila 77 arasında) olduğu 4 büyük nüfusa dayalı, kesitsel ankete ve 14 boylamsal çalışmaya dayanmaktadır. Aralarında başlangıçta asemptomatik bireylerin yüzde 73'ü takipte bu şekilde kaldı. Bununla birlikte, çalışmalar arasında geniş bir aralıkta rapor edilen asemptomatik enfeksiyonların oranı konusunda hala belirsizlik vardır. Ek olarak, "asemptomatik" tanımı, hangi spesifik semptomların değerlendirildiğine bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık gösterebilir. Asemptomatik enfeksiyonları değerlendiren araştırmalardaki bulguların çeşitliliği aşağıdaki örneklerde yansıtılmaktadır:

- Neredeyse tüm yolcuların ve personelin şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) için tarandığı bir yolcu gemisinde COVID-19 salgınında, gemideki kişilerin yaklaşık yüzde 19'unun testi pozitif çıktı; 712 doğrulanmış COVID-19 vakasının yüzde 58'i tanı anında asemptomatikti (163) (164). Hastaneye yatırılan ve izlenen bu asemptomatik bireylerin alt gruplarına ilişkin çalışmalarda, yaklaşık yüzde 77 ila 89'u zaman içinde asemptomatik kalmıştır (164) (165).
- Nitelikli bir bakım tesisindeki daha küçük bir COVID-19 salgınında, tarama testi pozitif olan 48 asistandan 27'si (yüzde 56) tanı anında asemptomatikti, ancak 24'ü sonraki yedi gün içinde semptom geliştirdi (116).

- Diğer çalışmalar, özellikle genç popülasyonlar arasında yürütülenler, asemptomatik enfeksiyonların daha da yüksek oranlarını bildirmiştir (166) (167). Örnek olarak, bir uçak gemisinde meydana gelen bir salgında, ortalama yaşı 27 olan mürettebatın dörtte biri SARS-CoV-2 için pozitif test yaptı (168). 1271 vakadan sadece yüzde 22'si test sırasında semptomatikti ve gözlem süresi boyunca yüzde 43'ü asemptomatik kaldı. Doğum için başvuran hamile kadınlar arasında da yüksek oranda asemptomatik enfeksiyon bildirilmiştir (166) (169).

Asemptomatik enfeksiyonu olan kişilerde klinik anormallikler olabilir (170) (171). Örnek olarak, tümüne göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) uygulanan asemptomatik enfeksiyonu olan 24 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, yüzde 50'sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya yamalı gölgelenme ve yüzde 20'sinde de atipik görüntüleme anormallikleri vardı (171). Beş hastada tanıdan birkaç gün sonra diğer tipik semptomları olan veya olmayan düşük dereceli ateş gelişti. Temas takibi yoluyla asemptomatik enfeksiyonu olan 55 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, yüzde 67'sinde başvuru sırasında pnömoninin BT kanıtı vardı; sadece iki hastada hipoksi gelişti ve hepsi iyileşti (170).

Yukarıdaki gibi, tanı anında asemptomatik olan bazı kişiler semptomlar geliştirmeye devam eder (yani, aslında presemptomatikler). Bir çalışmada, semptomların başlangıcı, ilk pozitif RT-PCR testinden ortalama dört gün sonra (üç ila yedi arasında) meydana geldiği gösterildi (164).

3.2. BELİRTİLEN ENFEKSİYON ŞİDDETİ

3.2.1. Şiddet ve ölüm oranlarının spektrumu

Enfeksiyon şiddeti spektrumu: Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif ila kritik arasında değişir; enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir (159) (172) (4). Spesifik olarak, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu içeren ve hastalık şiddeti tahmini olan bir raporda (1):

- Yüzde 81 hafif hastalık (hafif pnömoni veya pnömoni yok) bildirildi.
- Şiddetli hastalık (örneğin, dispne, hipoksi veya 24 ila 48 saat içinde görüntülemeye > yüzde 50 akciğer tutulumu) yüzde 14'ünde rapor edildi.
- Kritik hastalık (örneğin, solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu) yüzde 5 olarak rapor edildi.
- Vakaların genel ölüm oranı yüzde 2.3 idi; kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir.

Benzer şekilde, Mayıs 2020'nin sonuna kadar Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) bildirilen 1,3 milyon vakanın bulunduğu bir raporda, yüzde 14'ü hastaneye kaldırıldı, yüzde 2'si yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldı ve 5'i yüzde öldü (173). Şiddetli hastalık riski yaşa ve altta yatan komorbiditelere göre değişiyordu.

Enfeksiyon ölüm oranları: Vaka ölüm oranı yalnızca belgelenmiş vakalar arasındaki ölüm oranını gösterir. Birçok şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu asemptomatik olduğundan ve birçok hafif enfeksiyon teşhis edilmediğinden, enfeksiyon ölüm oranı (yani, enfeksiyonu olan tüm bireyler arasında tahmini ölüm oranı) oldukça düşüktür ve bazı analizlerde, lokasyona ve risk gruplarına göre önemli ölçüde heterojenlik ile yüzde 0,15 ile 1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (174) (175). Eylül 2020'ye kadar seroprevalans anketleri veya kapsamlı izleme programları aracılığıyla toplam topluluk enfeksiyonlarının sayısını hesaplayan, kaynak açısından zengin ortamlardan 27 çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde, enfeksiyon ölüm oranının yaşa göre katlanarak artacağı tahmin edilmiştir (10 yaşında yüzde 0,002, 25 yaşında yüzde 0,01, 55 yaşında yüzde 0,4, 65 yaşında yüzde 1,4, 75 yaşında yüzde 4,6, 85 yaşında yüzde 15 ve >90 yaşında yüzde 25) (176). Yaşa bağlı bu farklılıkların, rapor edilen enfeksiyon ölüm oranlarındaki coğrafi değişkenliğin çoğunu açıkladığı görülmüştür (yani, daha yüksek medyan nüfus yaşı olan yerler daha yüksek ölüm oranları bildirmiştir). Bununla birlikte, genel enfeksiyon oranlarının ve ölümlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesindeki zorluklar göz önüne alındığında, bu tahminlerde yüksek düzeyde bir belirsizlik bulunmaktadır.

Hastanede yatan hastalar arasında ölüm oranları: Hastanede yatan hastalar arasında kritik veya ölümcül hastalık riski yüksektir (177) (178). Bir New York City sağlık sisteminde COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan 2741 hastayı içeren pandeminin başlarında yapılan bir çalışmada, 665 hasta (yüzde 24) öldü veya bakımevine taburcu edildi (179). İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan 647 hastanın yüzde 60'ı öldü, yüzde 13'ü hala ventile edildi ve çalışmanın sonunda yüzde 16'sı taburcu edildi. COVID-19 ile ilişkili hastane içi ölüm oranı, influenzadan daha yüksek olmuştur (180) (181). Örnek olarak, Amerika Birleşik Devletleri Gaziler Sağlık İdaresi'nden alınan hastane verilerinin bir analizinde, COVID-19'lu hastaların hastaneye yatış sırasında ölme olasılığı, influenza hastalarına göre beş kat daha fazlaydı (yüzde 21'e karşı yüzde 3,8) (180).

Pandemi süresince, hastane içi ölüm oranlarının düştüğü bildirilmiştir (182) (183). Örnek olarak, İngiltere'de COVID-19'lu 21.000'den fazla yoğun bakım hastasını içeren ulusal bir

sürveyans veri tabanının retrospektif bir çalışmasında, yoğun bakım ünitesi sağ kalımı Mart 2020'nin sonunda yüzde 58'den Haziran 2020'ye kadar yüzde 80'e yükseldi (182). Bu gözlemin nedenleri belirsizdir, ancak olası açıklamalar arasında COVID-19'un hastane bakımındaki iyileştirmeler ve hastanelere aşırı yüklenme olmadığı kaynakların daha iyi tahsisi yer alıyor. Kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, hastane içi ölüm oranları başka yerlerde bildirilenlerden daha yüksek olabilir. Örnek olarak, her hastanede ortanca iki yoğun bakım uzmanının bulunduğu ve tesislerin azınlığında nabız oksimetresinin olmadığı Afrika'daki 10 ülkeden yapılan bir çalışmada, kritik bakım kabulünü takiben hastane içi 30 günlük ölüm oranı yüzde 48'di (184). Mortalite, altta yatan komorbiditeler ve kaynak kıtlığı ile ilişkilendirildi.

3.2.2. Şiddetli hastalık için risk faktörleri

Şiddetli hastalık, herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilmektedir. Ancak genel olarak ileri yaşta veya altta yatan belirli tıbbi komorbiditeleri olan yetişkin kişilerde görülür. Spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bunlar, aşağıdaki bölümlerde ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerine dayalı olarak ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için çeşitli tahmin araçları önerilmiştir; bununla birlikte, bu araçları değerlendiren çalışmaların çoğu kayırma hatası riski ile sınırlıdır ve hiçbir klinik yönetim için prospektif olarak değerlendirilmemiş veya doğrulanmamıştır (185).

Artan yaş

En sık orta yaş ve üzeri yetişkinler etkilense de ve daha yaşlı yetişkinlerin ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksek olsa da, her yaştaki birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu kapabilir.

Doğrulanmış COVID-19'lu hastaneye yatırılan birkaç hasta kohortunda, medyan yaş 49 ile 56 arasındaydı (4) (186) (6). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu içeren bir raporunda, hastaların yüzde 87'si 30 ila 79 yaşları arasındaydı (1). Benzer şekilde, anakara Çin'den gelen verilere dayanan bir modelleme çalışmasında, COVID-19 için hastaneye yatış oranı yaşla birlikte arttı (20 ila 29 yaşları arasında yüzde 1, 50 ila 59 yaşları için yüzde 4 ve 80 yaşından büyükler için yüzde 18) (187).

İleri yaş ayrıca mortalite artışı ile ilişkilidir. (1) (177). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin bir raporunda, vaka ölüm oranları, tüm kohortta yüzde 2,3'lük vaka ölüm oranının aksine, 70-79 yaş ve >80 yaş arasında sırasıyla yüzde 8 ve yüzde 15 idi (1). Birleşik

Krallık'tan yapılan bir analizde, 80 yaş ve üzeri bireylerde ölüm riski, 50 ila 59 yaş arasındaki bireyler arasındaki ölüm riskinin 20 katıydı (188).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 Şubat ve 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hastanın yaşı, hastaneye yatışı ve YBÜ bilgisi mevcuttu (189). Vakaların yüzde 67'sine ≥ 45 yaşlarında teşhis kondu ve Çin'den gelen bulgulara benzer olarak, ölümlerin yüzde 80'i ≥ 65 yaşlarında meydana gelen ölüm oranı en yüksek yaşlı bireylerdeydi. Buna karşılık, büyük bir sağlık hizmeti veri tabanı araştırmasında 18 ila 34 yaş arasındaki bireyler COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkinlerin yalnızca yüzde 5'ini oluşturuyordu ve ölüm oranı yüzde 2,7'ydi. Morbid obezite, hipertansiyon ve erkek cinsiyet bu yaş grubunda mortalite ile ilişkiliydi (190).

Çocuklarda ve ergenlerde semptomatik enfeksiyon nispeten nadir görülür; meydana geldiğinde, genellikle hafiftir, ancak küçük bir oranda (örneğin, < yüzde 2) ciddi ve hatta ölümcül hastalık görülür.

Komorbiditeler

Şiddetli hastalık ve ölümle ilişkilendirilen [komorbiditeler](#) ve diğer durumlar şunları içerir (1) (179) (188)

- Kalp damar hastalığı
- Diabetes mellitus
- KOAH ve diğer akciğer hastalıkları
- Malignite (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık) (191)
- Kronik böbrek hastalığı
- Solid organ veya hematopoietik kök hücre nakli
- Obezite (192)
- Sigara (193)

Amerika Birleşik Devletleri CDC, ciddi hastalıklarla (hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine kabul, entübasyon veya mekanik ventilasyon veya ölümle sonuçlanan enfeksiyon olarak tanımlanır) ilişkili belirli komorbiditelerin bir listesini oluşturmuştur ve ilişkileri bilgilendiren kanıtların gücünün değişiklik gösterdiğine dikkat çekmektedir. (194)

İtalya'da COVID-19 nedeniyle ölen 355 hastanın raporunda, önceden var olan komorbiditelerin ortalama sayısı 2,7'ydi ve yalnızca 3 hastada altta yatan bir durum yoktu (195).

İleri yaş ve tıbbi komorbiditeleri olan hastalar arasında COVID-19 sıklıkla şiddetlidir. Örneğin, Washington eyaletindeki birkaç uzun süreli bakım tesisindeki bir SARS-CoV-2 salgınında, etkilenen 101 tesis sakininin medyan yaşı 83 idi ve yüzde 94'ünde kronik bir altta yatan hastalık vardı; hastaneye yatış ve ilk vaka ölüm oranları sırasıyla yüzde 55 ve yüzde 34 idi (196). Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen yaklaşık 300.000 doğrulanmış COVID-19 vakasının dahil olduğu bir analizde, eşlik eden hastalıkları olan hastalarda ölüm oranı, olmayanlara kıyasla 12 kat daha yüksekti (173).

Sosyoekonomik arka plan ve cinsiyet: Belirli demografik özellikler de daha ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

Erkekler, dünya çapında birçok kohortta orantısız olarak yüksek sayıda kritik vaka ve ölümden oluşmaktadır (177) (179) (195).

Siyah, Hispanik ve Güney Asyalı bireyler, muhtemelen sağlığın sosyal belirleyicilerindeki temel eşitsizliklerle ilgili olarak, Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta COVID-19 nedeniyle orantısız olarak yüksek sayıda enfeksiyon ve ölüm oluşturmaktadır (188) (197) (198). Komorbiditeleri ve sosyoekonomik durumu kontrol eden bazı analizler, hastanede yatan hastalarda Afro-Amerikan kökenli veya Hispanik etnik köken ile COVID-19'un olumsuz sonuçları arasında bir ilişki bulmamıştır (199) (200).

Laboratuvar anormallikleri: Belirli laboratuvar özellikleri de daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bunlar (201) (5) (202);

- Lenfopeni
- Trombositopeni
- Karaciğer enzimlerinde yükseklik
- Laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği
- Yüksek inflamatuvar belirteçler (örn., C-reaktif protein [CRP], ferritin) ve inflamatuvar sitokinler (örn., interlökin 6 [IL-6] ve tümör nekroz faktörü [TNF]-alfa)
- D-dimer (>1 mcg/mL) yüksekliği
- Yüksek protrombin zamanı
- Yüksek troponin
- Yüksek kreatin fosfokinaz
- Akut böbrek hasarı

Örnek olarak, bir çalışmada, hayatta kalanlarda daha stabil seviyelere kıyasla, lenfosit sayısında ilerleyici düşüş ve zaman içinde D-dimerde artış gözlemlendi (6).

Bazı mikrobeyinlerdeki eksiklikler, özellikle D vitamini (203), gözlemsel çalışmalarda daha ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir, ancak birden fazla kafa karıştırıcı, gözlemlenen ilişkileri etkilemesi muhtemeldir. Ayrıca, mikro besin eksikliklerinin takviye ile tersine çevrilmesinin COVID-19 sonuçlarını iyileştirdiğine dair yüksek kaliteli kanıt yoktur.

Viral faktörler: Bazı çalışmalar solunum yolundaki viral RNA seviyeleri ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulmamış olmasına rağmen (204) (205); ağır hastalığı olan hastalarda hafif hastalığı olan hastalara oranla solunum örneklerinde daha yüksek viral RNA seviyelerine sahip olduğu rapor edilmiştir (88) (206). Kandaki viral RNA'nın saptanması, organ hasarı (örneğin, akciğer, kalp, böbrek), koagülasyon bozukluğu ve ölüm dahil olmak üzere birçok ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (83) (207).

Genetik faktörler: Konak genetik faktörleri de ağır hastalıkla olan ilişkiler için değerlendirilmektedir (208) (209).

Örnek olarak, genom çapında bir ilişki çalışması, ABO kan grubunu kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile COVID-19'dan kaynaklanan solunum yetmezliği (A tipi daha yüksek risk ile ilişkilidir) arasında bir ilişki tanımlamıştır (208). Tip O, hem enfeksiyon hem de ciddi hastalık riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (210).

3.3. KLİNİK BULGULAR

3.3.1. Kuluçka dönemi

COVID-19 hastalığı için kuluçka süresi genellikle ilk maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık 4-5 gün sonra meydana gelir (159) (3).

Semptomatik ve COVID-19 tanısı doğrulanmış 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan kuluçka süresi dört gündü (çeyrekler arası aralık iki ila yedi gün) (3). Çin'de tanımlanabilir maruziyete sahip 181 doğrulanmış vakadan elde edilen verileri kullanarak, bir modelleme çalışması, semptomların enfekte bireylerin yüzde 2,5'inde 2,2 gün içinde ve enfekte olmuş kişilerin yüzde 97,5'inde 11.5 gün içinde gelişeceğini tahmin etmiştir (211). Bu çalışmada medyan kuluçka süresi 5.1 gündü.

Bununla birlikte, kuluçka dönemi belirlemeleri kesin olmayabilir ve maruziyeti değerlendirme yöntemine ve tahmin için kullanılan özel hesaplamalara göre farklılık gösterebilir. Başka bir çalışma, Wuhan'da seyahat eden veya ikamet eden ve ardından

Wuhan'dan ayrıldıktan sonra COVID-19 teşhisi konan 1084 hastanın verilerini kullanarak kuluçka süresini tahmin etti (212).

3.3.2. İlk başvuru

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi diğer özellikler de iyi tanımlanmıştır. Pnömoni, başlıca ateş, öksürük, dispne ve göğüs görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir (4) (186) (3) (6). Bazı klinik özellikler (özellikle tat veya koku bozuklukları) COVID-19 hastalığında diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olsa da (213), COVID-19 tanısını güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik semptom veya işaret yoktur (214). Bununla birlikte, ilk semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra nefes darlığı gelişmesi COVID-19'u düşündürülebilir.

İlişkili semptomların aralığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'ye bildirilen semptom durumu bilinen 370.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının bir raporunda gösterilmiştir (173):

- yüzde 50 öksürük
- Ateş (öznel veya $>100,4^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$) yüzde 43
- Yüzde 36 miyalji
- Yüzde 34 oranında baş ağrısı
- Nefes darlığı yüzde 29
- Yüzde 20 boğaz ağrısı
- Yüzde 19 ishal
- Yüzde 12 oranında bulantı/kusma
- Her biri yüzde 10'dan daha az oranda koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı

COVID-19 tanısı doğrulanmış hastalarla ilgili diğer kohort çalışmaları da, benzer bir klinik bulgu aralığı bildirmiştir (4) (215) (6). Özellikle ateş, hastaneye kaldırılan kohortlar arasında bile evrensel bir başvuru bulgusu değildir. Bir çalışmada, neredeyse tüm hastalarda ateş rapor edildi. Ancak yaklaşık yüzde 20'sinde düşük dereceli ateş $<100,4^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$ görülmüştür (4). Wuhan'dan ve Çin'in diğer bölgelerinden 1099 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, ateş(aksiller ateşin $99,5^{\circ}\text{F}/37,5^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde olması olarak tanımlanır) başvuru

enasında yalnızca yüzde 44'ünde mevcuttu, ancak sonuçta yüzde 89'unda hastaneye yatışı sırasında kaydedildi (3). New York'ta COVID-19 tanısı ile hastaneye yatışı yapılan 5000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, sadece yüzde 31'inin sıcaklığı $>100,4^{\circ}\text{F}/38^{\circ}\text{C}$ idi (177).

Bazı çalışmalarda, koku ve tat bozuklukları (örneğin, anosmi ve tat alma bozukluğu) daha sık bildirilmiştir (216) (217). İtalya'da hafif COVID-19'lu 202 ayaktan hastayla yapılan bir ankette, yüzde 64'ü koku veya tatta değişiklikler ve yüzde 24'ü çok ciddi değişiklikler bildirdi; koku veya tat değişiklikleri, genel olarak yüzde 3'te tek semptom olarak ve diğer yüzde 12'de semptomlardan önce rapor edildi (218). Ancak, objektif koku veya tat anomalilerinin oranı, kişinin bildirdiği oranlardan daha düşük olabilir. Başka bir çalışmada, değerlendirme anında koku almadığını bildiren 86 hastanın yüzde 38'i, objektif testlerde normal koku fonksiyonuna sahipti (219). COVID-19 ile ilişkili çoğu öznel tat ve koku bozukluğu kalıcı görünmüyor. İtalya'da COVID-19'lu 202 hasta üzerinde yapılan bir ankette, tat veya koku değişiklikleri kaydedenlerin yüzde 89'u 4 haftaya kadar uzayabilen düzelme bildirdi (77). Hastaların çoğunda not edilmemesine rağmen, bazı hastalarda gastrointestinal semptomlar (örneğin bulantı ve diyare) mevcut şikayet olabilir (4) (6). Doğrulanmış COVID-19'lu hastaların gastrointestinal semptomları hakkında bilgi veren çalışmaların sistemli bir incelemesinde, birleştirilmiş prevalans genel olarak yüzde 18'di ve diyare, bulantı-kusma veya karın ağrısı sırasıyla yüzde 13, yüzde 10 ve yüzde 9'du (78).

Covid-19 vakalarında konjonktivit de tanımlanmıştır (77). Düşme, genel sağlıkta bozulma ve deliryum gibi spesifik olmayan belirti ve semptomlar yaşlı erişkinlerde, özellikle 80 yaşın üzerindekielerde ve altta yatan nörobilişsel bozuklukları olanlarda tanımlanmıştır (220).

COVID-19 hastalarındaki dermatolojik bulgular iyi karakterize edilmemiştir. Ürtikeryal, makülopapüler, veziküler döküntüler ve geçici livedo retikularis raporları olmuştur (221) (222) (223). Görünüşte pernioya (chilblains) benzeyen distal parmaklarda kırmızımsı-mor nodüller de tanımlanmıştır, ancak bir ilişki açıkça kurulmamış olsa da, esas olarak COVID-19 belgelenmiş veya şüphelenilen çocuklarda ve genç erişkinlerde tanımlanmıştır (223) (224) (225) (226). Bazıları bu bulguyu "COVID ayak parmakları" olarak adlandırıyor.

3.3.3. Akut seyir ve komplikasyonlar

Yukarıdaki gibi, semptomatik enfeksiyon hafif ile kritik arasında değişebilir.

Başlangıçta semptomları şiddetli olmayan bazı hastaların bir hafta boyunca semptomları ilerleyebilir (227). SARS-CoV-2 nedeniyle Wuhan'da pnömoni nedeni ile hastaneye kaldırılan 138 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, dispne; semptom başlangıcından medyan 5 gün sonra gelişti ve nefes darlığı başlangıcından medyan yedi gün sonra hastaneye yatış gerçekleşti (6). Başka bir çalışmada ise semptomların başlamasından dispneye kadar geçen medyan süre sekiz gün olarak bulunmuştur. (4).

COVID-19'un çeşitli komplikasyonları tanımlanmıştır:

Solunum yetmezliği: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), ciddi semptomları olan hastaların en önemli komplikasyonudur ve dispnenin başlamasından kıs süre sonra ortaya çıkabilmektedir. Daha öncesinde belirtilen 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada, semptom başlangıcından sekiz gün sonra ortalama %20 oranında ARDS gelişti; mekanik ventilasyon yüzde 12,3 oranında uygulandı (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış olan büyük çalışmalarda, hastaneye yatırılan hastaların yüzde 12 ila 24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç [duymuştur](#) (177) (179).

Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar: Diğer komplikasyonlar arasında aritmiler, miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği ve şok yer almaktadır (6) (228) (229) (230).

Tromboembolik komplikasyonlar: Geniş derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz tromboembolizm (VTE), COVID-19 tanılı ağır hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalarda yaygındır, oranlar yüzde 10 ila 40 arasında değişmektedir (231) (232). Akut inme (risk faktörleri olmaksızın 50 yaşın altındaki hastalarda bile) ve uzuv iskemisini içeren arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir (233) (234).

Nörolojik komplikasyonlar: Ensefalopati, özellikle kritik hastalar arasında COVID-19'un yaygın bir komplikasyonudur; örnek olarak, hastanede yatan hastaların bir serisinde, üçte birinde ensefalopati rapor edilmiştir (235). İnme, hareket bozuklukları, motor ve duyuşal eksiklikler, ataksi ve nöbetler daha az sıklıkla görülür.

İnflamatuvar komplikasyonlar: Şiddetli COVID-19 semptomları olan bazı hastalarda, inatçı ateşler, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. bu laboratuvar anormallikleri) kritik ve

ölümcül hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (4) (236) (237). Bu özellikler sitokin salma sendromuna benzetilmiş olsa da (örneğin, T hücre immünoterapisine yanıt olarak), COVID-19'daki proinflamatuvar sitokin seviyeleri, sepsis kadar sitokin salma sendromunda görülenlerden önemli ölçüde düşüktür (238).

Diğer inflamatuvar komplikasyonlar ve oto-antikor aracılı belirtiler tanımlanmıştır (239) (240). Guillain-Barré sendromu, ilk semptomlardan 5 ila 10 gün sonra ortaya çıkabilir (241). COVID-19 tanılı çocuklarda Kawasaki hastalığına ve toksik şok sendromuna benzer şekilde klinik özelliklere sahip çok sistemli bir inflamatuvar sendrom da tanımlanmıştır. Bildirildiği nadir erişkinlerde, bu sendrom, belirgin şekilde yükselmiş inflamatuvar belirteçler ve çoklu organ disfonksiyonu (özellikle kardiyak disfonksiyon), ancak minimal pulmoner tutulum ile karakterize edilmiştir (242).

İkincil enfeksiyonlar: İkincil enfeksiyonlar genel olarak COVID-19'un yaygın komplikasyonları gibi görünmemektedir (243) (244). Başta Çin olmak üzere dokuz çalışmanın gözden geçirilmesinde, bildirilen bakteriyel veya fungal koenfeksiyon oranı yüzde 8'di (806'nın 62'sinde); bunlar başlıca solunum yolu enfeksiyonları ve bakteriyemiye içeriyordu (243). Bu komplikasyonun sıklığı belirsiz olmakla birlikte, çeşitli raporlar, COVID-19'dan kaynaklanan ARDS'li bağıışıklığı yeterli hastalar arasında olası invaziv aspergillozis tanımlamıştır (245) (246). İtalya'da COVID-19 için mekanik ventilasyon uygulanan 108 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, yüksek bronkoalveolar lavaj (BAL) veya serum galaktomannan seviyelerine, bronkoalveolar lavaj kültürlerinde *Aspergillus* üremesi veya başka bir neden olmadan kaviter infiltrata bağlı olarak 30 hastada (yüzde 28) olası aspergilloz teşhisi kondu (247). Hindistan'daki 16 sağlık merkezinden yapılan retrospektif bir çalışmada, Eylül ve Aralık 2020 arasında COVID-19 ile hastaneye yatırılan yaklaşık 12.000 hasta arasında 187 mukormikoz vakası vardı (genel olarak yaygınlık yüzde 0.27 ve yoğun bakım hastaları arasında yüzde 1.6); vakaların çoğu gergedan-yörünge bölgesini içeriyordu (248). Bu çalışmada ve yayınlanmış vaka raporlarında, diabetes mellitus ve glukokortikoid alımı ortak risk faktörleri olmuştur (249) (250) (251).

Otopsi çalışmaları, solunum yolu örneklerine ek olarak böbreklerde, karaciğerde, kalpte, beyinde ve kanda saptanabilir SARS-CoV-2 RNA'sını (ve bazı durumlarda antijeni) kaydetti ve bu, virüsün bazı durumlarda sistemik olarak yayıldığını düşündürdü; bu bölgelerdeki doğrudan viral sitopatik etkilerin gözlemlenen komplikasyonlara katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir (252) (253).

3.3.4. İyileşme ve uzun vadeli sekel

COVID-19'un iyileşme süresi oldukça değişkendir ve hastalığın ciddiyetine ek olarak yaşa ve önceden var olan komorbiditelere bağlıdır. Hafif enfeksiyonu olan bireylerin nispeten hızlı bir şekilde iyileşmesi beklenirken (örneğin iki hafta içinde), şiddetli hastalığı olan birçok kişinin iyileşmek için daha uzun bir zamanı vardır (örneğin, iki ila üç ay). En yaygın kalıcı semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ve bilişsel eksiklikleri içerir. Veriler ayrıca devam eden solunum bozukluğu (254) ve kardiyak sekel (255) potansiyelini de ortaya koymaktadır .

COVID-19 hastalığından iyileşen bazı hastaların SARS-CoV-2 için kalıcı veya tekrarlayan pozitif nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler) vardır. Bu ortamlarda tekrarlayan enfeksiyon veya yeniden enfeksiyon kesin olarak ekarte edilemese de, kanıtlar bunların olası olmadığını göstermektedir.

3.4. LABORATUVAR BULGULARI

Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasında yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yükselmiş laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, C-reaktif protein, ferritin ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır (6) (3) (256).

Toplam beyaz kan hücresi sayısı değişebilse de, lenfopeni özellikle yaygındır (4) (6) (186). Örneğin, New York City'de COVID-19 tanısı ile hastaneye yatışı yapılan 393 hastadan oluşan bir seride, %90'ında lenfosit sayısı <1500/microL; lökopeni (<4000/microL) ve lökositoz (>10.000/microL) yaklaşık %15 oranında raporlanmıştır (256).

Başvuru sırasında, pnömoni birçok hasta normal serum prokalsitonin seviyelerine sahiptir; bununla birlikte, yoğun bakım ünitesinde bakım gerektirenlerde, yükselme olasılıkları daha yüksektir (4) (6) (186).

Yüksek D-dimer seviyeleri ve daha şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere birçok laboratuvar özelliği, kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir (186).

3.5. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

3.5.1. Akciğer radyografileri

Akciğer radyografileri erken dönemde veya hafif hastalıkta normal olabilmektedir. Hong Kong'da belgelenmiş COVID-19 tanılı 64 hastanın retrospektif bir çalışmasında, yüzde 20'sinde hastalık sırasında herhangi bir noktada göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik görülmedi (257). Yaygın anormal radyoloji bulguları, periferik, bilateral ve alt akciğer bölgesi dağılımları ile buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyondur. Akciğer tutulumu, semptom başlangıcından hastalık seyri boyunca artarak 10 ila 12 gün sonra bir zirve yapar.

Spontan pnömotoraks da nispeten nadir olmakla birlikte tanımlanmıştır (258) (259). İspanya genelinde acil servislerde değerlendirilen 70.000'den fazla COVID-19 hastasının retrospektif bir incelemesinde, 40 hastada (yüzde 0,56) spontan pnömotoraks tespit edildi (259).

3.5.2. Toraks BT

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha duyarlı olsa da ve bazı BT bulguları COVID-19'un özelliği olsa da, hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen ekarte edemez. Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Radyoloji Enstitüsü (ACR), COVID-19 taraması veya teşhisi için toraks BT'nin kullanılmamasını ve tedavi için gerektiğinde hastanede yatan hastalar için ayrılmasını tavsiye etmektedir (260). BT yapılırsa, Kuzey Amerika Radyoloji Derneği, özellikleri COVID-19 için tipik, belirsiz veya atipik olarak kategorize etmiş ve yorumlama raporu için karşılık gelen dili önermiştir (261).

COVID-19 tanılı hastalarda toraks BT'de en sık olarak konsolidatif anormallikler olan veya olmayan buzlu cam opasifikasyonu gösterir ve viral pnömoni ile uyumludur (262) (263) (264). Örnek olarak, COVID-19'lu 2700'den fazla hastada toraks BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, aşağıdaki anormallikler kaydedilmiştir (265):

- Buzlu cam opaklıkları – yüzde 83
- Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opaklaşmaları – yüzde 58
- Bitişik plevral kalınlaşma - yüzde 52
- İnterlobüler septal kalınlaşma – yüzde 48
- Hava bronkogramları – yüzde 46

Daha az yaygın olan diğer bulgular, çılgın kaldırım deseni (üst üste septal kalınlaşma ile birlikte buzlu cam opaklaşmaları), bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopati idi.

COVID-19'daki toraks BT anormallikleri genellikle iki taraflıdır, periferik dağılıma sahiptir ve alt lobları içerir.

Bu bulgular COVID-19'da yaygın olmasına rağmen, ona özgü değildir ve sıklıkla diğer viral pnömonilerde görülür (266) (267). Wuhan'da COVID-19'un değerlendirilmesi için hem RT-PCR testi hem de toraks BT'si uygulanan 1014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, COVID-19 için "pozitif" bir toraks BT'si (iki radyologun fikir birliği ile belirlendiği üzere) PCR testlerini referans olarak kullanarak yüzde 97'lik bir duyarlılığa sahipti. Ancak özgüllük yalnızca yüzde 25 idi (268). Düşük özgüllük, benzer BT bulgularına neden olan diğer etiyolojilerle ilişkili olabilir. Çin'de COVID-19'lu 219 hasta ile Amerika Birleşik Devletleri'nde viral pnömoninin diğer nedenlerine sahip 205 hastadan alınan toraks BT'lerini karşılaştıran başka bir çalışmada, COVID-19 vakalarının periferik dağılıma sahip olma olasılığı daha yüksekti (yüzde 80'e karşı yüzde 57) (269).

Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, toraks BT semptomların başlamasından hemen sonra normal olabilir ve anormalliklerin hastalık seyri boyunca gelişmesi daha olasıdır (215) (270). Bununla birlikte, toraks BT anormallikleri hastalarda semptomların gelişmesinden önce ve hatta üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın saptanmasından önce de tanımlanmıştır (262) (271).

Klinik olarak düzelen hastalar arasında, radyografik anormalliklerin çözülmesi, ateş ve hipoksideki iyileşmelerin gerisinde kalabilir (272).

3.5.3. Akciğer ultrasonu

COVID-19 şüphesi olan hastalarda, diğer görüntüleme kaynakları hazır olmadığında akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için bakım noktası akciğer ultrasonografisi tanımlanmıştır. Belgelenmiş COVID-19'lu hastalarda akciğer ultrasonu bulguları plevral hattın kalınlaşması, plevral hattın kesintiye uğraması, plevranın altında görünen, ayırık, çok odaklı veya birleşik B çizgileri, yamalı, şeritli ve nodüler konsolidasyonlar ve konsolidasyonlarda hava bronkogram işaretleridir (273) (274) (275). Ultrason, COVID-19 tanısı için nispeten duyarlı görünse de, bazı çalışmalar düşük özgüllük bildirmiştir. Beş çalışmanın sistematik bir incelemesinde, havuzlanmış duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yüzde 86 ve yüzde 55 idi (276).

3.6. ÖZEL POPÜLASYONLAR

Hamile ve emziren kadınlar: COVID-19 şüphesi olan hamile kadınların önlenmesi, değerlendirilmesi, teşhis ve tedavisine yönelik genel görüş, hamile olmayan kişilerdekine büyük ölçüde benzerlik gösterir.

Çocuklar: Çocuklarda semptomatik enfeksiyon nispeten nadir görülür; ortaya çıktığında, genellikle hafiftir, ancak ciddi vakalar bildirilmiştir (277) (278).

HIV'li kişiler: HIV enfeksiyonunun COVID-19'un doğal seyri üzerindeki etkisi belirsizdir. Klinik özellikler genel popülasyondaki ile aynı görünür. Birkaç büyük gözlemsel çalışmada, HIV enfeksiyonu daha şiddetli COVID-19, daha yüksek hastaneye yatış oranları ve bazı durumlarda COVID-19'dan daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (279) (280).

Şiddetli COVID-19 ile ilişkili komorbid durumların çoğu (örn., kardiyovasküler hastalık) HIV'li kişilerde sıklıkla görülür (281) (282) ve HIV enfeksiyonunun kendisinden ziyade bu veya diğer potansiyel [kafa](#) karıştırıcı özelliklerin riske katkıda bulunup [bulunmadığı](#) açık değildir. Düşük CD4 hücre sayısı, HIV ve COVID-19 hastalarında kritik hastalık ve ölümle ilişkili olabilir (283).

4. TANISAL YAKLAŞIM

4.1. Klinik şüphe

Semptomatik hastalarda, öncelikle yeni başlayan ateş ve/veya solunum yolu semptomları (örneğin öksürük, dispne) olanlarda COVID-19 olasılığı düşünülmelidir. Belirgin bir nedeni olmayan ciddi alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda da düşünülmelidir. Diğer tutarlı semptomlar arasında koku veya tat bozuklukları, miyaljiler ve ishal bulunur. SARS-CoV-2 dünya çapında yaygın olduğundan, klinisyenler COVID-19 şüphesi için düşük bir eşığe sahip olmalıdır. Aşağıdaki durumlarda olasılık daha da artar:

- Şiddetli SARS-CoV-2 (yani, belirli bulaşma zincirlerine bağlanamayan çok sayıda vakanın) toplumdan bulaştığı bir yerde ikamet eden veya önceki 14 gün içinde bu yere seyahat etmiş; bu tür yerlerde, toplu ortamlarda ikamet etme veya vaka kümelerinin rapor edildiği olaylarla bağlantılı olma, maruziyet için özellikle yüksek bir risktir.

- Sağlık kurumlarında çalışmak da dahil olmak üzere, 14 gün içinde tanı almış veya şüphelenilmiş bir COVID-19 hastası ile yakın temasta bulunmuşsa olasılık artmaktadır. Yakın temas, kişisel koruyucu ekipman (KKD) giymiyorken COVID-19'lu bireyin yaklaşık iki metreyakınında birkaç dakikadan fazla bulunmayı veya KKD giymiyorken bulaşıcı salgınladoğrudan temas kurmayı içerir.

COVID-19 hastalığını diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından net bir şekilde ayırt edebilecek spesifik bir klinik özellik yoktur (214). Bununla birlikte, bazı özellikler daha yüksek düzeyde klinik şüpheyi gerektirebilir (227) (284). Birkaç çalışma, pozitif bir SARS-CoV-2 testi ile en güçlü şekilde ilişkili semptomların tat veya koku kaybı olduğunu öne sürmüştür (284) (285). İlk semptomların başlamasından birkaç gün sonra dispne gelişmesi de COVID-19'u düşündürür (227). Yeni başlayan pernio benzeri lezyonlar (örneğin, "COVID ayak parmakları") gibi diğer daha olağandışı bulgular da COVID-19 şüphesini artırıyor. Ancak bu bulguların hiçbirisi mikrobiyolojik testler yapılmadan COVID-19 tanısını kesin olarak belirlemez.

COVID-19 şüphesi olan ve acil bakıma ihtiyacı olmayan hastalar, değerlendirme için bir sağlık kuruluşuna başvurmadan önce aramaları konusunda teşvik edilmelidir. Birçok hasta, telefon üzerinden test yapılması gerekliliği açısından değerlendirilebilir. Bir sağlık kuruluşundaki hastalar için, COVID-19 olasılığından şüphelenildiği anda enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

4.2. Tercih edilen ilk test ve numune toplama

Tercih edilen test olarak NAAT: Üst solunum yolunda SARS-CoV-2'ye ait RNA'yı saptamak için en yaygın olarak bir ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) COVID-19 için istenen ilk tanı testidir. (286). Hızlı RT-PCR testi, standart bir laboratuvar temelli NAAT ile karşılaştırılabilir bir performans sergiliyor gibi görünmektedir, ancak hızlı izotermal testler daha az duyarlı olabilir (287).

Tercih edilen numuneler: Üst solunum yolu numuneleri, SARS-CoV-2 NAAT için birincil numunelerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, CDC aşağıdaki örneklerden birinin toplanmasını önermektedir (288):

- Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan nazofaringeal sürüntü örneği
- Her iki ön burun deliğinden alınan, bir sağlık uzmanı [tarafından](#) veya [hasta](#) yerinde veya evde toplanan nazal sürüntü örneği (floklu veya eğrilmiş polyester swab kullanarak)

- Bir sağlık uzmanı tarafından veya yerinde gözetim altında tutulan hasta tarafından toplanan burun ortası konka swabı (floklu konka swabı kullanarak)
- Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan burun veya nazofaringeal yıkama/aspirasyon
- Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan orofaringeal sürüntü örneği
- Hasta tarafından gözetim altındayken toplanan tükürük örneği (1 ila 5 mL)

En uygun üst solunum yolu örneğiyle ilgili belirsizlik mevcuttur. IDSA, orofaringeal örneklerle daha düşük duyarlılık olduğunu düşündüren sınırlı veri nedeniyle, orofaringeal sürüntü yerine nazofaringeal sürüntü, orta konka sürüntüsü, anterior nazal sürüntü, tükürük veya kombine bir anterior nazal/orofaringeal sürüntü önermektedir (287).

4.3. Test yorumu ve ek testler

Pozitif NAAT sonucu: SARS-CoV-2 için pozitif bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT; örneğin RT-PCR) genelde COVID-19 tanısını doğrulamaktadır. Başka teşhis testi gerekmemektedir.

COVID-19 hastaları, semptomların başlangıcından günler sonra üst solunum yolu testlerinde saptanabilir SARS-CoV-2 RNA'sına sahip olabilir (75); bununla birlikte, uzun süreli viral RNA tespiti, devam eden bulaşıcılığı kesin olarak göstermez (87) (289).

Negatif NAAT sonucu: Birçok kişi için tek bir negatif NAAT sonucu COVID-19 tanısını dışlamak için yeterlidir. Bununla birlikte, üst solunum yolu örneklerinden alınan yanlış negatif NAAT testleri (örneğin, RT-PCR) iyi belgelenmiştir. Yapılan ilk test negatif sonuçlanmışsa ancak COVID-19 hastalığı şüphesi devam ediyorsa (örneğin, belirgin alternatif neden olmaksızın düşündürücü semptomlar) ve enfeksiyon varlığının teyit edilmesi yönetim veya enfeksiyon kontrolü için önemliyse testi tekrarlamayı öneririz. Tekrar testi için en uygun zamanlama bilinmemektedir; genelde ilk testten 24-48 saat sonra gerçekleştirilir. 24 saat içerisinde testi tekrarlamayı önerilmez.

COVID-19 olduğundan şüphelenilen ve SARS-CoV-2 NAAT'si negatif olan hastanede yatan hastalarda, karakteristik laboratuvar veya görüntüleme bulguları COVID-19'un klinik tanısını daha fazla destekleyebilir ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin sürdürülmesi için neden olabilir. SARS-CoV-2 NAAT'leri negatif olan hastalarda semptomların diğer olası nedenlerini de dikkate almak önemlidir.

Belirsiz NAAT sonucu: Kesin olmayan veya belirsiz bir sonucun yorumlanması, gerçekleştirilen spesifik nükleik asit amplifikasyon testine (NAAT) bağlıdır; klinisyen ek testler hakkında uygulama yapan laboratuvarla görüşmelidir.

Bazı durumlarda, kesin olmayan veya belirsiz bir sonuç, NAAT testinin hedeflediği iki veya daha fazla genden yalnızca birinin tanımlandığını gösterir. NAAT tahlillerinin yüksek özgüllüğü göz önüne alındığında, bu sonuçlar olası pozitif sonuçlar olarak kabul edilebilir. Hasta hastalık seyrinde erken ise, tekrar testi doğrulamak için yardımcı olabilir.

Diğer patojenlerin test edilmesi: Grip ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) toplumda dolaşımdaysa, SARS-CoV-2 için test yaparken bu virüsleri de test etmek mantıklıdır, çünkü bunun yönetimle ilgili sonuçları olabilir. Sunuma bağlı olarak (örneğin, pnömoni, farenjit ile uyumlu semptomlar), diğer patojenler için test yapılması da garanti edilebilir.

5. TEDAVİ

Covid-19 hastalığının tedavisi için etkinliği kanıtlanmış, remdesivir dışında onay almış bir tedavi ajanı bulunmamaktadır. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından remdesivir isimli ilaç 1 Mayıs 2020 tarihinde kullanım onayı almıştır. Yalnızca şüphelenilen veya laboratuvar tetkiklerine dayalı ciddi hastalık tanısı olan ve oda havasında oksijen ihtiyacı, mekanik ventilatör veya ekstra-korporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerektiren SpO₂'si yüzde 94'ün altında olan yetişkin ve pediatrik hastalar ilaca uygundur. (290). Hastaların ek tedavi seçenekleri için bilimsel çalışmalara katılmaya teşvik edilmesi gerekmektedir.

50 yaş altı asemptomatik vakalar, hafif semptomları olan, pnömoni izlenmeyen veya hafif pnömoni izlenenler ve komorbid hastalığı olmayan kişiler evde yapılacak izolasyon önlemleri ve hastalığın ilerlemesi (nefes darlığı, ateşin devam etmesi vb.) hakkında danışmanlık ile ayaktan takip ve tedavi edilebilir. Aşağıdaki özelliklere sahip bireylerde hastalık hızla ilerleyebilir ve komplikasyon riski yüksektir, bu nedenle hastaneye yatış ve izlem önerilir;

- 50 yaş üstü
- Komorbid hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, malignite, kronik akciğer hastalığı başta olmak üzere diğer immünsüprese eden durumlar),
- Şiddetli pnömoni semptomları (bilinç bulanıklığı veya taşikardi (>125/dk) veya nefes darlığı veya takipne (>30/dk) veya hipotansiyon (<90/60 mmHg veya O₂ saturasyonu <%92) veya akciğer görüntülemelerinde iki taraflı yaygın tutulumu olanlar)
- Sepsis, septik şok

- Kardiyomyopati, aritmi
- Akut böbrek hasarı gelişenler
- Başvuru sırasında yapılan kan testlerinde kötü prognostik kriterler (kan lenfosit sayısı $<800/\mu\text{l}$ veya serum CRP $>40\text{ mg/l}$ veya ferritin $>500\text{ng/ml}$ veya D-Dimer $>1000\text{ ng/ml}$, vb.) saptananlar
- Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (lenfosit sayısı $<800/\mu\text{l}$ veya CRP $>40\text{ mg/l}$ veya ferritin $>500\text{ng/ml}$ veya D-Dimer $>1000\text{ ng/ml}$, vb.) saptananlar (291).

5.1. Remdesivir

Remdesivir (RDV, GS-5734), geniş spektrumlu bir nükleotid analogu antiviraldir. MERS-CoV, SARS-CoV, Ebola, RSV gibi birçok RNA virüsüne karşı güçlü antiviral etkisi bulunmaktadır. Etki mekanizması olarak viral RNA transkripsiyonunu erken dönemde sonlandırması olduğu öngörülmektedir. İnsan akciğer epitel hücre kültüründe RDV potent antiviral etkisi (SARS-CoV ($\text{EC}_{50} = 0.07\text{ }\mu\text{M}$), MERS-CoV ($\text{EC}_{50} = 0.07\text{ }\mu\text{M}$) ve yarasa CoV) olduğu bilinmektedir. MERS-CoV aynı zamanda yapılan fare modeli çalışmada LPV/r-IFNb'den daha güçlü bir antiviral etkinlik göstermiştir (292).

Mekanik ventilasyon veya ECMO hastaları için remdesivirin önerilen tedavi dozu ilk gün 200 mg IV yükleme ardından 10 günlük 100 mg idamedir. Diğer hastalarda ise 5 günlük tedavi (Klinik iyileşme yoksa 10 güne uzatılabilir) uygulanmaktadır. ALT değeri normalin üst sınırından (NÜS) ≥ 5 ise remdesivir tedavide önerilmemektedir. Bunun üzerindeki değerlerde veya karaciğer hasarı tespit edildiğinde tedavi sonlandırılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarı hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır. Remdesivirin çok az bir kısmının renal yoldan atılımı mevcuttur. Fakat GS-441524 metabolitinin %49'u renal yoldan atılmaktadır. Bu yüzden böbrek yetmezliğinde plazma konantrasyonunda artış olacağı öngörülmektedir. Çözücü olarak da siklodekstrinin kullanılmış olması ve böbrek yetmezliğinde birikerek toksik etkiye neden olabileceği için glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $<30\text{ mL/min}$ olan kişilerde kullanılması önerilmemektedir (293).

5.2. Hidroksiklorokin

Klorokin analogları için virüs-hücre füzyonunda kullanılan endozom asidifikasyonunu inhibe ederek (pH'ı artırarak) ve HIV, hepatit C, Ebola, SARS, MERS ve COVID-19 etkeni gibi pek çok virüse karşı in vitro nonspesifik antiviral etki gösterdiği bildirilmiştir. Hem

hücre girişinde hem de hücreye girdikten sonra etkili olduğu Vero hücrelerinin dahil edildiği araştırmada gösterilmiştir. İmmün modülatör etkisi olması nedeniyle antiviral etkinliğinin arttığı düşünülmektedir. Akciğerler de dâhil olmak üzere vücuttaki tüm hücrelere yayılım gösteren bir ilaçtır (294).

Virüsün hücre içine girişini engellediği in vitro çalışmalarda gösterilen bir ajan olduğundan tedavi amaçlı ve bazı ülkelerde (Hindistan) profilaksi amacıyla yaygın bir şekilde endikasyon dışı kullanılmıştır. Fakat enfeksiyonun tedavisindeki etkinliği ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. Tedavi dozu olarak ilk gün 400 mg 2x1 yükleme ve sonrasında 200 mg 2x1 4 gün idame şeklinde kullanıldığında, günde 500 mg 2x1 5 gün kullanılan klorokin sülfata göre SARS-CoV-2 enfeksiyonda 3 kat daha fazla etkinlik göstermiştir (295). 5 günlük tedavi süresi genelde yeterli olmaktadır. Ancak yanıt alınamayan hastalarda 10 güne kadar kullanılabilir.

İlaç etkinliğinin sınırlı olması ve yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. İlaç tek olarak veya azitromisin gibi antibiyotiklerle veya lopinavir gibi antivirallerle birlikte kullanıldığında QT uzaması ve ventriküler taşikardi yapabilmesinden dolayı hastaların yakın takip altında tutulması gerekmektedir.

5.3. Favipiravir

Birçok Asya ülkesinde influenza tedavisi için kullanılan ve selektif bir RNA polimeraz inhibitörü olan favipiravir bir antiviraldir. İnfluenza dışında ebola, filovirusler ve hemorajik ateş virüsleri gibi pek çok virüse karşı inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. (296). Bu etkisi nedeniyle Covid-19 pandemisi devam ederken etkili olabileceği öngörülmüş ve ülkemizde şiddetli klinik bulguları olan hastalarda kullanılmıştır. Favipiravir tedavide 2*1600 mg yükleme ve 2*600mg idame şeklinde 5 gün kullanımı mevcuttur. >50 yaş ve komorbiditesi olan hastalarda 2*1800mg yükleme 2*800 mg idame şeklinde de kullanılabilir (297).

5.4. Azitromisin

Makrolid grubu bir antibiyotik olarak kullanılmaktadır ve genelde hidroklorokin ile kombine şekilde verilmektedir. Tedavi dozu olarak 1*500 mg yükleme, 4 gün 1*250 mg şeklindedir. Etki mekanizması olarak ön planda immün modülatör etkisi düşünülmektedir (298).

5.5. Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir; bir proteaz inhibitörü olup HIV/AIDS tedavisinde kullanılmaktadır. Proteaz enzimi koronavirüsün poliprotein yapısı için önemli rol oynamaktadır. SARS tedavisi

için olan kullanımında çelişkili sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, MERS-CoV için özellikle interferon-beta (IFN β) ile birlikte in vitro ve in vivo güçlü etkinliğinden ötürü Covid-19 tedavisinde umut vaat eden antiviral ajanlardan bir tanesi olmuştur (292).

Sonuç olarak, günümüzde tedavinin temel unsurunu destek tedavisi oluşturmaktadır. Bir kısım hasta ise tedavisiz de iyileşebilecek olduğundan tedaviye gerek yoktur. Etkin olduğu kanıtlanan antiviral veya immün modölatör bir tedavi ajanı yoktur (299). Bundan dolayı başlanması planlanan tedavi ajanının kar-zarar oranına dikkat edilmelidir.

6. KLİNİKTE COVID-19 DESTEK TEDAVİLERİ

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda semptom olarak ilk 5 ila 7 gün içinde en sık ateş, öksürük ve nefes darlığı görülmektedir. Hastalara bu süreçte yukarıda adı geçen etkinliği net olarak ispatlanmamış çoğunlukla antiviral içerikli tedaviler verilmektedir. Tedavi sürecinin sonunda hastaların büyük çoğunluğunda iyileşme sağlanırken, %15'inde şikayetler artış gösterebilir ve bazı laboratuvar testlerinde hastalığın şiddetinin arttığını gösterecek değişiklikler görülür. 5 ila 10 gün sürmesi beklenen bu ikinci dönemde ise sitokin fırtınası olarak da bilinen Sekonder Hemofagositik Lenfositik Lenfositik Lenfositik veya Makrofaj Aktivasyon Sendromu görülebilir. Sonuç olarak, vücutta SARS-CoV-2'ye karşı oluşan cevaba bağlı olarak kanda proinflatuvar sitokinlerde yükselme, immün disregülasyon ve en sonunda doku hasarlanması meydana gelir.

6.1. İmmün (Konvelesan) Plazma

COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesinde ve tedavisinde, pasif bağışıklık sağlanması amacıyla hastalığı geçiren ve iyileşmiş kişilerden alınan plazmaların hastalara verilebileceği düşünülmüştür. Plazma içinde verilecek olan antikorların, hedef organların hasarında azalma ve patojenleri nötralize edebileceği öngörülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından immün plazmanın 2009-2010 yıllarında H1N1 influenza virüsü salgını, 2003 yılında SARS-CoV-1 salgını ve 2012 yılında ise MERS-CoV salgınlarında kullanıldığı bildirilmiştir. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde veya önlenmesinde de antikor içeren immün plazmanın enfeksiyona karşı kullanılabileceği belirtilmiştir. (300) (301).

COVID-19 immün plazma için klinikte kullanım kriterleri (302):

- Toraks BT'de COVID-19 ile uyumlu görünüm olması ve bilateral tutulum varlığı
- Takipne (> 30/dk).

- PaO₂/FiO₂ <300 mmHg
- ≥ 5 litre/dk. nazal oksijen desteğine rağmen oksijen saturasyonu <%90
- ≥ 5 litre/dk. nazal oksijen desteğine rağmen parsiyel oksijen basıncı <70 mmHg
- Mekanik ventilatör ihtiyacı
- SOFA skorunda artış
- İnotrop ihtiyacı
- Kliniği hızlıca kötüleşen hastalar, laboratuvar parametrelerinde kötü prognoz göstergesi olanlar (lenfopeni; CRP, ESH, ferritin, LDH, D-dimer yüksekliği)

Aslında bu kriterlerin çoğunluğu yoğun bakım ünitesi yatış için kullanılmaktadır. Halbuki immün plazmanın yoğun bakım ihtiyacı olmadan hastalığın ilk evresinde ağır bir seyir gösterme ihtimali olan hastalara kliniğe yatış esnasında verilmesi daha uygun olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle iki taraflı belirgin akciğer tutulumu olan, ateşi düşürülemeyen, saturasyonu düşme eğiliminde olan ve laboratuvar parametreleri sınırdan seyreden hastalarda 7-14. günlerde kullanılabilir.

6.2. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)

IVIG, poliklonal IgG içeren bir kan ürünüdür. Sağlıklı donörlerden elden edilen IVIG; İmmün Trombositopenik Purpura, Kawasaki hastalığı, inflamatuvar, nörolojik ve kas hastalıkları olan hastalarda kullanılmaktadır. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte immün modülatör bir özelliğe sahiptir. Belirtilen görüşlerden birinde neredeyse tüm immün hücrelerde bulunan Fc gamma reseptörleri ve IgG-Fc'nin etkileşimi sonucu antijen sunumu, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu, apoptozis, immün hücrelerin farklılaşması ve matürasyonu, antikor bağımlı hücrel sitotoksizite, fagositozis ve T hücre popülasyonunun düzenlenmesi sağlanabilmektedir (303). Önceki çalışmalarda SARS ve MERS tedavisi için IVIG tercih edilmesinin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Çalışmalar sayesinde yüksek doz IVIG şiddetli COVID-19 hastaları için de bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Fakat hem maliyetinin yüksek olması hem de yararın sınırlı olması nedeniyle IVIG kullanımı azdır. IVIG tedavisi için COVID-19 hastalarının yanı sıra gebelik, trombositopeni, kalp-kas hastalığı veya nörolojik hastalığı olanlarda daha etkili olabileceği söylenmektedir.

6.3. İnterlökin-6 (IL-6) Antagonistleri

IL-6 reseptörleri neredeyse bütün immün hücrelerde bulunmaktadır. IL-6, immün hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında baş rol oynamaktadır. Dolaşımda bulunan IL-6 düzeyi sağlıklı kişilerde çok düşüktür (1-5 pg/mL). IL-6 düzeyi sitokin salınım sendromu başta

olmak pek çok inflamatuvar süreçte artış gösterir (304). IL-6 reseptörü yoluyla veya reseptör sonrası sinyalizasyon yolağı (JAK/STAT) ile sitokinin kendini inhibe etmesi için çeşitli terapötik ajanlar geliştirilmiştir. IL-6 antagonistleri arasında tocilizumab, sarilumab, siltuximab sayılabilir.

IL-6 düzeyi COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti arttıkça yükselir. IL-6 üretimi SARS-CoV-2 ya da immün hücrelerin uyarılmasıyla olabilmektedir (305). IL-6 düzeyi artması ile birlikte CD4+ T lenfositleri, patojenik Th1 hücrelerine dönüşebilmek adına hızlıca aktive olur. GM-CSF ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile beraber monositlerin de aktivasyonu başlar. IL-6 antagonistleri SARS-CoV-2'ye bağlı zararlı immün yanıtı azaltmaya yardımcı olur.

Tocilizumab birçok ülkede şiddetli COVID-19 hastalığında kullanılması amacıyla tedavi algoritmalarına eklenmiştir. Tocilizumab tedavide tek doz 4-8 mg/kg IV (maksimum 800 mg) şeklinde verilmektedir. İlaç verildikten 12-24 saat sonra hastalık şiddeti ve tedaviye verilen yanıt tekrar değerlendirilip aynı doz verilebilir. IL-6 antagonistleri enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu yüzden şiddetli semptomu olan hastalarda antiviral tedavilere ek olarak veya COVID-19'un yüksek viral yük fazının son aşamasında verilmelidir (306). Diğer yan etkileri ise bağırsak perforasyonu ve fırsatçı enfeksiyonlar olarak bilinmektedir. İlaç verildikten sonra yan etkiler açısından hastalar takip edilmelidir.

6.4. Janus Kinaz (Jak) İnhibitörleri

Bu ilaçlar, reseptör sonrası sinyal yolunun oldukça etkili inhibitörleridir. JAK enzimlerinin (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) birini veya daha fazlasını inhibe ederler. JAK/STAT yolağına interlökinler, IFN-(α , β , γ) ve büyüme faktörleri aracılık eder (307).

COVID-19 hastalığının neden olduğu sitokin fırtınasında bulunan birçok proinflamatuvar sitokin, JAK inhibitörleri tarafından inhibe edilebilir. JAK inhibitörlerinin klinik kullanımı için daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.

6.5. Sitokin Uzaklaştırma

Sitokin uzaklaştırma tedavisi olarak şiddetli COVID-19 hastalığı geçirenler kişilerde ekstrakorporiyal yöntemler önerilmektedir.

Sitokin uzaklaştırma tedavisinde dört değişik yaklaşım belirtilmiştir:

1. Nötrofil makrofaj gözenekli bir absorban kullanarak doğrudan hemoperfüzyon

2. Tam kandan plazma ayrıldıktan sonra bir reçine üzerinde plazma adsorpsiyonu
3. Adsorptif özelliklere sahip filtreli sürekli renal replasman tedavisi (SRRT)
4. Orta ve yüksek etkinlikli membran ile yüksek doz SRRT

Nötrofil makrofaj gözenekli absorban kullanılarak doğrudan hemoperfüzyon yöntemi sitokin uzaklaştırma tedavisinde en çok tercih edilenidir. Hemoperfüzyon tedavi şekli günde iki saatin üzerinde ve ardışık üç gündür. İşlem esnasında pıhtılaşma olmaması için kan akım hızı >120 ml/dk olmalıdır ve heparinli veya sitratlı antikoagulan kullanılmalıdır. Genellikle 4 saat sonra kullanılanmakta olan kartuşun adsorbsiyon kapasitesi tamamlanır ve tedaviye son verilir (308) (309).

6.6. Plazmaferez

Ekstrakorporiyal bir destek tedavisi olan plazmaferez, modifiye (lektine gömülü) diyaliz filtreleri ile virusun replikasyon komponentlerini veya virusun kendisini tutan ve enfekte olmamış plazmayı tekrar hastaya vermektir. Tüm uygulanabilecek tedaviler gibi COVID-19 hastalığında, plazmaferez için de çalışmalara ihtiyaç vardır. (310)

6.7. Kortikosteroidler

COVID-19 hastalığında proinflamatuvar sitokinlerin fazla üretilmesine virüsün neden olduğu doku hasarı neden olmaktadır. Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) veya sekonder hemofagositik lenfositosis (SHLH) olarak bilinen bu durum, sitokin fırtınası ile sonuçlanır ve böylece doku hasarını daha da ileriye götürür. SARS-CoV-2 ile enfekte ciddi hastalardan elde edilen bilgiler iyileşme gözlenmeyen ve ilerleyen solunum sıkıntısı durumunda, sitokin profilinin ve serolojik belirteçlerin ilerleyen bir sitokin fırtınası ile karakterize olabileceğini göstermektedir.

Çeşitli kemokin ve sitokinlerin düzeylerinin COVID-19 hastalarında hastalığın orta ve şiddetli evrelerinde farklılık gösterdiği gösterilmiştir. MAS'ın ve sitokin fırtınasının ortaya çıkmasında en önemli sitokin olan IL-6'nın plazma düzeyinin; şiddetli COVID-19 hastalarında, hafif ve orta şiddetli hastalara oranla yüksek olduğu görülmüştür. Hafif vakalarla şiddetli COVID-19 vakaları karşılaştırıldığında nötrofil sayısı, lökosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranının da önemli bir artış olduğu görülmüştür (311). Bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde SARS-CoV-2'nin anormal sitokin ve kemokin yanıtı ile oluşturduğu sitokin fırtınası immün sistem düzensizliği ile daha fazla doku hasarına neden olmaktadır. Bu durum COVID-19'daki prognozun kötüleşmesine ve hastalığın daha ciddi bir şekilde seyretmesine neden olur. Kanıtlanmış antiviral ajanların eksikliği ve virüsün neden olduğu hiperinflamasyon, COVID-19 tedavisinde olası tedavi seçenekleri arasına antienflamatuvar ilaçları da sokmuştur.

7. SKORLAMA SİSTEMLERİ

7.1.MEWS

Modifiye Erken Uyarı Sistemi (MEWS) (312), genel durumu kötüleşen hastaları belirlemek için tasarlanmış bir araçtır. Klinikten üstün olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta hemşireler için tasarlanmıştır ancak yeterli eğitime sahip herhangi bir sağlık uzmanı tarafından kullanılabilir.

MEWS, klinik bozulmanın bir dizi parametredeki ince değişiklikler ve tek bir değişken içindeki büyük değişiklikler yoluyla görülebileceği ilkesine dayanmaktadır. Ölçek farklı popülasyonlara göre kalibre edilir ve bazen ek parametreleri içerecek şekilde genişletilir. 5 veya daha fazla puanın, yoğun bakıma kabul veya ölüm olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da, bu eşik farklı hasta popülasyonlarına veya klinik ortamlara uyum sağlamak için değiştirilebilir.

Düşük MEWS'li hastalar olağan bakım ve gözlemlerini almaya devam edebilirler. MEWS skoru yüksek olan hastalar daha dikkatli izlenmeli ve YBÜ gibi daha yüksek bir bakım ünitesine transfer edilmeleri düşünülmelidir.

MEWS, klinik bozulmanın erken tespitine ve daha yüksek düzeyde bakıma yönelik potansiyel ihtiyacın erken tespitine olanak sağlamak için hastanede yatan tüm hastalarda kullanılabilir.

Tablo 1: Modifiye Erken Uyarı Skoru

MODİFİYE ERKEN UYARI SKORU							
Skor	3	2	1	0	1	2	3
Solunum sayısı		<9		9-14	15-20	21-30	>30
Kalp hızı		<40	41-50	51-100	101-110	111-130	>130
Sistolik kan basıncı	<70	71-80	81-100	101-199		>200	
Ateş		<35		35-38,4		>38,5	
Bilinç düzeyi				Alert	Ses	Ağrı	Yanıtsız

- MEWS skoru için puan arttıkça 60 gün içinde ölüm oranı artış göstermektedir.

7.2. NEWS

Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) (14), Birleşik Krallık'ta akut hasta hastalarda klinik bozulmanın saptanmasına yönelik yaklaşımı standart hale getirmek için geliştirilmiştir. Bu yeni standart, Birleşik Krallık'taki veya başka yerlerdeki tıp topluluğu tarafından hala tam olarak benimsenmemiştir. Tek bir erken uyarı puan sisteminin benimsenmesinin, bunların kullanımında eğitimi kolaylaştıracağı ve standartlaştıracağı umulmaktadır.

NEWS puanının fizyolojik parametreleri, mevcut erken uyarı sistemlerinden türetildi ve NEWSDIG grubunun üyeleri tarafından kabul edildi. NEWS, diğer EWS'ye karşı geriye dönük olarak doğrulandı ve önceki puanların çoğundan daha hassas olduğu bulundu. Bu doğrulama henüz yayınlanmadı.

NEWS puanı düşük olan hastalar olağan bakım ve gözlemlerini almaya devam edebilirler. NEWS puanı yüksek olan hastalar daha dikkatli izlenmeli ve yoğun bakım ünitesi gibi daha yüksek bir bakım ünitesine transfer edilmeleri düşünülmelidir.

NEWS 16 yaş altı hastalarda ve hamilelerde kullanılmamalıdır.

NEWS, hastanede yatan tüm hastalarda klinik bozulmanın erken tespitine ve daha yüksek düzeyde bakıma yönelik potansiyel ihtiyacın sağlanmasına izin vermek için kullanılabilir.

Tablo 2: Ulusal Erken Uyarı Skoru

ULUSAL ERKEN UYARI SKORU							
Skor	3	2	1	0	1	2	3
Solunum sayısı	≤8		9-11	12-20		21-25	>25
O2 saturasyonu	≤91	92-93	94-95	≥96			
Oksijen desteği		Evet		Hayır			
Sistolik kan basıncı	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Nabız sayısı	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bilinç düzeyi				Açık			Bilinç değişikliği*
Ateş	≤35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥39,1	

* Hastanın spontan olarak bilinç açık görülmediği tüm durumlar

- NEWS için puan <3 düşük risk, ≥3 yüksek risk göstergesidir.

7.3. NEWS 2

16 yaşından küçük çocuklarda veya hamile hastalarda kullanılmamalıdır (313). Royal College of Physicians , NEWS-2'yi aşağıdaki durumlarda önermektedir:

- Acil durum: ilk değerlendirme, seri izleme ve triyaj değerlendirmesi için.
- Ward: İlk yatan hasta değerlendirmesi ve seri izleme için.
- Hastane öncesi: Hastalık ciddiyetinin alıcı hastanelere iletilmesi için.

Tablo 3: Ulusal Erken Uyarı Skoru-2

ULUSAL ERKEN UYARI SKORU-2							
Skor	3	2	1	0	1	2	3
Solunum sayısı	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO ₂ skala 1 %	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO ₂ skala 2 %	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥92 oda havası	93-94 O ₂ alıyor	95-96 O ₂ alıyor	≥97 O ₂ alıyor
Oksijen desteği		Evet		Hayır			
Sistolik kan basıncı	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Nabız sayısı	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bilinç düzeyi				Açık			Bilinç değişikliği*
Ateş	≤35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥39,1	

* Hastanın spontan olarak bilinç açık görülmediği tüm durumlar

- NEWS-2 için <5 puanlar düşük risk, 5-6 puan orta risk, ≥7 puanlar yüksek risk göstergesidir.

7.4. REMS

Klinisyenin kararlarına katkıda bulunmayabilir, ancak hastane öncesi ortamda bir hastanın ileri yaşam destek hizmetlerine hızlı erişimden fayda sağlayıp sağlayamayacağını belirlemek için faydalı olabilir (11). Hastane dışında veya laboratuvar çalışmaları yapılmadan hastanede elde edilen değerlerle hesaplanmıştır. Hastane öncesi ortamda rutin olarak elde edilen parametrelerle tedavinin agresifliğini yönlendirmeye yardımcı olur.

Hastane içi ölüm tahmininin tedavi yöntemlerini yönlendirmeye yardımcı olabileceği kritik hastalarda kullanılır. Pediatrik hastalar için doğrulanmamıştır.

Tablo 4: Hızlı Acil Tıp Skoru

HIZLI ACİL TIP SKORU							
Skor	0	1	2	3	4	5	6
Yaş	<45		45-54	55-64		65-74	>74
Ortalama arter basıncı	70-109		110-129 veya 50-69	130-159	>159		
Kalp hızı	70-109		110-139 veya 55-69	140-179 veya 40-54	>179 veya ≤39		
Solunum hızı	12-24	10-11 veya 25-34	6-9	35-49		>49 veya ≤5	
O ₂ saturasyonu	>89	86-89		75-85	<75		
Glaskow koma skoru	14-15	11-13	8-10	5-7	3-4		

- REMS için puan arttıkça hastane içi ölüm oranı artış göstermektedir.

7.5. qSOFA

Hastane içi mortalite için yüksek risk altında olan enfeksiyon şüphesi olan yoğun bakım ünitesi dışındaki hastaları tanımlar (314). Şiddetli bir bulaşıcı süreç şüphesini veya farkındalığını artırmaya yardımcı olabilir ve daha fazla test yapılmasını ve/veya daha yakından izlenmesini sağlayabilir.

qSOFA Skoru, Sepsis-3 grubu tarafından, doğrulanmış bir YBÜ mortalite tahmin skoru olan [SOFA](#) Skorunun basitleştirilmiş bir versiyonu olarak tanıtıldı ve enfeksiyondan şüphelenilen ve YBÜ dışında kötü sonuç için yüksek risk altında olan hastaları belirlemeye yardımcı oldu (hastane içi mortalite olarak tanımlanır, veya YBÜ'de kalma süresi ≥ 3 gün).

Sadece yatak başında kolayca değerlendirilen 3 klinik kriteri dahil ederek SOFA Skorunu önemli ölçüde basitleştirir. Klinik durumda değişiklik olursa seri olarak tekrarlanabilir. Sepsis teşhisinin aksine mortaliteyi tahmin eder ve taramadan teşhise ve sepsis ile ilgili müdahalelerin tetiklenmesine kadar olan olaylar dizisinde hala belirsiz bir rolü vardır. Şu anda, hiçbir prospektif çalışma, qSOFA'ya dayalı klinik kararların daha iyi hasta sonuçlarına yol açtığını göstermemektedir.

Surviving Sepsis Campaign kılavuzlarının en son versiyonu (Mart 2017), qSOFA Skorunu sepsis taraması veya teşhisine yönelik önerilere dahil etmemektedir.

Doğrulanmış veya şüphelenilen enfeksiyonu olan yoğun bakım ünitesi dışındaki bir ortamda (yani hastane öncesi, koğuş, acil servis veya aşağı inen ünite) 18 yaş ve üstü hastalar için kullanılır.

Tablo 5: Hızlı SOFA Skoru

HIZLI SOFA SKORU		
Skor	0	1
Glaskow koma skoru	15	<15
Solunum sayısı	<22	≥22
Sistolik kan basıncı	>100	≤100

- qSOFA için <2 düşük risk, ≥2 yüksek risk göstergesidir.

8. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Ekte belirtilen 0265 karar nolu etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma İKÇÜ ATATÜRK EAH ACİL TIP AD'da gerçekleştirildi. 01/04/2020-01/04/2021 tarihleri arasında acil servise Covid- 19 ön tanısıyla başvuran ve hastaneye yatış yapılan, PCR testi sonuçlanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

8.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya 18 yaş üzeri ve PCR pozitifliği olup pandemi servisine veya Covid-19 yoğun bakım ünitesine yatırılmış olan hastalar dahil edildi.

Acil servise başvuru anında entübe olan, kardiyak veya solunumsal arrest olarak başvuran, gebeler ve 18 yaş altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

8.2. Veri Toplama Araçları

Veri toplama için Hasta Bilgi Yönetim Sistemi'nden acil servise başvurup Covid-19 ön tanısıyla ilgili bölüme yatışı yapılan hastalar tarandı. Taranan hastalarda solunum sayısı, sistolik-diastolik kan basıncı, nabız sayısı, ateş, O₂ saturasyonu, bilinç durumu (GKS/AVPU), yatırıldığı birim (servis/yoğun bakım), mortalite, yaş ve cinsiyet verileri toplanarak önceden hazırlanmış olan olgu rapor formuna kaydedildi. Taranıp kaydedilen veriler kullanılarak her bir hasta için erken uyarı skorlama sistemleri hesaplandı. Bu çerçevede erken uyarı skorlama sistemlerinden MEWS, NEWS, NEWS 2, qSOFA VE REMS kullanıldı.

8.3. Veri Analizi

Veriler SPSS 23.0 (IBM Inc. Chicago IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumu için yüzde, ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerler kullanılmıştır. Çalışmada yer alan skorlama sistemlerinin covid-19 tanılı hastalarda yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi tahmin etme başarısını değerlendirmek ve cut-off değerlerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. ROC analizine göre skorlamaların sensitivite ve spesifite değerleri belirlendi. Hem yoğun bakım yatış ve mortalite açısından belirlenen cut-off değerlerine göre hastalar yüksek risk ve düşük risk olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki anlamlılık Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında verilmiş olup $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

9. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 600 hasta dahil edildi. Hastaların 365'i(60,8%) erkek, 235'i(39,2%) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $67,13 \pm 15,24$ olarak görüldü. Hastaların 540'ı(90%) servise, 60'ı (10%) yoğun bakıma yatırıldığı görüldü. 267(44,5%) hasta ex olurken 333(55,5%) hasta taburcu edilmiştir. Hastaların skorum sistemine göre puan ortalamaları Tablo 3'te verilmiştir.

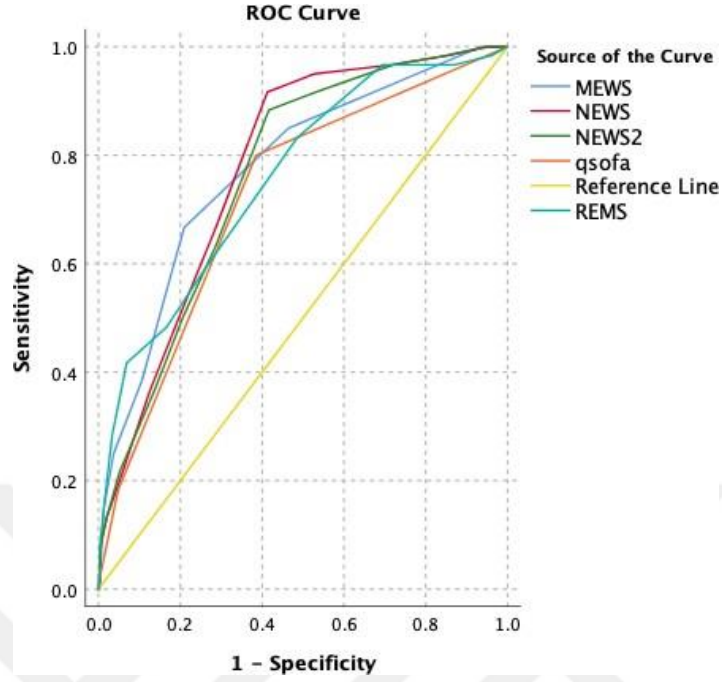
Tablo 6: Hastaların skorum sistemine göre puan ortalamaları

	MEWS	NEWS	NEWS2	REMS	qsofa
Ortalama	1.94	4.43	4.45	5.51	.49
Std. Sapma	1.410	2.662	2.701	2.501	.622
Minimum	0	0	0	0	0
Maksimum	11	15	15	14	3

9.1. Yatış

MEWS, NEWS, NEWS2, REMS ve qSOFA skorum sistemlerinin Covid 19 tanımlı hastaların yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmedeki başarısını değerlendirmek için yapılan ROC analizinde her bir skorumun birbirine benzer olduğu görüldü (Sırasıyla EAKA 0,776, 0,778, 0,763, 0,758, 0,724). ROC analizi ile belirlenen cut-off değerleri MEWS için 2,5, NEWS için 4,5, NEWS2 için 4,5, REMS için 5,5 ve qSOFA için 0,5 olarak belirlenmiştir. Belirlenen cut-off değerlerine göre hastalar yoğun bakım yatışı açısından yüksek riskli ve düşük riskli olarak iki gruba ayrıldığında her bir skorum için yüksek risk grubunun yoğun bakım yatışı ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

ŞEKİL 1: Skorlamaların Yoğun Bakım Yatışı İle İlgili ROC Analizi



Tablo 7: Skorlamaların yoğun bakım yatışı ile ilgili sensitivite ve spesifite oranları

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	P değeri
MEWS	0,66	0,791	0,26	0,95	<0,001
NEWS	0,917	0,587	0,19	0,98	<0,001
NEWS 2	0,883	0,583	0,19	0,97	<0,001
REMS	0,833	0,513	0,16	0,96	<0,001
qSOFA	0,800	0,615	0,19	0,96	<0,001

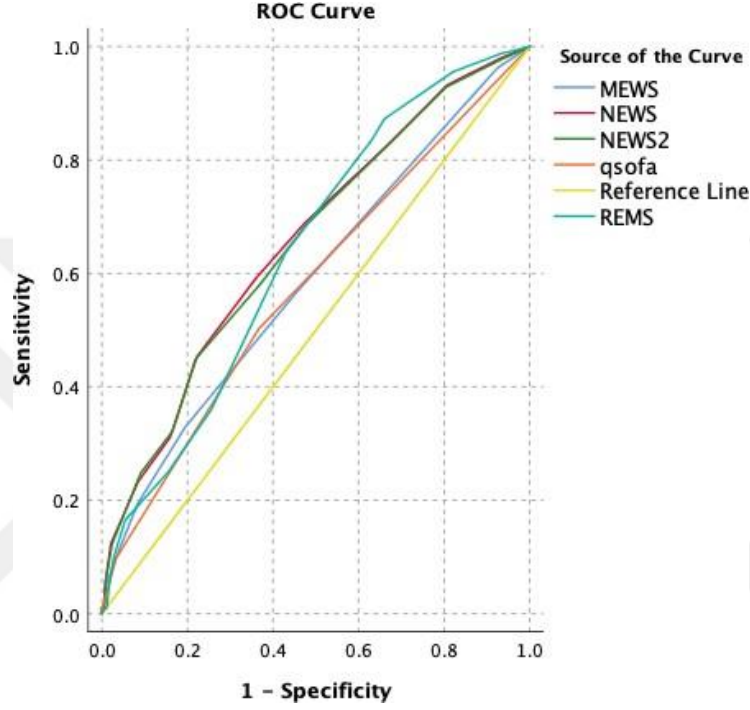
MEWS: Modified early warning score, **NEWS:** National early warning score, **NEWS 2:** National early warning score 2, **qSOFA:** Quick sequential organ failure assessment **PPD:** Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer,

9.2. Mortalite

MEWS, NEWS, NEWS2, REMS ve qSOFA skorlama sistemlerinin Covid-19 tanılı hastaların mortaliteyi tahmin etmek için yapılan ROC analizinde her bir skorlamanın birbirine benzer olduğu görüldü (Sırasıyla EAKA 0,588, 0,658, 0,654, 0,638, 0,577). ROC analizine göre elde edilen cut-off değerleri MEWS için 1,5, NEWS için 3,5, NEWS2 için 3,5, REMS için 5,5,

qSOFA için 0,5 olarak belirlenmiştir. Belirlenen cut-off değerlerine göre hastalar mortalite açısından yüksek riskli ve düşük riskli olarak iki gruba ayrıldığında her bir skorum için yüksek risk grubunun mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$).

Şekil 2: Skorlamaların Yatan Hastalarda Mortalite İle İlgili ROC Analizi



Tablo 8: Skorlamaların Yatan Hastalarda Mortalite İle İlgili Sensitivite Ve Spesifite Oranları

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	P değeri
MEWS	0,566	0,547	0,50	0,61	<0,001
NEWS	0,689	0,526	0,53	0,67	<0,001
NEWS 2	0,685	0,523	0,53	0,67	<0,001
REMS	0,637	0,571	0,54	0,66	<0,001
qSOFA	0,502	0,634	0,52	0,61	0,001

MEWS: Modified early warning score, **NEWS:** National early warning score, **NEWS 2:** National early warning score 2, **qSOFA:** Quick sequential organ failure assessment, **PPD:** Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer

10. TARTIŞMA

Bu çalışmada acil servise başvuran Covid-19 tanılı hastaların prognoz tahmininde MEWS, NEWS, NEWS 2, REMS ve qSOFA erken uyarı skorlamalarının yoğun bakıma yatış ve mortalite açısından değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlar verdiği ve acil servis şartlarında ilk değerlendirmede kullanılabileceği görüldü.

MEWS, genel durumu kötüleşen hastaları belirlemek için tasarlanmış bir araçtır. Başlangıçta hemşireler için tasarlanmıştır ancak yeterli eğitime sahip herhangi bir sağlık uzmanı tarafından kullanılabilir. Covino M. ve ark. yaptığı çalışma ile çalışmamız karşılaştırıldığında yoğun bakım yatışını öngörmeye sensitivite (0,66-0,66) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış olmasına rağmen (315), NPD (0,93-0,95) için çalışmamızın daha anlamlı sonuç verdiği görüldü. Mortalite için MEWS bakıldığında ise Covino M. ve ark. çalışmasında MEWS klinik olarak anlamsız olarak izlenmiştir ($p=0,136$) (315). Ancak çalışmamızda MEWS klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,001$). Çalışmamızda MEWS'in mortalite için sensitivite değeri 0,56, NPD değeri ise 0,61 olarak saptandı.

NEWS, yoğun bakım ünitesi dışında hastanın kötüleşmesini şekilde tahmin etmek için kullanılan araçlardan biridir. Covino M. ve ark. yaptığı çalışmada yoğun bakım yatışı için değerlendirildiğinde NEWS'in erken uyarı skorlamaları arasında en yüksek sensitivite ve NPD'e sahip olduğu gösterilmiştir (Sensitivite 0,66, NPD 0,93) (315). Bizim çalışmamıza da bakıldığında yoğun bakım yatışını tahmin etmede NEWS için sensitivite ve NPD değerleri açısından daha iyi sonuçlar vermişti (Sensitivite 0,917, NPD 0,98). Covino M. ve ark. yaptığı çalışmada hastane içi mortaliteyi öngörme açısından bakıldığında NEWS için sensitivite 0,818, NPD 0,991 olarak sonuçlandığı görülmektedir (315). Çalışmamıza bakacak olursak mortalite öngörme değerlendirmesinde NEWS için sensitivite 0,689, NPD 0,67 olarak saptandı. Covino M. ve ark. yaptığı çalışma; 48 saat içerisinde ve 7 günlük hesaplamalara dayalı olmasından dolayı bizim çalışmamızla arasında farklılıklar olduğu saptandı. Çalışmamızda NEWS hastanın acile başvuru anında hesaplanmıştı ve farklılıklar bu nedenle görüldü.

2017 yılında NEWS, tip 2 solunum yetmezliği (T2RF) olan hastalar için yeni bir saturasyon puanlama ölçeği eklenerek NEWS-2 olarak güncellenmiştir. Covino M. ve ark. yaptığı çalışmada NEWS2, yoğun bakım ünitesine yatış veya ölümü öngörmeye NEWS'den daha üstün olmadığı gösterilmiştir. Ancak popülasyondaki tip 2 solunum yetmezliği hastalarının prevalansının düşük olmasına bağlı olduğu belirtilmiştir (315). (çalışmada T2RF 19/334 hasta; %5,7). Bizim çalışmamızda da NEWS-2 için bakılacak olursa sensitivite ve NPD açısından

NEWS'ten daha düşük değerlerde olduğu görülmüştür ve çalışmamızda da yine Covino M. ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde T2RF tanısı alan hastaların prevalansının düşük olduğu görülmüştür. (35/600 hasta; %5,8). Bu durum, COVID-19 hastalarında, yoğun bakım ünitesine kabul edilenlerde bile hiperkapninin nadir olduğunu gösteren diğer çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur (28) ve erken pulmoner tutulumdan kaynaklanan hipoksi en yaygın görülen nedenidir (4,29).

Diğer erken uyarı skortlama sistemleri ile karşılaştırıldığında yaş sınıflandırması da olmasından kaynaklı olarak REMS çalışmamıza dahil edilmiştir ve acil servis şartlarında mortaliteyi tahmin etmek açısından özel olarak geliştirilen tek sistem REMS olarak dikkati çekmiştir. Covino M. ve ark. yaptığı çalışma ve bizim çalışmamız karşılaştırıldığında yoğun bakım yatışında REMS'in sensitivite ve NPD değeri açısından çalışmamızın daha anlamlı olduğu görüldü (Sensitivite 0,60 – 0,83, NPD 0,91- 0,96). Covino M. ve ark. yaptığı çalışmada mortalite için REMS yüksek sensitivite (0,909) ve NPD'e (0,99) sahip olduğu gösterilmiştir (315). Bizim  alışmamızda ise mortalite için REMS klinik olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ancak sensitivite (0,637) ve NPD (0,66) görece düşük izlendi. Covino M. ve ark. yaptığı çalışma; 48 saat içerisinde ve 7 günlük hesaplamalara dayalı olmasından kaynaklı bizim çalışmamızla arasında farklılıklar olduğu saptandı. Çalışmamızda EWS hastanın acile başvuru anında hesaplanmıştı ve farklılıklar bu nedenle görüldü.

qSOFA, yoğun bakım  nitesi dışında olası sepsisi değerlendirmek için bir uyarı olarak önerilmiştir. Ancak, Covino M. ve ark. yaptığı çalışmada qSOFA'nın yoğun bakım yatışı değerlendirmesi klinik olarak anlamsız saptanmıştır ($p=0,066$) (315). Çalışmamızda ise qSOFA yoğun bakım yatışı değerlendirmede klinik olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$) ve sensitivite 0,80, NPD ise 0,96 olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da mortaliteyi öngörme açısından sensitivite ve NPD değerleri düşük olarak saptanmıştır. Ancak klinik olarak anlamlı şekilde izlenmiştir.

Çalışmanın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Kısıtlamaların ilki retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmış olmasındır. Sadece acil servise başvuru esnasında yapılan tek değerlendirme yapılmış olması diğer kısıtlama olarak dikkat çekmektedir. Hastaların acil serviste kaldıkları süre boyunca farklı zamanda yapılacak olan değerlendirmeler farklı sonuçlar verebilir. Bu nedenle çok merkezli ve tekrarlı değerlendirmelerin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. SONUÇ

Bu çalışma acil servise başvuran ve hastaneye yatırılıp yapılan Covid-19 tanısı olan hastaların, ilk başvuru anında yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı ve mortaliteyi öngörme başarısını değerlendirmek için yapılmıştır. Erken uyarı skorlama sistemleri olarak bilinen MEWS, NEWS, NEWS-2, REMS ve qSOFA'nın yoğun bakım ihtiyacı olan hastaları belirlemede klinik olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Her bir skorun NPD değerinin yüksek olması yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaları seçmek için uygun bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. MEWS, NEWS, NEWS-2, REMS ve qSOFA'nın mortaliteyi öngörme açısından klinik olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak PPD ve NPD değerinin düşük olması sebebiyle mortaliteyi öngörme için tek başına bir araç olarak kullanılamayacağı, klinik değerlendirme ile birlikte kullanıldığında yardımcı bir yöntem olabileceği görülmüştür.

ÖZET

Giriş

Ülkemizde acil servise başvurularda önemli yer tutan Covid-19 vakaları acil servis işleyişini zorlaştırmaktadır. Acil servislerde tıbbi değerlendirme ve triyaj için çok büyük talep olduğu bu bağlamda, erken uyarı skorları (EWS) faydalı olabilir. Bu çalışmada, MEWS, NEWS, NEWS-2, qSOFA ve REMS' in acil servise başvuru anında YBÜ'ye kabul veya ölüm riski taşıyan yetişkin COVID-19 hastalarını tanımlama yeteneğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma retrospektif ve gözlemsel olarak yürütüldü.. 01/04/2020-01/04/2021 tarihleri arasında acil servise Covid- 19 ön tanısıyla başvuran ve hastaneye yatış yapılan, PCR testi pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri kullanılarak erken uyarı skorum sistemlerinden MEWS, NEWS, NEWS 2, qSOFA VE REMS kullanıldı. Veriler SPSS 23.0 (IBM Inc. Chicago IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında verilmiş olup $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 600 hasta dahil edildi. Hastaların 365'i(60,8%) erkek, 235'i(39,2%) kadın idi. Hastaların 540'ı(90%) servise, 60'ı (10%) yoğun bakıma yatırıldığı görüldü. 267(44,5%) hasta ex olurken 333(55,5%) hasta taburcu edilmiştir. MEWS, NEWS, NEWS2, REMS ve qSOFA skorum sistemlerinin ,Covid 19 tanılı hastaların mortalite ve yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmedeki başarısını değerlendirmek için yapılan ROC analizinde her bir skorumun birbirine benzer olduğu görüldü. Mortalite için ROC analizine göre elde edilen cut-off değerleri MEWS için 1,5, NEWS için 3,5, NEWS2 için 3,5, REMS için 5,5, qSOFA için 0,5; yatış için cut-off değerleri MEWS için 2,5, NEWS için 4,5, NEWS2 için 4,5, REMS için 5,5 ve qSOFA için 0,5 olarak belirlenmiştir. Belirlenen cut-off değerlerine göre hastalar yüksek riskli ve düşük riskli olarak iki gruba ayrıldığında her bir skorum için yüksek risk grubunun mortalite ve yoğun bakım yatışı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Sonuç

MEWS, NEWS, NEWS-2, REMS ve qSOFA'nın, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaları belirlemede klinik olarak anlamlı olması ve her bir skorum NPD değerinin yüksek olması yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaları seçmek için uygun bir araç olarak kullanılabileceğini

göstermektedir. Mortaliteyi öngörme açısından klinik olarak anlamlı olsa da PPD ve NPD değerinin düşük olması sebebiyle mortaliteyi öngörme için tek başına bir araç olarak kullanılamayacağı, klinik değerlendirme ile birlikte yardımcı bir yöntem olabileceği görülmüştür.

ABSTRACT

Covid-19 cases, which have an important place in applications to the emergency service in our country, complicate the operation of the emergency service. In this context, where there is a huge demand for medical evaluation and triage in emergency departments, early warning scores (EWS) can be useful. In this study, it was aimed to compare the ability of MEWS, NEWS, NEWS-2, qSOFA and REMS to identify adult COVID-19 patients at risk of death or admission to the ICU at the time of admission to the emergency department.

Material Method

The study was carried out retrospectively and observationally. Patients with positive PCR test and admitted to the emergency service with a preliminary diagnosis of Covid-19 between 01/04/2020 and 01/04/2021 were included in the study. Using the data of the patients, early warning scoring systems MEWS, NEWS, NEWS 2, qSOFA and REMS were used. Data were analyzed using the SPSS 23.0 (IBM Inc. Chicago IL, USA) program. The results were given with a 95% confidence interval, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 600 patients were included in the study. Of the patients, 365 (60.8%) were male and 235 (39.2%) were female. It was observed that 540 (90%) of the patients were admitted to the ward and 60 (10%) to the intensive care unit. While 267(44.5%) patients died, 333(55.5%) patients were discharged. In the ROC analysis performed to evaluate the success of MEWS, NEWS, NEWS2, REMS and qSOFA scoring systems in predicting mortality and intensive care needs of patients with Covid 19, each scoring was found to be similar. The cut-off values for mortality obtained according to the ROC analysis were 1.5 for MEWS, 3.5 for NEWS, 3.5 for NEWS2, 5.5 for REMS, 0.5 for qSOFA; Cut-off values for hospitalization were determined as 2.5 for MEWS, 4.5 for NEWS, 4.5 for NEWS2, 5.5 for REMS and 0.5 for qSOFA. When the patients were divided into two groups as high-risk and low-risk according to the determined cut-off values, it was seen that the high-risk group was associated with mortality and intensive care hospitalization for each scoring.

Conclusion

The clinical significance of MEWS, NEWS, NEWS-2, REMS and qSOFA in identifying patients in need of intensive care and the high NPD value of each score indicate that they can be used as a suitable tool to select patients who do not need intensive care. Although it is clinically significant in terms of predicting mortality, it has been seen that it cannot be used as a tool alone for predicting mortality due to low PPD and NPD values, and it can be a helpful method together with clinical evaluation.



Kaynakça

1. 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;323:1239-42.
2. *European Centre for Disease Prevention and Control COVID-19: Situation update worldwide* Accessed August 13, 2020 at <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.* N Engl J Med 2020;382:1708-20.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet 2020;395:497-506.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.* JAMA Intern Med 2020;180:934-43.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.* JAMA 2020;323:1061-9.
7. Lyons PG, Edelson DP, Churpek MM. *Rapid response systems.* Resuscitation 2018;128:191-7.
8. Sandroni C, D'Arrigo S, Antonelli M. *Rapid response systems: are they really effective?* Crit Care 2015;19:104.
9. Jarvis S, Kovacs C, Briggs J, et al. *Can binary early warning scores perform as well as standard early warning scores for discriminating a patient's risk of cardiac arrest, death or unanticipated intensive care unit admission?* Resuscitation 2015;93:46-52.
10. Nannan Panday RS, Minderhoud TC, Alam N, Nanayakkara PWB. *Prognostic value of early warning scores in the emergency department (ED) and acute medical unit (AMU): A narrative review.* Eur J Intern Med 2017;45:20-31.
11. Olsson T, Terent A, Lind L. *Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients.* J Intern Med 2004;255:579-87.
12. McGinley A, Pearse R. *A national early warning score for acutely ill patients.* BMJ 2012;345:e5310.
13. Burch VC, Tarr G, Morroni C. *Modified early warning score predicts the need for hospital admission and in-hospital mortality.* Emerg Med J 2008;25:674-8.
14. Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, et al. *The National Early Warning Score 2 (NEWS2).* Clin Med (Lond) 2019;19:260.
15. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* JAMA 2016;315:762-74.

16. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 14, 2020).
17. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).
18. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020).
19. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5:536-44.
20. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-33.
21. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565-74.
22. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760-62.
23. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270-73.
24. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-280.
25. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (Accessed on June 07, 2021).
26. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 2020; 182:812-27.
27. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 2021; 592:116-121.
28. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature* 2021; 592:122-127.
29. Klumpp-Thomas C, Kalish H, Hicks J, et al. Effect of D614G Spike Variant on Immunoglobulin G, M, or A Spike Seroassay Performance. *J Infect Dis* 2021; 223:802-04.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom, December 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>.
31. NERVTAG meeting on SARS-CoV-2 variant under investigation VUI-202012/01 <https://app.box.com/s/3lkcbxepqixkg4mv640dpvvg978ixjtf/file/756963730457> (Accessed on January 08, 2021).

32. Firestone MJ, Lorentz AJ, Wang X, et al.. *First Identified Cases of SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 in Minnesota — December 2020–January 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021.
33. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group. *NERVTAG meeting on SARS-CoV-2 variant under investigation VUI-202012/01*.
<https://www.gov.uk/government/groups/new-and-emerging-respiratory-virus-threats-advisory-group#meetings> (Accessed on December).
34. Kidd M, Richter A, Best A, et al. *S-Variant SARS-CoV-2 Lineage B1.1.7 Is Associated With Significantly Higher Viral Load in Samples Tested by TaqPath Polymerase Chain Reaction*. *J Infect Dis* 2021; 223:1666-1670.
35. Frampton D, Rampling T, Cross A, et al. *Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study*. *Lancet Infect Dis* 2021.
36. Gu H, Chen Q, Yang G, et al. *Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy*. *Science* 2020; 369:1603-1607.
37. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, et al. *Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study*. *BMJ* 2021; 372:n579.
38. Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, et al. *Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7*. *Nature* 2021; 593:270-274.
39. Muik A, Wallisch AK, Sanger B, et al. *Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera*. *Science* 2021; 371:1152-1153.
40. Wu K, Werner AP, Moliva JJ, et al. *mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants*. UNPUBLISHED.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1.full.pdf> (Accessed on January 25, 2021).
41. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949639/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf (Accessed on January 06, 2021).
42. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. *Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7)*. UNPUBLISHED.
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160 (Accessed on February 05, 2021).
43. Public Health England. *Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01*.
44. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/991343/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_14.pdf (Accessed on June 07, 2021).
45. Dougherty K, Mannell M, Naqvi O, et al. *SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant COVID-19 Outbreak Associated with a Gymnastics Facility - Oklahoma, April-May 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1004-1007.

46. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, et al. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* 2021; 397:2461-2462.
47. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* 2021; 592:438-443.
48. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe* 2021; 29:463-476.
49. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med* 2021; 27:622-625.
50. Xie X, Liu Y, Liu J, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med* 2021; 27:620-621.
51. Johnson and Johnson. Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial>.
52. Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3> (Accessed on January 28, 2021).
53. Virological. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586> (Accessed on January 19, 2021).
54. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 2021; 372:815-821.
55. Zhang W, Davis BD, Chen SS, et al. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA* 2021; 325:1324-1326.
56. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV2 2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. UNPUBLISHED. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.07.21>.
57. Shen X, Tang H, Pajon R, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med* 2021; 384:2352-2354.
58. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396:313-319.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html> (Accessed on July 06, 2020).

60. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174:69-79.
61. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:2311-2313.
62. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for infection prevention precautions. <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
63. Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1628.
64. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:606-610.
65. Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis* 2020.
66. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1837-1838.
67. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020; 323:1610-1612.
68. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1583-1591.
69. Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *Clin Infect Dis* 2020.
70. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep* 2020; 10:12732.
71. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA* 2020.
72. Chagla Z, Hota S, Khan S, et al. Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
73. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 172:766-767.
74. Wong SCY, Kwong RT, Wu TC, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020; 105:119-127.
75. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:469-473.

76. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323:1843-1844.
77. Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* 2020; 173:242-243.
78. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159:81-95.
79. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1443.
80. Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1920-1922.
81. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019). February 16-24, 2020. <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (Accessed on March 04, 2020).
82. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71:793-798.
83. Xu D, Zhou F, Sun W, et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 73:68-75.
84. AABB. AABB's Coronavirus Resources. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx> (Accessed on April 21, 2020).
85. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177-1179.
86. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:565-574.
87. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465-469.
88. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:656-657.
89. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42:659-668.
90. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2663-2666.

91. Basile K, McPhie K, Carter I, et al. Cell-based culture of SARS-CoV-2 informs infectivity and safe de-isolation assessments during COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
92. Korean Centers for Disease Control and Prevention. Findings from Investigation and analysis of re-positive cases
<https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> (Accessed on May 19, 2020).
93. Mack CD, DiFiori J, Tai CG, et al. SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Intern.*
94. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell* 2020; 183:1901-1912.
95. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* 2020; 383:2291-2293.
96. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clin Infect Dis* 2021; 73:S170-S176.
97. Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med* 2020; 26:1714-1719.
98. Laxminarayan R, Wahl B, Dudala S, et al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. *Science*. 2020 Nov 6;370(6517):691-697.
99. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, et al. The Household Secondary Attack Rate of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Rapid Review. *Clin Infect Dis* 2021; 73:S138-S145.
100. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396:535-544.
101. McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:339-342.
102. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, et al. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:312-313.
103. Mosites E, Parker EM, Clarke KEN, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Infection Prevalence in Homeless Shelters - Four U.S. Cities, March 27-April 15, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:521-522.
104. Wallace M, Hagan L, Curran KG, et al. COVID-19 in Correctional and Detention Facilities - United States, February-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:587-590.

105. Wilson E, Donovan CV, Campbell M, et al. Multiple COVID-19 Clusters on a University Campus - North Carolina, August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1416-1418.
106. Steinberg J, Kennedy ED, Basler C, et al. COVID-19 Outbreak Among Employees at a Meat Processing Facility - South Dakota, March-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1015-1019.
107. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings - Chicago, Illinois, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:446-450.
108. Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, et al. Community and Close Contact Exposures Associated with COVID-19 Among Symptomatic Adults ≥ 18 Years in 11 Outpatient Health Care Facilities — United States, July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020.
109. Tenforde MW, Fisher KA, Patel MM. Identifying COVID-19 Risk Through Observational Studies to Inform Control Measures. *JAMA* 2021; 325:1464-1465.
110. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021.
111. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, Razani N. Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J Infect Dis* 2021; 223:550-561.
112. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:841-846.
113. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382:970-971.
114. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020; 221:1757-1761.
115. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1406-1407.
116. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020; 382:2081-2090.
117. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1447-1452.
118. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2031756.

119. Li F, Li YY, Liu MJ, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:617-628.
120. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:411-415.
121. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, et al. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2020.
122. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis* 2021; 72:e448-e457.
123. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2035057.
124. Yung CF, Kam KQ, Wong MSY, et al. Environment and Personal Protective Equipment Tests for SARS-CoV-2 in the Isolation Room of an Infant With Infection. *Ann Intern Med* 2020; 173:240-242.
125. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, et al. Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. *J Infect Dis* 2020; 222:1098-1102.
126. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104:246-251.
127. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 2005; 194:1-6.
128. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *J Infect Dis* 2020; 222:214-222.
129. Otter JA, Donskey C, Yezli S, et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect* 2016; 92:235-50.
130. World Organization for Animal Health. Questions and Answers on the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19), section on Surveillance and events in animals. <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019novel-coronavirus/> (Accessed on April 13, 2020).
131. Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 586:776-778.
132. Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *N Engl J Med* 2020; 383:592-594.
133. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020; 368:1016-1020.

134. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, et al. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis* 2020; 222:1265-1269.
135. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis* 2020.
136. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371.
137. Crawford KHD, Dingens AS, Eguia R, et al. Dynamics of Neutralizing Antibody Titers in the Months After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis* 2021; 223:197-205.
138. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020; 370:1227-1230.
139. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021; 595:426-431.
140. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27:1205-1211.
141. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* 2021; 384:533-540.
142. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositive Antibody Test With Risk of Future Infection. *JAMA Intern Med* 2021; 181:672-679.
143. Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell* 2021; 184:169-183.e17.
144. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 2020.
145. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020; 369:77-81.
146. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020; 369:806-811.
147. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181:1489-1501.
148. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* 2020.
149. Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 2020; 587:270-274.

150. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet* 2021; 397:1459-1469.
151. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021; 397:1204-1212.
152. Letizia AG, Ge Y, Vangeti S, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9:712-720.
153. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020.
154. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, et al. Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain. *Clin Infect Dis* 2021; 73:354-356.
155. Gupta V, Bhoyar RC, Jain A, et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020.
156. Mulder M, van der Vegt DSJM, Oude Munnink BB, et al. Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report. *Clin Infect Dis* 2020.
157. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1502-1503.
158. Yuan J, Kou S, Liang Y, et al. Polymerase Chain Reaction Assays Reverted to Positive in 25 Discharged Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2230-2232.
159. Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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; 395:514-523.
160. Liu YC, Liao CH, Chang CF, et al. A Locally Transmitted Case of SARS-CoV-2 Infection in Taiwan. *N Engl J Med* 2020; 382:1070-1072.
161. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 28. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad_2 (Accessed on February 18, 2020).
162. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021; 174:655-662.
163. Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html> (Accessed on March 01, 2020).
164. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 383:885-886.

165. Tabata S, Imai K, Kawano S, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:1043-1050.
166. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020; 382:2163-2164.
167. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA* 2020; 323:2191-2192.
168. Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, et al. An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. *N Engl J Med* 2020; 383:2417-2426.
169. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients Admitted for Childbirth in Southern Connecticut. *JAMA* 2020; 323:2520-2522.
170. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020; 221:1770-1774.
171. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63:706-711.
172. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:166-170.
173. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759-765.
174. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Pandemic Planning Scenarios. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html> (Accessed on July 28, 2020).
175. WHO. Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1> (Accessed on August 13, 2020).
176. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* 2020; 35:1123-1138.
177. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052-2059.
178. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020; 323:2195-2198.

179. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
180. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1528-1534.
181. Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ* 2020; 371:m4677.
182. Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Mateen BA. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med* 2021; 49:209-214.
183. Horwitz LI, Jones SA, Cerfolio RJ, et al. Trends in COVID-19 Risk-Adjusted Mortality Rates. *J Hosp Med* 2021; 16:90-92.
184. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet*. 2021 May 22;397(10288):1885-1894..
185. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020; 369:m1328.
186. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-513.
187. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:669-677.
188. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430-436.
189. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:343-346.
190. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020.
191. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10:783-791.
192. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* 2020; 71:896-897.

193. Lowe KE, Zein J, Hatipoglu U, Attaway A. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry. *JAMA Intern Med* 2021; 181:709-711.
194. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html> (Accessed on April 01, 2020).
195. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323:1775-1776.
196. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382:2005-2011.
197. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2534-2543.
198. Moore JT, Ricaldi JN, Rose CE, et al. Disparities in Incidence of COVID-19 Among Underrepresented Racial/Ethnic Groups in Counties Identified as Hotspots During June 5-18, 2020 - 22 States, February-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1122-1126.
199. Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, et al. Association of Race and Ethnicity With Comorbidities and Survival Among Patients With COVID-19 at an Urban Medical Center in New York. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2019795.
200. Muñoz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F, et al. Racial Disparities in Incidence and Outcomes Among Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2021892.
201. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-1062.
202. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5:802-810.
203. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One* 2020; 15:e0239799.
204. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:565-574.
205. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021 Jan 4;223(1):15-18.
206. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, et al. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.

207. Veyer D, Kernéis S, Poulet G, et al. *Highly sensitive quantification of plasma SARS-CoV-2 RNA sheds light on its potential clinical value. Clin Infect Dis* 2020.
208. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. *Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med* 2020; 383:1522-1534.
209. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. *Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. JAMA* 2020; 324:663-673.
210. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. *Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med* 2021; 174:308-315.
211. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med* 2020; 172:577-582.
212. Qin J, You C, Lin Q, et al. *Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. Sci Adn* 2020.
213. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. *Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. Microbes Infect* 2020; 22:481-488.
214. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. *Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665.
215. Pan F, Ye T, Sun P, et al. *Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology* 2020; 295:715.
216. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. *Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis* 2020; 71:889-890.
217. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:2251-2261.
218. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. *Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. JAMA* 2020; 323:2089-2090.
219. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. *Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. Ann Intern Med* 2020; 173:672-675.
220. Annweiler C, Sacco G, Salles N, et al. *National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. Clin Infect Dis* 2021; 72:490-494.
221. Recalcati S. *Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e212-e213.

222. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:700.
223. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183:71-77.
224. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45:746-748.
225. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020; 6:489-492.
226. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:667-670.
227. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1124-1126.
228. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.
229. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323:1612-1614.
230. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71:748-755.
231. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145-147.
232. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest* 2020; 158:2130-2135.
233. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
234. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77:683-690.
235. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221-2230.
236. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-1034.

237. Wang C, Kang K, Gao Y, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 173:499-501.
238. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8:1233-1244.
239. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* 2020; 173:1027-1028.
240. Berzuini A, Bianco C, Paccapelo C, et al. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136:766-768.
241. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382:2574-2576.
242. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1450-1456.
243. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2459-2468.
244. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020; 58(8):e00875-20.
245. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; 63:528-534.
246. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1636-1637.
247. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28:ciaa1065.
248. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al.. Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* 2021;27(9):2349-2359.
249. Sen M, Lahane S, Lahane TP, et al. Mucor in a Viral Land: A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69:244-252.
250. Rao R, Shetty AP, Nagesh CP. Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: Clinico-radiological features. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69:1627-1630.
251. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69:1002-1004.

252. *Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; 383:590-592.*
253. *Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med 2020; 173:268-277.*
254. *Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir Res 2020; 21:163.*
255. *Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 5:1265-1273.*
256. *Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med 2020; 382:2372-2374.*
257. *Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology 2020; 296:E72-E78.*
258. *Martinelli AW, Ingle T, Newman J, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. Eur Respir J 2020; 56.*
259. *Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. Chest 2021; 159:1241-1255.*
260. *ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>.*
261. *Simpson S, Kay F, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology.*
262. *Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2020; 20:425-434.*
263. *Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. AJR Am J Roentgenol 2020; 214:1072-1077.*
264. *Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. Eur Radiol 2020; 30:6129-6138.*
265. *Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. J Am Coll Radiol 2020; 17:701-709.*

266. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30:6485-6496.
267. Islam N, Salameh JP, Leeftang MM, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11:CD013639.
268. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296:E32-E40.
269. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology* 2020; 296:E46.
270. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020; 295:200463.
271. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020; 296:E41-E45.
272. Han X, Cao Y, Jiang N, et al. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery. *Clin Infect Dis* 2020; 71:723-731.
273. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med* 2020; 59:403-408.
274. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46:849-850.
275. Bar S, Lecourtois A, Diouf M, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia* 2020; 75:1620-1625.
276. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3:CD013639.
277. Cui Y, Tian M, Huang D, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis* 2020; 221:1775-1781.
278. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1547-1551.
279. Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy : A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173:536-541.

280. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV* 2021; 8:e24-e32.
281. Meyerowitz EA, Kim AY, Ard KL, et al. Disproportionate burden of coronavirus disease 2019 among racial minorities and those in congregate settings among a large cohort of people with HIV. *AIDS* 2020; 34:1781-1787.
282. Collins LF, Moran CA, Oliver NT, et al. Clinical characteristics, comorbidities and outcomes among persons with HIV hospitalized with coronavirus disease 2019 in Atlanta, Georgia. *AIDS* 2020; 34:1789-1794.
283. Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients with HIV and Coronavirus Disease-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 9:ciaa1339.
284. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020; 25.
285. Akinbami LJ, Petersen LR, Sami S, et al. Coronavirus Disease 2019 Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Positivity in a Large Survey of First Responders and Healthcare Personnel, May-July 2020. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e822-e825.
286. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140-146.
287. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19, updated December 23, 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/> (Accessed on January 14, 2021).
288. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on October 15, 2020).
289. Centers for Disease Control and Prevention. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19: Decision Memo. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html> (Accessed on May 04, 2020).
290. Administration D. remdesivir EUA Letter of Authorization. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>. [erişim tarihi: 2020 May 3].
291. Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. [erişim tarihi: 5 Mayıs 2020].

292. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, vd. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*. *Nat Commun*;11(1):222.
293. CHMP. Remdesivir Gilead, INN-remdesivir. Available from: www.ema.europa.eu/contact. [erişim tarihi: 5 Mayıs 2020].
294. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, vd. *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. *Cell Res* 2020;30(3):269-71. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>.
295. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, vd. *In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):732-739.
296. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, vd. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27:ciaa478.
297. T.C Sağlık Bakanlığı Covid-19 Erişkin Hasta Tedavisi [Internet] 2021 mayıs 07 [son güncelleme 2021 eylül 6] Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavipdf.pdf> : yazarı bilinmiyor.
298. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, vd. *No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection*. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384.
299. Şimşek Yavuz S, Ünal S. *Antiviral treatment of COVID-19*. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(SI-1):611-9.
300. WHO Blood Regulators Network (BRN), “Interimposition Paper on blood regulatory response to the evolving out-break of the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2.”. erişim 25 Mart 2020. https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1.
301. FDA, “Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Emergency INDs.”, erişim 25 Mart 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ideprocess-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind>.
302. COVID-19 immün (konvelesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi-TC Sağlık Bakanlığı, Nisan 2020.
303. Arumugham VB, Rayi A. *Intravenous Immünoglobulin (IVIG)*. *Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing LLC.; 2020*.
304. Uciechowski P, Dempke WCM. *Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network*. *On-cology* 2020;98(3):131-137.

305. Liao Y, Wang X, Huang M, Tam JP, Liu DX. Regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase and dual-specificity phosphatase 1 feedback loop modulates the induction of interleukin 6 and 8 in cells infected with coronavirus infectious bronchitis. *Virology* 2011; 420 (2):106-116.
306. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020;38(2):175-80.
307. A TV, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAK inhibitors: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 2019; 33 (1): 15-32.
308. Ronco, C., Reis, T. & De Rosa, S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem parabellum. *Blood Purif.*
309. Ronco, C., Reis, T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature reviews.*
310. COVID-19: Don't forget about plasmapheresis. April 28,2020 <https://www.medscape.com/viewarticle/929182>.
311. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395: 473-5.
312. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM.* 2001 Oct;94(10):521-6.
313. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation.* 2013 Apr;84(4):465-70.
314. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710.
315. Covino M, Sandroni C, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Bocci MG, Ojetto V, Candelli M, Antonelli M, Gasbarrini A, Franceschi F. Cilt Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation.* 2020 Nov;156:84-91.