



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

ACİL SERVİSTE SARS-CoV-2 (COVID-19) TANISI ALAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Egemen Işık ALKAN

Antalya, 2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE SARS-CoV-2 (COVID-19) TANISI ALAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Egemen Işık ALKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Fırat BEKTAŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin en başından bu zamana ve tez çalışmam boyunca desteğini, sabrını ve tecrübesini benden esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ'a,

Asistanlık sürecim boyunca her türlü bilgi, deneyim ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, her zaman arkamda güçlü bir aile olduğunu hissettiren Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı bölümündeki çok saygıdeğer bütün hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, desteklerini hep hissettiğim, çok güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmanın yanında, destekleri ve arkadaşlıklarıyla her zaman yanımda olan çok değerli insanlar; Dr. Burak ÜSTÜN, Dr. M. Koray YILDIRIM, Dr. Mehmet ARIKAN'a

Antalya'nın bana kazandırdığı, her zaman her koşulda yanımda olan ve aynı zamanda tez çalışmamda da çok emekleri olan güzel insanlar Dr. Sedat ÇİÇEK, Büşra İPLİKÇİ ve Murat İPLİKÇİ'ye,

Sevgisiyle ve her türlü desteğiyle yanımda olan Dr. Beyza ADANIR'a,

Ve en önemlisi; bu aydınlık yola çıktığım ilk günden beri, tüm öğrenim hayatım ve asistanlık sürecim boyunca maddi ve manevi tüm desteklerini hep yanımda bulduğum, evlatları olmaktan gurur duyduğum aileme

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	x
Şekiller Dizini	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüsler	3
2.1.1. SARS-CoV	6
2.1.2. MERS-CoV	7
2.1.3. SARS-CoV-2	9
2.1.3.1. SARS-CoV-2 varyantları	11
2.1.3.2. Endişe verici varyantlar	11
2.2. COVID-19	13
2.2.1. Klinik Bulgular	13
2.2.1.1. İnkübasyon periyodu	14
2.2.1.2. Semptomlar	14
2.2.1.3. Bulaş yolları ve korunma	16
2.2.2. Risk Faktörleri	23
2.2.2.1. Yaş	24
2.2.2.2. Sosyoekonomik yapı ve cinsiyet	26
2.2.2.3. Sigara	27
2.2.2.4. Komorbid hastalıklar	28
2.2.3. Tanı	32
2.2.3.1. Moleküler testler	34
2.2.3.2. Serolojik testler	36
2.2.4. Laboratuvar Özellikleri	37
2.2.5. Görüntüleme	42
2.2.5.1. Akciğer radyografisi	42
2.2.5.2. Akciğer tomografisi	42

2.2.5.3. Akciğer ultrasonografisi	44
2.2.6. Komplikasyonlar	44
2.2.6.1. Sitokin fırtınası	45
2.2.6.2. Akut böbrek hasarı (Acute kidney injury, AKI)	45
2.2.6.3. Kardiyak etkilenim	48
2.2.6.4. Tromboembolik komplikasyonlar	50
2.2.6.5. ARDS	53
2.2.6.6. Sepsis – septik şok	53
2.2.6.7. Gastrointestinal komplikasyonlar	54
2.2.6.8. Nörolojik komplikasyonlar	55
2.2.6.9. Dermatolojik komplikasyonlar	58
2.2.7. Tedavi	58
2.2.7.1. Ayaktan takip edilecek erişkin hasta tedavisi	59
2.2.7.2. Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda tedavi	67
2.2.7.3. COVID-19 aşıları	71
3. GEREÇ VE YÖNTEM	75
3.1. Araştırmanın Amacı ve Türü	75
3.2. İstatistiksel Analiz	76
4. BULGULAR	77
4.1. Örneklem Demografik Özellikleri	77
4.2. Örneklem Başvuru Şikâyetleri	78
4.3. Örneklem Başvuru Vitalleri	79
4.4. Örneklemde Görülen Komorbid Hastalıklar	80
4.5. Örneklem Tetkik Durumu, Yatış Durumu ve Tekrar Başvuruları	81
4.6. İkili Lojistik Regresyon Analizleri	86
5. TARTIŞMA	97
6. SONUÇLAR	109
7. ÖZET	110
8. ABSTRACT	112

9. KAYNAKLAR**114**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE-2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2 Reseptörü
ACEİ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ADEM	Akut Dissemine Ensefalomyelit
AKI	Akut Kidney Injury (Akut Böbrek Yetmezliği)
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALFA-CoV	Alfa Koronavirüs
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMI	Akut Miyokard Enfarktüsü
APTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokörü
ARDS	Akut Respiratuar Distress Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATN	Akut Tübüler Nekroz
AUS	Akciğer Ultrasonografisi
AV	Atrio-Ventriküler
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BCO	Buzlu Cam Opasitesi
BETA-CoV	Beta Koronavirüs
BİPAP	Bifazik Pozitif Havayolu Basıncı
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BRT	Böbrek Replasman Tedavisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BVM	Balon Valf Maske
CCDC	Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CDC	Amerika Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi
CK	Kreatin Kinaz
CoV	Koronavirüs
COVID-19	2019 Koronavirüs Hastalığı
CPAP	Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CRP	C Reaktif Protein
DELTA CoV	Delta Koronavirüs
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPP-4	Dipeptidil Peptidaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
eGFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EPİC-HR	Yüksek Riskli Hastada COVID-19 İçin Proteaz İnhibisyonu Değerlendirilmesi
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GA	Güven Aralığı
GAMMA CoV	Gama Koronavirüs
GBS	Gullian Barre Sendromu
GVHD	Graft Versus Host Hastalığı
HCoV	İnsan Koronavirüsü
HITS	Heparin İlişkili Trombositopeni
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobulin

İL	İnterlökün
JAK	Janus Kinaz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KKE	Kişisel Koruyucu Ekipman
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPR	Kardiyopulmoner Resusitasyon
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MAP	Ortalama Arter Basıncı
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS	Middle East Respiratory Syndrome (Orta Doğu Solunum Sendromu)
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome (Multipl Organ Yetmezliği Sendromu)
mRNA	Haberci Ribo Nükleik Asit
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NET	Nötrofil Ekstraselüler Trepas
NF	Nazofaringeal
NIMV	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
NM	Nanometre
NSAID	Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
NT-PROBNP	N Terminal B Tipi Natriüretik Peptit
OF	Orofaringeal
OR	Odds Ratio
PAAC	Postero-Anterior Akciğer Grafisi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	Prokalsitonin
PEEP	Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

PTE	Pulmoner Tromboemboli
PTZ	Protrombin Zamanı
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBB	Reseptör Bağlama Bölgesi
RDRP	RNA Bağımlı RNA Polimeraz
RNA	Ribo Nükleik Asit
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV-2	Yeni Koronavirüs
SL-CoV	SARS Benzeri Koronavirüs
SPO₂	Kan Oksijen Doygunluğu
SVO	Serebrovasküler Olay
SVT	Serebral Ven Trombozu
T.C.	Türkiye Cumhuriyeti
TdP	Torsades De Pointes
TLR	Toll Like Reseptör
TMPRSS2	Transmembran Proteaz Serin 2
USG	Ultrasonografi
VF	Ventriküler Fibrilasyon
VOC	Endişe Verici Varyantlar
VOI	Dikkate Alınması Gereken Varyantlar
VT	Ventriküler Taşikardi
VTE	Venöz Tromboemboli
VWF	Von Willebrand Faktör
WBC	Beyaz Kan Hücresi (Lökosit)
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Türkiye’de yaşa ve cinsiyete bağlı ölüm hızı oranları	25
2.2. CDC’ye göre şiddetli COVID-19 için risk faktörü olarak sınıfladığı komorbiditeler	29
2.3. Varyantlara göre monoklonal antikor seçimi	63
4.1. Hastaların başvuru şikâyetleri ve oranları	79
4.2. Hastalarda görülen komorbiditeler	80
4.3. Yatış yapılan hastalarda görülen komorbiditeler	81
4.4. Yatış yapılan hastaların başvuru şikâyetleri	82
4.5. Hastaların ikinci başvuru şikâyetleri	83
4.6. Hastalarda görülen komplikasyonlar	84
4.7. İkinci başvuru yapan hastalarda görülen komplikasyonlar	84
4.8. Yatış yapılan hastalarda görülen komplikasyonlar	85
4.9. Ölen hastalarda görülen komplikasyonlar	86
4.10. Ölüm olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler	87
4.11. PTE olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler	89
4.12. SVO olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler	90
4.13. DVT olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler	91
4.14. AMI olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler	92
4.15. ARDS olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler	93
4.16. MODS olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler	94
4.17. AKI olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Koronavirüslerin taksonomik sınıflaması	3
2.2. Koronavirüslerin genel yapısı	4
2.3. SARS-CoV-2 tanı yöntemleri ve kullanım potansiyelleri	33
4.1. Örneklemin akış şeması	77
4.2. Tarihlerle göre başvuruda bulunan hasta sayısı	78

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler (CoV), genel olarak toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif üst solunum yolu enfeksiyonu tablosundan, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon ve çeşitli klinik tablolara neden olabilen bir virüs ailesidir [1].

Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan Şehrinde, 2019 yılının sonlarına doğru 'etiyojisi bilinmeyen viral pnömoniler birkaç yerel hastanede ortaya çıktı. Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı (farklı hayvan türleri satan bir toptan balık ve canlı hayvan pazarı) çalışanlarında kümelenme olduğu belirtildi [2]. Hastalık Wuhan sonrası Çin genelinde hızla yayıldı. 7 Ocak 2020'de bu viral pnömoni etkeni daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlandı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin oluşturduğu hastalığa "coronavirus disease-19 (COVID-19)" adı verildi [3].

Bu enfeksiyon hızla tüm dünyaya yayılım gösterdi ve DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edildi. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası ise 11 Mart 2020 tarihinde tespit edildi [1].

COVID-19 temel anlamda damlacık yoluyla bulaşan bir virüstür. Ayrıca virüsü taşıyan bireylerin öksürme ve hapsırması sonucu ortaya çıkan damlacıklara diğer kişilerin temas etmesi sonrasında ağız, burun veya göz mukozasına temas etmesi ile bulaşmaktadır. COVID-19'un yaygın görülen belirtileri; ateş, öksürük, kas eklem ağrısı, tat koku kaybı ve dispnedir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır [4].

Hastalığın şiddeti, yaş ve eşlik eden kronik hastalık durumuna göre değişmektedir [5]. Bunlarla birlikte erkek cinsiyet, lenfopeni ve trombositopeni, artmış inflamatuvar belirteçler (C Reaktif Protein, ferritin, Interlökin-16), karaciğer enzimleri, Laktat Dehidrogenaz (LDH), D-dimer ve troponin düzeylerinde artış ve akut böbrek yetmezliğinin gelişmesi kötü klinik gidişatı göstermektedir [6].

COVID-19 küresel bir salgın olarak dünyayı etkilemiştir ve etkilemeye devam etmektedir. Dünya halen bu hastalığın kesin bir tedavisini bulamamıştır ve çalışmalar hızla devam etmektedir. Birçok bilimsel çalışma ile her yeni salgında olduğu gibi hastalığın prognozu, predispozan faktörleri, seyri, mortalitesi araştırılmaktadır. Klinik tablonun net olarak patogonomik bulgular taşımaması ve kullanılan PCR testinin yanlış negatiflik oranı olması pandemiye kontrol altına almayı zorlaştırmaktadır. Pandemiye sonlandırmak için COVID-19'un erken tanısını koymak ve gerekli izolasyon önlemlerini almak önem kazanmıştır.

Biz de bu çalışmamızda, acil servis'in genel olarak hastaların ilk başvuru yerleri olması nedeniyle, bu hastaların klinik seyrinin bilinmesi, hastalığın hızlı tanınması, yakın ve uzun dönem komplikasyonlarının belirlenebilmesi ve olabilecek başka bir pandemi durumunda yol gösterecek klinik deneyim ve verilerimizi paylaşmak ve literatür karşılaştırması yapmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

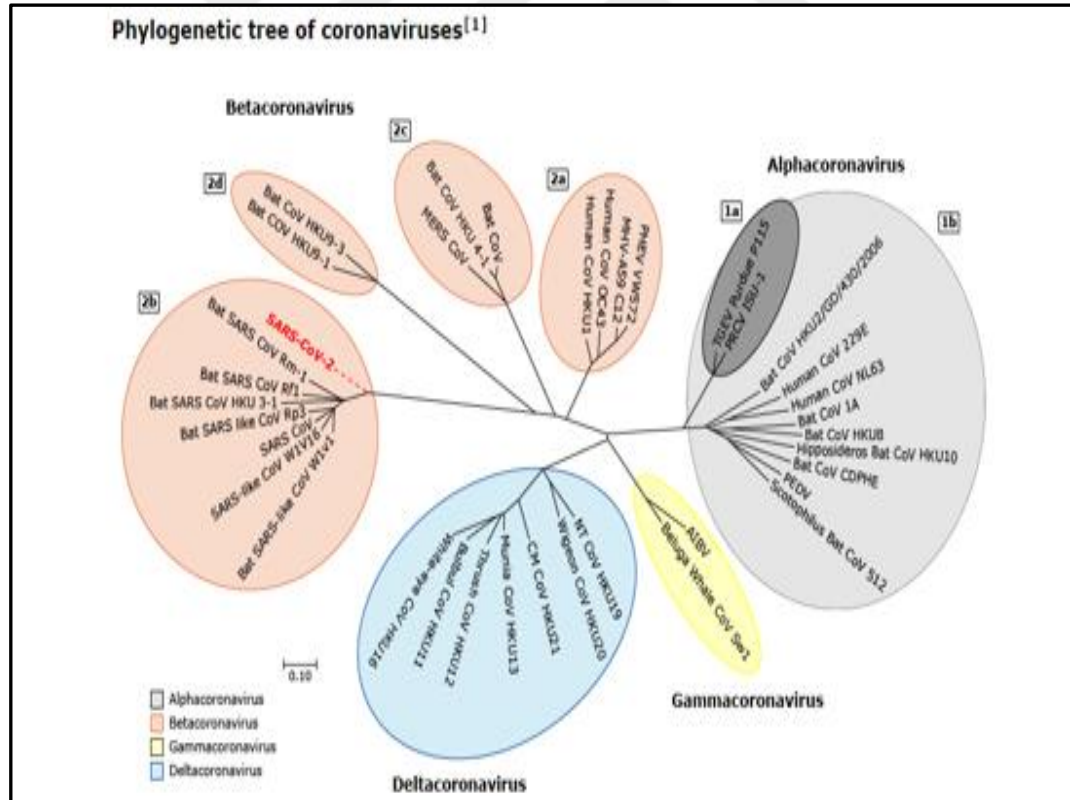
Koronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenidir. RNA virüsüdür. Zarflı, pozitif polariteli ve tek sarmallı yapıdadır. Yapısal olarak, yaklaşık 27 ile 32 kilobaz arasında değişen boyutlarıyla tüm RNA virüsleri arasındaki en büyük genoma sahip virüslerdir [7].

Nidovirales takımının *Coronaviridae* ailesinin alt familyası *Orthocoronavirinae*'ye ait koronavirüsler (CoV) dört cinse ayrılır:

Alphacoronavirus (alfaCoV), *Betacoronavirus* (betaCoV), *Deltacoronavirus* (deltaCoV) ve *Gammacoronavirus* (gammaCoV) [8].

İnsanda görülen koronavirüsler (HCoV) iki cinsten yer alır. Bunlar:

Alphacoronavirus (alfaCoV), *Betacoronavirus* (betaCoV) cinsidir.



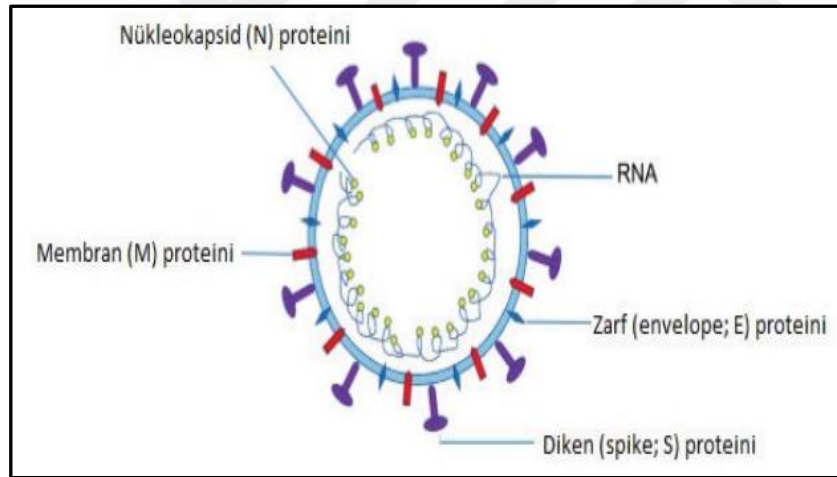
Şekil 2.1. Koronavirüslerin taksonomik sınıflaması [9]

Koronavirüsler kuş türleri ve memeli türleri arasında yaygın olarak görülmektedirler. Yapılan çalışmalarda yarasalar en geniş genotip çeşitlilik olarak tanımlanmıştır. Yedi koronavirüs tipi insanlarda enfeksiyöz kaynak olarak belirlenmiştir. Bunlar: **HCoV-229E**, **HCoV-NL63**, **HCoV-OC43**, **HCoV-HKU1**, **SARS-CoV**, **SARS-CoV-2** ve **MERS-CoV**'dur.

HCoV-229E, **HCoV-NL63** alfaCoV, **HCoV-OC43**, **HCoV-HKU1**, **SARS-CoV**, **SARS-CoV-2** ve **MERS-CoV** ise betaCoV cinsinde yer almaktadır.

Genomik yapılarına göre, alfaCoV ve betaCoV'ler için yarasalar ve kemirgenler rezervuar olarak gösterilirken, deltaCoV ve gammaCoV'lerin gen kaynaklarını bazı kuş türlerinden aldıkları gösterilmiştir [7,8].

CoV'ler 60-140 nm çapında küresel yapıda virüslerdir. Yapısal olan ve yapısal olmayan proteinler içerirler. Yapısal olan proteinleri Spike (S), Zarf (E), Membran (M) ve Nükleokapsid (N) proteinleri olmak dört tanedir.



Şekil 2.2. Koronavirüslerin genel yapısı [1]

S proteinleri, glikoprotein yapıda olup yaklaşık 9-12 nm boyutlarında elektron mikroskobu altında özel görüntüsüyle koronavirüslere adını veren taç benzeri görünümü oluşturan sivri çıkıntılardır (*korona*, Latince kökenli bir kelime olup, taç anlamına gelmektedir). Konak hücre zarı ile reseptör bağlantısı yaparak füzyona aracılık ederler [2]. Bu viral proteinin önemi, konak tropizmini belirlemesidir. Bunu da nötralizan antikorları uyaran ana antijen olması ve sitotoksik antijenlerin hedefi olması ile sağlar [10]. S proteinin patogeneizde

oynadığı bu rol ve özelliği nedenli aşı çalışmaları ve monoklonal antikor araştırma çalışmalarında kullanılabilmesini sağlar [10]. Temel olarak S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşur. S1 alt birimi konak hücrenin reseptörüne bağlanmadan, S2 alt birimi ise membran füzyonundan sorumludur. S proteini konakçı hücre reseptörüne tutunurken SARS-CoV gibi ACE-2 (Anjiotensin Converting Enzim-2) reseptörünü kullanmaktadır. Bu esnada S proteinin gerekli modifikasyonlarının sağlanmasında Transmembran Serin Proteaz 2 (TMPRSS2) görev alır [10, 11].

SARS-CoV-2'nin organotropizmi hakkında ACE-2 reseptörlerinin dağılımı etkili olabilir. ACE-2 reseptörleri, kan damarları (arter ve ven) endotel hücrelerinde, akciğerlerdeki arteriyel düz kas hücrelerinde ve böbrek parietal epitel hücrelerinde, kalp, kolon, bağırsak, deri, lenf düğümleri, karaciğer, safra kanalları ve beyin dâhil çoğu organ dokusunda bulunan hücre zarı reseptörleridir [12].

Membran glikoproteininin (M) üç adet transmembran bölümü vardır ve virüse şekil verir. Nükleokapsite bağlanarak nükleokapsit - RNA oluşumu ve nükleokapsit stabilizasyonunu sağlayan proteindir. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlılığının oluşumunu sağlar. Toll like reseptör (TLR) yolağı sayesinde İnterferon-beta (IFN- β) oluşumunu sağlar [12].

Zarf glikoproteini (E) ise patogenezdaki rolü tam olarak bilinmese de virüsün salınmasında ve patogeneзде etkilidir [13].

Nükleokapsit proteini (N) ise RNA bağlayıcı proteindir ve viral RNA transkripsiyonu ve replikasyonu için gereklidir. Birçok önemli görevi vardır. Bunlar: RNA genomu paketlenmesi, sarmal ribo nükleoprotein yapımında, replikasyon transkripsiyonda RNA sentezi düzenlenmesi ve enfekte olan hücrenin metabolizmasının düzenlenmesi gibi durumlarda önemli rol oynar. Araştırmalarda N proteini virüsün replikasyonu esnasında enfekte olan hücrenin IFN (interferon) sentez ve salınımını engellediği gibi aynı zamanda N proteini viral enfeksiyon sırasında yüksek derecede immünojenik ve çok miktarda eksprese edilen bir proteindir. Virüse karşı koruyucu immün tepkimeleri tetiklediği gösterilmiştir [14].

Yapısal olmayan proteinler ise genel olarak replikasyonda görev alırlar.

Daha önce de belirttiğimiz gibi yedi adet insan koronavirüsü (HCoV) insanlarda enfektif kaynak olarak saptanmıştır. Koronavirüsler aslında yaygın olarak bulunmakta olup yakın zamana kadar rinovirüslerden sonra soğuk

algınlığının en sık ikinci etkeni olarak karşımıza çıkmaktaydılar. **HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1** gibi endemik türler genelde insanlarda kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonu oluştururlar ve erişkin ve çocuklardaki üst solunum yolu enfeksiyonlarının %15-30'undan sorumludurlar [15].

Son 20 yılda ise sırasıyla 2002, 2012, 2019 yıllarında yeni HCoV (**SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2**)'lerine bağlı üç küresel çaplı salgın meydana gelmiştir.

2.1.1. SARS-CoV

Şiddetli Akut Solunum Sendromu ('Severe Acute Respiratory Syndrome'-SARS), Kasım 2002'de Çin'de meydana geldi. Çin'den Hong Kong'a seyahat eden bir doktor indeks vaka olarak tanımlanmış ve daha sonra 30'dan fazla ülkeye yayılım göstermiştir. Bu yayılımın üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 13 Mart 2003'te salgınla ilgili küresel bir uyarı metni yayımladı. Bunun üzerine yapılan çalışmalarda hastalardan alınan örnekler incelendiğinde yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV'u keşfetti [16]. Temmuz 2003'te salgın sona erdiğinde toplam 8096 vaka ve 774 ölüm, %9,6 ölüm oranına sahip olduğu bildirildi [17]. Bundan önce üst solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanan HCoV'ler salgın haline gelmiş ve SARS-CoV pandemiye neden olan ilk HCoV olarak tanımlanmıştır.

SARS-CoV vakalarının vahşi memelileri yiyecek olarak işleyen restoran çalışanları ve orada yemek yiyen müşteride görülmesi nedeniyle, hayvan pazarları ve et satışı yapan yerler virüsün bulaştığı alanlar olarak görülmüş ve tanımlamak amaçlı çalışmalara başlanmıştır [18]. Bu pazarlarda satılan ve servis edilen hayvanlardan alınan örneklerin sonucunda misk kedisi (*Paguma larvata*) adı verilen bir memeli türünde SARS-CoV ile yüksek oranda benzerlik gösteren SARS benzeri CoV'ler (SL-CoV) tespit edildi ve misk kedilerinin ana rezervuar oldukları düşünüldü. Daha sonra yapılan birçok genetik çalışma sonucunda, özellikle *rhinolopus* türü yarasalarda saptanan SL-CoV'lerle SARS-CoV genomları arasındaki %90'ın üzerinde benzerlik nedeniyle, yarasaların ana bulaş kaynağı, misk kedilerinin ise ara rezervuar olduklarını ortaya koymuşlardır [19].

SARS-CoV'un patogenezi hakkında sınırlı bilgiler vardır. Hastalığın erken dönemlerinde ölen hastalardan yapılan otopsi çalışmaları sonucunda ana hedef organın akciğer olduğu doğrulanmaktadır [20]. SARS-CoV'ler beta koronavirüslerdendir ve konak hücrenin tip 2 pnömositlerinde ACE-2 reseptörlerini kullanarak enfekte ederler [21].

Hastalığın başlangıç semptomları olarak ateş, miyalji, baş ağrısı, öksürük, ishal gibi nonspesifik ön planda gribal semptomlar olarak karşımıza çıktığı gibi hızla ilerleyen ve alveolar hasar sonrasında ciddi solunum yetmezliğine neden olan bu nedenle yüksek ölüm oranına sahip viral pnömoni olarak da karşımıza çıkmaktadır [22]. Damlacık yoluyla bulaşır. Kuluçka süresi tipik olarak 2-7 gündür. Genellikle 7 gün sonra dispnenin eşlik ettiği prediktif olmayan öksürükle birlikte alt solunum yolu fazı başlar. Hastaların yaklaşık %10-20'si mekanik ventilasyon ihtiyacına ilerleyebilir [23].

En yaygın laboratuvar anormallikleri; lenfopeni, laktat dehidrogenaz (LDH) artışı, trombositopeni ve transaminaz artışıdır. Çoğunlukla böbrek fonksiyonları normaldir [23].

Tedavi olarak genel destek tedavisi önerilmektedir. Monoklonal antikor ve aşı çalışmaları devam ettiği için SARS önlenmesi için sıkı enfeksiyon ve izolasyon önlemleri alınması önerilmektedir [24].

SARS-CoV 2003 yılı Haziran ayından itibaren yayılımı durmuştur. Bazı hayvan gruplarında hala doğal ana rezervuar olarak mevcut olabileceği ve gelecekte insan nüfusuna tekrar dönebileceği düşünülmektedir.

2.1.2. MERS-CoV

MERS-CoV, SARS-CoV salgınından yaklaşık 10 yıl sonra 2012 yılında Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde ağır bir pnömoni ve akut böbrek yetmezliği (ABY) nedeni ölen bir kişide tespit edildi. Mayıs 2015 tarihi itibarıyla DSÖ tarafından 1180 tanımlanmış vaka ve 483 ölüm bildirilmiştir.

MERS-CoV'un yayılma hızı SARS-CoV'a göre düşük olmakla birlikte, yaklaşık %36-40 gibi endişe verici bir vaka ölüm oranına sahip oldukları anlaşılmıştır [25].

Vaka yayılımının genelde Suudi Arabistan ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde görülmesi nedeniyle salgın, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) olarak isimlendirilmiş ancak Avrupa, ABD ve Asya olmak üzere diğer kıtalardan da imparte vakalar bildirilmiştir. MERS-CoV'un da yapılan çalışmalar sonucunda yarasalardan köken aldığı, ara konakçının ise çalışmalar sonucunda tek hörgüçlü develer olduğu gösterilmiştir [26].

SARS-CoV gibi betacoronavirüs olan MERS-CoV konak hücrenin dipeptidilpeptidaz-4 (DDP-4, CD26 olarak da bilinir) reseptörlerini kullanır. Bir dizi yapılan duyarlılık çalışmasında MERS-CoV alt solunum yolları, böbrek, bağırsak, karaciğer ve histiositler gibi birçok insan hücre grubunu enfekte ettiği gösterilmiştir [26,27].

MERS-CoV en ileri haliyle ölümcül akciğer enfeksiyonuna neden olurken, MERS-CoV enfeksiyonunun klinik özellikleri olarak: Asemptomatik enfeksiyon, septik şok, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar uzanan geniş bir klinik spektrumu mevcuttur. Hastalarda dikkat çeken sıklıkta böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş olup, bu durumun sebebi olarak hipoksik hasar ve böbrekte DPP-4 reseptörleri aracılığı ile oluşan direkt böbrek hasarı gösterilmiştir [28].

Klinik bulgular olarak genellikle ateş ($>38^{\circ}\text{C}$, %98), üşüme titreme (%87), öksürük (%83), nefes darlığı (%72), hemoptizi (%17), boğaz ağrısı (%21), miyalji (%32), ishal (%26), kusma (%21), karın ağrısı (%17), anormal akciğer grafisi (%100) olarak tanımlanmıştır [29]. İnkübasyon periyodu ortalama 5 gündür ve 14 güne kadar uzayan vakalar bildirilmiştir.

Tipik olarak SARS ile benzer şekilde ateş, öksürük, üşüme, boğaz ağrısı, miyalji ve artralji ile başlar daha sonra şiddetli akciğer tutulumu, solunum ve çoklu organ yetmezliğine ilerler. SARS salgınından farklı olarak hastalarda daha sıklıkla altta yatan komorbiditelerin varlığı tespit edilmiştir [30]. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetes mellitus (DM), kronik pulmoner hastalıklar, obezite, ileri yaş, düşük albümin düzeyi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [31].

Geliştirilebilmiş etkili bir tedavisi yoktur. Bu nedenle düşük seviyeli bir endemi olarak kabul edilmekte olan MERS-CoV'un olası bir mutasyona uğraması halinde salgın potansiyeli haline gelebileceği unutulmamalıdır.

2.1.3. SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 enfeksiyonu; 2019 sonlarına doğru, Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan Şehrinde, yerel sağlık birimlerince 'etiyojisi bilinmeyen bir viral pnömoni' olarak tanımlandı. 31 Aralık 2019'da Wuhan Sağlık Komisyonu tarafından, Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında ve bu pazarı ziyaret edenlerde kümelenmenin izlendiği SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları ile benzer semptom ve bulgularla seyreden bir grup viral pnömoni vakası ortaya çıktığını belirtip uyarı amaçlı bildiri yayımlamıştır. 1 Ocak 2020 de bu vaka kümelenmesinin görüldüğü farklı hayvan türleri satan bir toptan balık ve canlı hayvan pazarı kapatıldı [32].

Teknolojik olarak gelişim ve önceki salgınlardan edinilen bilgilerle Çinli bilim insanları tarafından hastalığın etkeninin tespitine yönelik çalışmalar başlatıldı ve filogenetik çalışmalar sonucunda ilk genom analizi 7 Ocak 2020'de gerçekleştirildi. Genetik yapı olarak hem SARS-CoV hem de MERS-CoV'a benzerlik gösteren ancak daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni tip bir koronavirüs tanımlandı. 9 Ocak 2020'de ise Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CCDC) yeni bir koronavirüs türünün (2019-yeni koronavirüsü, 2019-nCoV) ortaya çıktığını bildirmiştir [33]. DSÖ ise 11 Şubat 2020 tarihinde 2019-nCoV olarak adlandırılan bu hastalığın ismini COVID-19, virüsün adını da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) olarak değiştirmiştir [34]. İlk importe vaka tanımı 13 Ocak 2020'de Tayland'dan, 61 yaşındaki Çinli bir kadın olarak tanımlanmıştır. Aynı hafta içinde Japonya ve Kore'de 2019-nCoV genomunun izole edildiği ilk vakalarını DSÖ'ye bildirmişlerdir. İlk ortaya çıkan vakaların canlı hayvan pazarında çalışanlar ve pazarı ziyaret edenler olarak tespit edilmesi nedeniyle 2019-nCoV'un da SARS-CoV ve MERS-CoV gibi zoonotik bir virüs olabileceği ve kaynağının Wuhan'da bulunan pazardaki hayvanlar olabileceği üzerinde durulmuştur.

Ancak virüsün bu kadar kısa sürede importe vakalarının bildirilmesi, bu yeni etkenin başka yollarla da yayılabileceğini üzerinde durulmuştur.

Ocak 2020 sonlarına kadar insandan insana bulaş ile ilgili hiçbir veri yayınlanmamıştır. 24 Ocak tarihinde Chan ve ark.'nın yaptığı çalışmada Wuhan'ı ziyaret edip Çin'e döndükten sonra hastalanan bir ailenin altı üyesini incelediler.

Bu çalışmadaki vakalardan hiçbirinin Wuhan'daki pazarı ziyaret etmemiş olmaları, vakalardan birinin Wuhan'a hiç seyahat etmemiş olması ve vakaların tümünde 2019-nCoV'un izole edilmiş olması temellerine dayandırılarak hastalığın insandan insana bulaş yoluyla da yayılabileceği gösterilmiştir [35].

Yine aynı tarihte, Çin'de Wuhan dışı 25 şehirde 26 ölüm ve Çin dışı 10 ülkede toplam 19 importe vaka ile toplam 870'in üzerinde vaka görüldüğü doğrulanmış, salgının hızı ile ilgili endişeler artmaya başlamıştır.

SARS-CoV-2, HCoV'lerin yedinci ve günümüze kadarki son üyesi olmakla birlikte, halen popülerliğini korumaktadır. Daha önce belirttiğimiz gibi, SARS-CoV-2'nin ortaya çıkmasıyla birlikte bu yeni etkenin diğer koronavirüs türlerinden tamamen farklı bir tür olup olmadığının veya bilinen türlerin belirli mutasyonları sonucu ortaya çıkıp çıkmadığının anlaşılması temelli birçok filogenetik analiz çalışmaları başlatılmıştır.

Yapılan çalışmaların sonunda, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile %70 oranında genomik olarak benzerlik gösteren grup 2B'ye ait bir betaCoV olduğu anlaşılmış ve SARS-CoV'ler ile benzer şekilde konak hücreye giriş için ACE-2 reseptörlerini kullandıkları gösterilmiştir.

Chan ve ark.'nın yaptıkları bir gen analiz çalışmasının sonucunda SARS-CoV-2'nin S2 alt biriminin %99 gibi bir yüksek oranla iki yarasa SARS benzeri-CoV'dekilerle (SL-CoV ZXC21 ve SL-CoV ZC45) benzerlik gösterdiği kanıtlanmıştır [36].

Yine SARS-CoV-2'nin genom araştırılmasının yapıldığı başka bir çalışmada SARS-CoV-2 suşlarının yaklaşık %50 oranıyla MERS-CoV olmak üzere daha düşük yüzdelerle önceki pandemi etkenleriyle benzeştiği belirtilmiştir [37]. Tüm genom analizinin sonucunda %96,2 oranla benzerlik gösterdiği SARS ilişkili bir yarasa koronavirüsünün (Bat CoV RaTG13) tespit edilmesiyle, SARS-CoV-2'nin en yakın akrabasının yarasalar olduğu ve ana konak yarasalar olduğu öne sürüldü [38].

SARS-CoV-2'nin de mevcut bir ara konağı varlığı üzerine yapılan genetik çalışmalar sonucunda, Malayan pangolinlerinde 'SARS-CoV-2 benzeri bir CoV (Pangolin-CoV) oluşumu tespit edilmiştir.

Pangolin-CoV'lerin tüm genom düzeyinde SARS-CoV-2 ile %91,02 oranında benzer olduğu, Bat CoV RaTG13'den sonra SARS-CoV-2'nin ikinci akrabası ve olası ara konakçısı olabileceği söylenmiştir [39].

Son olarak elde edilen veriler sonucunda, SARS-CoV-2'nin ana kaynağının yarasalar olduğu ve ara konak olarak Pangolin cinsi memelileri kullandığı düşünülmektedir.

RNA virüslerinin çoğunda görülen replikasyon sonucunda yapılan hatalar sonucu varyantlar görülmektedir. Bu varyant görülme sıklığı DNA virüslerine göre RNA virüslerinde daha sıktır. SARS-CoV-2 salgınında da çeşitli varyantların ortaya çıktığı görülmüştür. Ortaya çıkan bu varyantlar salgın hızı, hastalık özelliği, bulaş hızı, aşı etkinliği, ilaç etkinliği, immün yanıtta kaçış gibi durumları etkileyerek salgının gidişatını değiştirebilir.

2.1.3.1. SARS-CoV-2 varyantları

Varyantlar farklı sistemlere göre farklı isimlendirmeleri vardır. DSÖ bu karışıklığı gidermek amaçlı yunan alfabesinin kullandığı sistemi uygulamaya koymuştur ve SARS-CoV-2 varyantlarını iki temel sınıf altında incelemiştir [40]:

- Endişe verici varyantlar (VOC)
- Dikkate alınması gereken varyantlar (VOI)

Bu bölümde sadece endişe verici varyantlara değinilecektir.

2.1.3.1.1. Endişe verici varyantlar

Bulaştırıcılığı artmış, şiddetli hastalığa neden olabilen, COVID-19 epidemiyolojisinde olumsuz önemli değişiklikler oluşturabilecek varyantlardır. Daha sık hastalığa yol açarlar ve klinik tabloda değişikliğe yol açarlar.

Omicron (B.1.1.529): Bu varyant ilk olarak Botsvana'dan daha sonra Güney Afrika'dan rapor edildi. Güney Afrika'da bölgesel enfeksiyon artışlarına neden oldu ve daha sonrasında birçok ülkede tanımlandı. 2021 yılı sonlarında omicron ABD'de vakaların çoğundan sorumlu hale geldi [41]. 30 kadar protein mutasyonu tanımlanmış ve bulaşılabilirliği artmış ve nötralize edici antikorlara karşı duyarlılığı azalmış bir varyant olarak belirtildi. Omicron varyantının Delta varyantına göre daha yüksek bulaştırıcılığa sahip olduğu belirtilmiştir [42]. Omicron varyantı

hümmoral bağışıklıktan kaçarak daha önce başka suşla enfekte olan hastada daha yüksek şiddette yeniden enfeksiyon riski yarattığı belirtilmiştir [43].

Yapılan gözlemsel verilerin sonucunda omicron varyantı ile ciddi hastalık riskinin diğer varyantlara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Omicron ile hastaneye yatış veya ölüm riskinin yaş, cinsiyet, ek hastalık, aşılama durumu ve önceden hastalığı geçirme durumuna göre Delta varyantından daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu düşüklüğün nedeninin önceki enfeksiyon veya aşılamanın sağladığı koruma olabileceği belirtilmiştir [44]. Omicron varyantının da alt soyları tanımlanmaya devam etmektedir.

Alfa (B.1.1.7): Alfa varyantı ilk olarak 2020 yılı sonlarında İngiltere’de tanımlandı ve Delta varyantı çıkana kadar baskın varyant olarak sürdü. Alfa varyantı daha önceki suşlardan 50-75 kat daha fazla bulaşıcı olduğu belirtilmiştir [45].

Beta (B.1.351): 2020 yılı sonlarında Güney Afrika’da ve daha sonra ABD’de tanımlanmıştır. Fakat küresel baskın bir varyant haline gelmemiştir.

Gama (P.1): 2020 yılı sonunda ilk olarak Japonya’da tanımlanmış ve Brezilya’da yaygın olarak görülmüştür. Fakat küresel bir varyant haline gelmemiştir.

Delta (B.1.617.2): İlk olarak Aralık 2020’de Hindistan’da tanımlandı ve omicron varyantı ortaya çıkana kadar dünya çapında baskın varyant olarak tanımlanmıştır. Alfa varyantına göre daha bulaşıcı, daha yüksek ciddi hastalık riski ve hastaneye yatış riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [46].

2.2. COVID-19

DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde ‘pandemi’ ilan edilmesinden bu yana COVID-19’un epidemiyolojisi, klinik özellikleri, tedavisi hakkındaki klinik bilgiler sınırlıdır ve elde olan veriler çalışmalar ışığında güncellenmektedir. Mayıs 2022 tarihi itibarıyla DSÖ tarafından onaylanmış 519.105.112 vaka ve 6.266.324 ölüm ilan edilmiştir [47]. COVID-19 halen dünya için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bunun için patojenik mekanizmaları ve epidemiyolojik özellikleri aydınlatmak, etkili önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacak potansiyel ilaç hedeflerini belirlemek için hemen hemen her gün, dünyanın her yerinden COVID-19’a ilişkin yeni çalışmalar yayımlanmakta ve araştırmalar devam etmektedir. Çalışmanın bu bölümünde COVID-19’un klinik prezantasyonları, tanısal yöntemleri, laboratuvar özellikleri, görüntüleme bulguları, tedavisine ilişkin son veriler hakkında bilgi verilecektir.

2.2.1. Klinik Bulgular

COVID-19’un klinik belirtileri ve bulguları nonspesifik ve çeşitli olup, virüsle enfekte olan kişinin risk faktörleri, viral yükünün derecesi gibi birçok durumdan etkilenerek klinik prezantasyonların şiddeti de değişkenlik göstermektedir.

Hastaların çoğunluğu asemptomatik olarak da karşımıza çıkmaktadır. COVID-19’a karşı aşı uygulanmasından önce yapılan bir çalışmanın sonucunda %33 hastanın asemptomatik olduğu savunulmaktadır [48]. Başka bir örnek olarak COVID-19 salgını esnasında bir gemide yapılan taramada gemide bulunan kişilerin yaklaşık %19’unun PCR testi pozitif çıkmış ve 712 pozitif olan vakanın %58’inin tanı anında semptomu olmadığı ve takiplerinde de %77-89’unun semptomu gelişmediği belirtilmiştir [49]. Başka bir çalışmada ise genç popülasyon üzerinde yapılan araştırmalarda asemptomatik enfeksiyonun yaygın olduğu savunulmuştur. Örnek olarak 1271 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada %22 hasta semptomatik ve %43’ü de takipleri boyunca asemptomatik kalmıştır [50].

2.2.1.1. İnkübasyon periyodu

COVID-19 için inkübasyon süresinin, maruziyetten sonra semptom başlangıcına kadar ortalama 4-5 gün olmak üzere 14 güne kadar uzadığı düşünülmektedir. Omicron varyantı için bu inkübasyon süresi daha kısa olduğu düşünülmektedir. Ortalama 3 gün içinde semptomların ortaya çıktığı düşünülmektedir [51]. Çin’de yapılan PCR testi pozitif olan 181 vakada ortalama süre olarak 5,1 gün gösterilmiştir [52]. Norveç’te bir partide enfekte kişilerde yapılan çalışmada ortalama süre 3 gün ve genelde kişilerde 8 gün içerisinde semptomlar ortaya çıkmıştır [53].

2.2.1.2. Semptomlar

Semptomatik COVID-19 hastalarında en sık semptom olarak öksürük, baş ağrısı ve miyalji bildirilmiştir. İshal, boğaz ağrısı, tat koku bozukluğu, ateş de tanımlanmıştır. Hafif üst solunum yolu enfeksiyonları (burun akıntısı, hapşıрма) gibi belirtiler delta ve omicron varyantında daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır [54].

DSÖ de hastalığın semptomlarını sık görülenler, daha az sıklıkla görülenler ve ciddi semptomlar olarak sınıflandırmış, en sık görülen semptomları ateş, kuru öksürük ve halsizlik olarak bildirirken, daha az sıklıkla görülen semptomları miyalji, boğaz ağrısı, ishal, konjonktivit, baş ağrısı, tat ve koku kaybı, ciltte raş, el ve ayak parmaklarında renk değişikliği olarak belirlemiştir. Ciddi semptomlar ise nefes darlığı, göğüs ağrısı, konuşmada veya yürümede zorlanma olarak tanımlanmıştır [55]. Ülkemizde ise Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı tarafından vaka tanımlarını içeren rehberler yayımlanmıştır. Bu rehberlerde COVID-19 Olası Vaka Algoritması’nda belirtildiği gibi ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku kaybı, ishal hastalığın olası semptomları olarak belirlenmiştir. Bazı semptomlar özellikle tat ve koku kaybı COVID-19’da diğer viral enfeksiyonlara göre daha yaygın olsa da COVID-19’u güvenilir bir şekilde ayırt edecek spesifik semptom ya da bulgu yoktur [56]. Bununla birlikte semptomlar başladıktan yaklaşık 7 gün sonra gelişen nefes darlığı COVID-19’u düşündürebilir.

Literatüre bakıldığında ABD’de CDC tarafından bildirilen raporda Ocak-Mayıs 2022’de yapılan çalışmada COVID-19 vakalarında %50 öksürük, %43 ateş, %36 kas eklem ağrısı, %34 baş ağrısı en sık semptomlar olarak bildirilmiştir [57].

Guan W ve ark.’ın yaptıkları bir çalışmada başvuru anında %43,8 hospitalizasyon süresi boyunca %88,7 olmak üzere en sık semptom ateş olarak bulunmuş, ateşi takiben ikinci sırada %67,8 olmak üzere öksürük tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sırasıyla %5 ve %3,8 olmak üzere bulantı-kusma ve ishal nadir görülen bulgular olarak bildirilmiştir [51]. Hemoptizi, göğüs ağrısı, konjonktivit, anoreksi, çarpıntı gibi atipik semptomlar da nadiren bildirilmiştir [58].

İki ayrı tarihte yapılan Haziran-Kasım 2021 (delta varyantının baskın olduğu) ve Aralık 2021-Ocak 2022 (omicron varyantının baskın olduğu) çalışmalarda %77-82 burun akıntısı, %75-78 baş ağrısı, %61-71 boğaz ağrısı en sık görülen semptomlar olarak tanımlanmıştır [54].

Daha önce de belirttiğimiz gibi semptom ve bulguların çok çeşitli olması, hastalığın tanısını ve yönetimini zorlaştıran durumlar arasında gösterilmiştir. Bunun için hastalığın klinik özelliklerine göre ciddiyet sınıflaması yaparak hastaların yönetimini iyileştirmek, prognozlarını tayin edebilmek, kaynakların doğru kullanılmasını sağlamak gibi hedefler amaçlanarak pek çok çalışma organize edilmiştir. DSÖ tarafından hastalık şiddeti 4 gruba ayrılmıştır:

- 1. Hafif hastalık:** Hastaların %81’i olmak üzere çoğunluğu bu grupta tanımlanmış, pnömonisi olmayan ve hafif pnömonisi olan semptomatik hastalar dâhil edilmiştir.
- 2. Orta hastalık:** Klinik olarak pnömoni belirtileri olan (ateş, öksürük, dispne, takipne) ancak oda havasında SpO₂ değeri $\geq$ %90 olması da dahil olmak üzere şiddetli pnömoni belirtisi olmayan yetişkin ve adolesanlar.
- 3. Şiddetli hastalık:** Dispne, solunum sayısı $\geq$ 30/dk, kan oksijen saturasyonu (SpO₂) $\leq$ %93, PaO₂/FiO₂ oranı <300 gibi ciddi solunum yetmezliği bulguları olan ve/veya tanıdan sonra ilk 24-48 saat içinde akciğerlerin %50’sinden fazlasının etkilendiği görülenler vakaların %14’ünü oluşturmuş ve bu grupta tanımlanmıştır.

4. Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği gibi ağır klinik tabloyla yoğun bakımda izlem gerektiren vazopressör veya mekanik ventilatör ihtiyacı olan vakaları tanımlamıştır ve tüm çalışma popülasyonunun yaklaşık %5’inde meydana geldiği görülmüştür [59].

Yine COVID-19’un hastada yarattığı klinik semptomların çeşitliliğine değinen Dong X ve ark.’ın yaptıkları çok merkezli çalışmayı, COVID-19 ve ‘on bir farklı yüzü’ başlığıyla yayımlamışlardır. Çalışmada hastalık spektrumu ile ilişkili asemptomatik enfeksiyon, ishal ile başlayan alt tip, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan olgularda pnömoni, ürtiker ile seyreden pnömoni, atopik dermatit ile pnömoni, alerjik rinit ile görülen pnömoni, sekonder bakteriyel pnömoni ile komplike olmuş alt tip, hafif semptomların eşlik ettiği pnömoni, iyileşme sonrası RT-PCR testi pozitifliğinin sebat ettiği alt tip, RT-PCR testi negatif ancak antikor testi pozitif olan alt tip, pnömoni olmadan hafif seyreden alt tip olmak üzere 11 farklı klinik tanımlanmıştır [60].

2.2.1.3. Bulaş yolları ve korunma

Wuhan’da yapılan epidemiyolojik araştırmalar sonucunda, bu vakaların bölgenin güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında ya da pazarı ziyaret eden kişilerde kümелendiğinin görülmesi üzerine dikkatler hayvanlardan bulaş olabileceği ihtimali üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak salgınının ilerleyen zamanlarında, hastalığın yayılımında kişiden kişiye bulaş ana yayılım şekli haline gelmiştir [35].

Bulaş, insandan insana direk temas ile ve damlacık yoluyla olur. Enfekte kişinin öksürerek, hapşırarak veya konuşarak açığa çıkardığı solunum salgılarında bulunan virüsün sağlıklı kişilerce inhalasyon ile alınması, damlacık yoluyla bulaşın temelini oluşturur.

Yine enfekte bireyin solunum salgılarının yüzeyleri kontamine etmesi ve sağlıklı bireylerin virüsü bu yüzeyden temas aracılığıyla ağız, burun veya göz mukozasına taşınması da bulaş mekanizmalarında büyük role sahiptir [61]. SARS-CoV-2 virüsünün partiküllerinin 3 saate kadar havada asılı kalabildiği ve

damlacıkların yaklaşık 2 metre kadar mesafeye ulaşabildiği tahmin edilmektedir [61].

SARS-CoV-2'nin klinik semptomların başlamasından 1-2 gün önce ve hastalık semptomlarından yaklaşık 14 gün sonra hastaların solunum sekresyonlarında bulunabileceği gösterilmiştir [32]. Salgının erken dönemlerinde Çin'den elde edilen ilk verilere göre, asemptomatik enfekte bireyler ile henüz semptomların başlamadığı presemptomatik dönemdeki bireylerin de bulaştırıcı olabileceği bilindiğinden, bulaş zincirini kırmak adına kullanılacak olan stratejilerin belirlenmesinde virüsün yaşam süresinin bilinmesi önemlidir [62]. Asemptomatik kişiden bulaş riski semptomatik kişilerden bulaş riskinden daha düşük görünmektedir [63]. Buna örnek olarak Singapur'da 628 COVID-19 vakasının dâhil edildiği çalışmada 3790 civarı temaslı takip edilmiş semptomatik bireylerden olan bulaş riski 3.85 kat fazla bulunmuştur [64].

Damlacık ve direkt temas ile bulaş dışında farklı şekillerde bulaş ihtimali üzerine yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarının dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 izole edilmiştir [65]. Dışkı kültürlerinden canlı virüs izole edilmiş fakat fekal - oral bulaşın virüs yayılımında önemli bir rolünün olup olmadığı henüz bilinmemektedir [66]. SARS-CoV-2 dışkının dışında kan, semen, oküler sıvılarda da gösterilmiş ancak bunların da bulaş üzerindeki etkisi belirsizdir [67,68].

Transplasental geçiş ile ilgili veriler yetersizdir. COVID-19 olan 38 kadının dâhil edildiği çalışmada, anneden fetusa bulaşma olduğuna dair kanıt bulunamamış, çalışmaya dâhil edilen gebelerin sezaryen ile doğum yapmış olmasının SARS-CoV-2'nin transplasental geçişi konusunda net bilgi elde edilememesinin nedeni olabileceği kısıtlılık olarak belirtilmiştir [69].

Kanda SARS-CoV-2 RNA'sı saptanmış fakat bunun kan yoluyla örneğin (kontamine iğne, kan ürünleri gibi) yollarla bulaşması düşük olarak görünmektedir [70].

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bulaş, virüsü taşıyan bir kişiyle temasın şekline ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve taşıyıcıya ait solunum sekresyonlarındaki virüs miktarı gibi bireysel faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Bulaşmada halen cevaplanması gereken bazı önemli bilinmeyenler vardır. Bunlar; inkübasyon dönemi ve bulaş süresi, viral yük, asemptomatik

vakaların sayısı ve bulaştırıcılıkları, damlacık yolu dışında bulaşma yolları ve etkenin dış ortamlarda kalabilme süresidir [71].

İnkübasyon dönemi, bir etkeninin vücuda girişinden hastalık semptomlarının ortaya çıkışına kadar geçen süre yani diğer adıyla kuluçka dönemi olarak tanımlanır. İnsandan insana bulaşan bir bulaşıcı hastalığın inkübasyon süresinin bilinmesi hem enfekte bireylerin hem de temaslı asemptomatik bireylerin izolasyon sürelerini belirlemede, dolaylı olarak hastalığın bulaştırıcılığının anlaşılmasında ve salgın boyutunu tahmin etmede kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda COVID-19'un inkübasyon süresini belirlemek adına pek çok çalışma yapılmıştır. Daha önce inkübasyon süresine ait verileri inkübasyon periyodu bölümünde değindik.

Hastalığın erken dönemlerinde enfekte bireylerden alınan üst solunum yolu örneklerinde viral yükün, ilerleyen dönemlerde alınan örneklerle kıyasla daha fazla olduğu gösterilmesiyle inkübasyon süresinin hastaların bulaştırıcılığının maksimum olduğu dönem olarak anlaşılmıştır [72]. COVID-19'un inkübasyon süresi yapılan çalışmalar sonucunda ortalama olarak 5 gün belirtilmiş olsa da bulaştırıcılığın ne kadar sürdüğü konusunda literatürde fikir ayrılıkları ortaya çıkmıştır. Çin'de 191 hasta ile yapılan çalışmada, ortalama inkübasyon süresinin 20 gün ve iyileşen hastalarda 37 gün olduğu saptanmıştır [6]. Yine yaşın da inkübasyon süresine olan etkisinin değerlendirildiği bir meta-analiz araştırmasında yaşla beraber inkübasyon sürelerinin uzadığı gösterilmiş, yaşlı popülasyonda immün sistem mekanizmaların zayıflamış olmasının bu fark üzerinde ana etken olabileceği düşünülmüş, yaşlı temaslıların ve yaşlı enfekte bireylerin karantina sürelerinin daha uzun tutulabileceği hususuna vurgu yapılmıştır [73]. Uzun süreli viral RNA tespiti uzun süreli bulaştırıcılığı göstermez. Viral RNA tespit süresi değişkendir. Yaş ve hastalık ciddiyeti ile değişebilir [74]. 28 çalışma gözden geçirilmiş ve alınan solunum örneklerinde tespit edilen viral RNA ürünlerinin ortalama süresi 18 gün olarak belirlenmiş, bazı kişilerde ilk enfeksiyondan aylar sonra bile tespit edilebildiği belirtilmiştir [75]. Bulaşın olması için bir viral RNA eşiğinin olduğu düşünülmektedir. Örneğin hafif COVID-19'lu hastalarda yapılan bir çalışmada viral RNA seviyesi belirli değerin altında olanlarda solunum örneklerinde bulaşıcılık tespit edilmediği belirtilmiştir [65]. Klinik olarak iyileşme ve ilk viral RNA klirensinden hemen sonra tekrar viral RNA pozitif olan immün suprese

olmayan hastaların solunum örneklerinden bulaşıcı virüs izole edilmemiş ve bu hastalara yakın temas eden kişilerde de enfeksiyon gösterilmemiştir [76].

Bu veriler ışığında pandemi sürecinin uzamasıyla birlikte küresel ekonomi ve sosyal hayata olan kaçınılmaz olumsuz etkilerinin anlaşılmasıyla birlikte, karantina sürelerinin optimize edilmesi amacıyla ülkeler kendi rehberlerinde mevcut salgın koşullarını da göz önünde bulundurarak revizyona gitmişlerdir. Örneğin salgının başlarında COVID-19 yayılım hızının endişe verici boyutlarda olması nedeni DSÖ'nün 14 gün olarak belirlediği karantina süresinin 17 veya 21 güne uzatılmasını öneren çalışmalar [77] gündemdeyken, salgın ilerledikçe hastalığın sosyoekonomik etkileri belirginleşmiş ve karantina sürelerini kısaltmanın gündeme geldiği çalışmalar yapılmıştır [78]. Aralık 2020'de ABD'de CDC'nin enfekte olan ve temaslı kişilerin karantina süresinin 14 günden 10 güne indirilebileceğini öngören bir güncelleme yayımladı [79] ve sonrasında ülkemizde de karantina süresi 7 Aralık 2020 tarihi itibarıyla yenilendi. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne göre temaslı kişilerin asemptomatik kalması halinde RT-PCR testi yapılmaksızın karantina sürelerinin 10. günün sonunda, RT-PCR testi yapılabiliyor ise en erken 5. günde verilen testin negatif gelmesi ve halen asemptomatik olunması koşulunda 7. günün sonunda sonlandırılabilirdiği bildirilmiştir [80]. Hasta bireylerde ise klinik ciddiyete göre izolasyon süreleri değişkenlik göstermekte olup, hafif vakalarda (evde izlenen veya hastanede 24 saatten kısa süre yatan vakalar) RT-PCR testi pozitif ise test alındığı günden itibaren, olası vakalarda semptom başlangıcından itibaren 10. günün sonunda, hastanede 24 saatten uzun süre yatan orta - ağır vakalarda 14. günün sonunda, yoğun bakım endikasyonu olan veya immünsuprese vakalarda ise 20. günün sonunda izolasyonun sonlandırılabilirdiği bildirilmiştir [80]. Daha sonra hem varyant suşların görülmesi ve aşılama sonrası 2 Ekim 2021 ve 14 Ocak 2022 de tekrar kılavuz güncellendi. Buna göre; hatırlama dozu yapılmış veya son 3 ay içerisinde hastalığı geçirmiş kişiler COVID-19 yakın temaslı olması durumunda karantinaya alınmazlar. Koruyucu önlemlere (maske kullanımı, kişiler arası mesafe, hijyen) uyarak kendi semptomlarını da takip ederek günlük yaşamlarına devam edebilirler. Karantina uygulanmamakla birlikte kısmi risk nedeniyle bu kişiler 10 güne kadar maske ve mesafeye azami dikkat etmelidir. Semptom gelişmesi durumunda semptom geliştiği gün PCR testi yapılır. Fakat

yüksek riskli kişilere (yaşlı bakım evleri, ceza infaz kurumları, immünsüpresif hastalar vb. toplu yaşam alanları gibi) bakım verilen alanlarda kalan ve hizmet sunan kişilere bu kural uygulanmaz. Yüksek riskli kişilere hizmet veren kişiler için karantina uygulanmasa bile, 10 gün süreyle riskli gruba hizmet vermemelidir.

Hatırlatma dozu yapılmamış veya son 3 ay içerisinde hastalığı geçirmemiş veya aşısız kişiler için karantina süresi 7 gün önerilmektedir. Karantina süresince semptom gelişmemesi halinde 7. günde test vermeden karantina sonlandırılır. Karantina boyunca herhangi bir semptom gelişmesi durumunda semptom geliştiği gün PCR testi yapılır. Ancak karantina süresi 7. gün sonlanmış olmakla birlikte kısmi risk nedeniyle bu kişiler 10 güne kadar maske ve mesafeye azami dikkat etmelidir. Olarak güncellenmiştir [80].

Görüldüğü gibi pandemi dinamik süreçleri kapsamaktadır. Salgının bölgesel ve değişken özelliklerine göre salgın yönetim algoritmalarının her basamağı sürekli güncellenmektedir.

Hem asemptomatik taşıyıcılarda hem de hastalarda RT-PCR testinin yanlış negatif olabileceği dikkate alınırsa, salgınla mücadele kapsamında her hastada kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) ve bulaş yoluna yönelik önlemler kurallarına uygun olarak kullanılmalıdır [81].

Korunma ve kontrol önlemleri; kaynağa, bulaş yoluna ve toplumdaki tüm duyarlı kişilere yönelik olmak üzere üç farklı kriterde ele alınabilir. Kaynağın bulunması, hastalığın bildirimi, kesin tanı, hastaların izolasyonu ve tedavisi, taşıyıcı taramaları ve filyasyon, şüphelilerin surveyansı ve sağlık eğitimi kaynağa yönelik alınabilecek önlemlerin arasında sayılabilir. Bulaş yoluna yönelik alınabilecek önlemler; çevre koşullarının düzeltilmesi (dezenfeksiyon), yiyecek ve içeceklerin denetimi, sağlık eğitimi, kişisel temizlik ve koruyucu ekipman kullanımı, konut koşullarının düzeltilmesi, nüfus hareketlerini kısıtlamak olarak sayılabilir. Duyarlı kişiye yönelik alınabilecek önlemler; aşılama, seroproflaksi, kemoproflaksi, karantina gözlem, sağlıklı beslenme olmalıdır [80].

SARS-CoV-2'ye karşı tüm toplumun alması gereken temel korunma önlemleri şu şekildedir [82];

- Yüzey teması sonrası en az 20 sn olmak üzere su ve sabun ile el yıkama veya en az %60 etil alkol içeren el dezenfektanı kullanımı ile hijyen tedbirlerine uymak,
- Yüzey teması sonrası yüze (özellikle gözler, ağız, burun) dokunmaktan kaçınmak,
- Kişilerle yakın temastan kaçınmak, zorunlu durumlarda en az 2 metre arada mesafe bırakacak şekilde iletişime girmek ve mümkünse evlerde kalınarak sosyal izolasyonu sağlamak,
- Dışarda, kalabalık veya kapalı ortamlarda maske takmak,
- Dengeli beslenme,
- Sigara ve alkol tüketiminden kaçınmak,
- Yeterli sıvı alımı,
- Komorbiditelerin varlığında altta yatan hastalıkların kontrolünü sağlamak olmalıdır.

Sağlık çalışanları etkenle karşılaşma açısından en riskli meslek grubu olduğundan DSÖ bulaş önlemleri ve korunmaya yönelik kılavuzlarını sıkça güncellemektedir. Sağlık bakımı sırasında enfeksiyon kontrolü ve bulaş önlemleri kapsamında COVID-19 şüphesi olan hastaların erken tanınması ve kaynak kontrol önlemlerinin hızlı uygulanması için tarama ve triyajın önemini esas alarak tüm kişilerin ilk temas noktasında başvuru sebebinden bağımsız olarak COVID-19 sorgulama kılavuzlarına uygun şekilde değerlendirmesi yapılmalıdır [83].

Şüpheli, olası ve doğrulanmış COVID-19 hastalarına bakım sırasında uygulanacak temas ve damlacık önlemleri arasında el ve solunum hijyeni, risk değerlendirmesi sonrasında uygun KKE'nin kullanımı, çevresel temizlik ve güvenli atık yönetimi sayılabilir.

El hijyeni, bulaşla mücadelede en önemli basamaklardan biridir. El hijyeni bakım sırasında sağlık çalışanlarına yönelik el hijyen kılavuzunda belirtildiği şekillerde örneğin (hastaya dokunmadan önce, herhangi bir temiz veya aseptik prosedür uygulanmadan önce, vücut sıvısına maruz kaldıktan sonra, bir hastaya

dokunduktan sonra gibi) uygulanmalı, bu konuda mutlaka sağlık çalışanlarına kurumlarında yeterli ve uygun eğitim verilmelidir.

Pandemide diğer önemli bir husus da bulaşın en etkili önleyicilerinden sayılan maskedir. Sağlık çalışanlarının maske kullanımı ile ilişkili olarak DSÖ'nün yayımladığı kılavuza göre, eğer aerosol oluşturacak işlemler yapılmayacaksa (RT-PCR sürüntü alma işlemi, hastanın mekanik ventilatör ile solutulması, entübe edilmesi vb.) medikal maske, aerosol oluşumuna neden olabilecek işlemlerin herhangi biri uygulanıyor ise N95, FFP2 veya FFP3 standartlarında maskeler kullanılıyor olmalıdır [84]. Maliyet açısından sıkıntı yok ise ve imkân var ise standart bakım prosedürleri sırasında da medikal maskeler yerine yine N95, FFP2 veya FFP3 standartlarında maskeler kullanılabilir ancak ekshalasyon valfli maskelerin kullanımı önerilmemektedir [84]. Kullanılan maskenin ömrünü uzatmak adına maskelerin üst üste takılması da kontaminasyon riskini arttırdığından önerilmemektedir [84].

Aerosoller, solunum damlacıklarından farklı olarak havada uzun süre kalabilmekte ve 1.5-2 metre öteye kadar yayılım yapabilmekte ve cerrahi maskelerin gözeneklerinden girebilecek kadar küçük olabilmektedir [85]. CDC tarafından aerosol oluşturan prosedürler şöyle sıralanmaktadır [84,86]:

- Hava yollarının aspirasyonu,
- İndükleyerek balgam örneği almak,
- Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR),
- Endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon,
- Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) (ör. BiPAP, CPAP),
- Bronkoskopi,
- Balon valv maske (BVM) ile ventilasyon,
- Trakeostomi,
- High-flow oksijen,
- Nazal endoskopi,
- Endoskopi,
- Nebül tedavileri.

Ayrıca aerosol oluşturan prosedürler sırasında ek önlemlerin alınması tavsiye edilmektedir [84]:

- Uygun KKE kullanımı,
- Prosedürel işlemin uygulandığı odanın yeterince havalandırılıyor olması -negatif basınçlı oda olması,
- Gereken minimum sayıdaki sağlık personelinin gereken minimum süre için odada bulunması,
- Solunum cihazlarının ekshalasyon valfi ve maske - endotrakeal tüp çıkımında olmak üzere optimum iki adet uygun viral filtre kullanılması,
- İleri hava yolu gerektiren durumlarda, ileri hava yolu sağlanana kadar BVM yerine maske ile oksijenizasyon veya supraglottik hava yolu ile ventilasyonun sağlanması,
- Ventilasyon için BVM kullanılacak ise olabildiğince kısa süre uygulanması ve maskenin hasta yüzüne tam oturmasını sağlamak ve aerosol kaçışını minimize edebilmek için mümkünse iki kişi tekniği ile uygulanması,
- İleri hava yolu uygulayıcısının, ekip içerisindeki en deneyimli kişi olması,
- Başarısız entübasyon ihtimalini en aza indirmek ve uygulayıcı ile hasta arasındaki mesafeyi artırabilmek için videolaringoskopi varsa kullanılması bu önlemler arasında sayılabilir.

2.2.2. Risk Faktörleri

SARS-CoV-2 sıklığını arttıran ve prognozunu kötüleştiren risk faktörlerini bilmek, toplumun genelinin duyarlı olduğu SARS-CoV-2 salgınında birincil korumadan tedavi modalitelerinin oluşturulmasına kadar tüm aşamaların iyileştirilmesi açısından önemlidir.

Şiddetli hastalık, herhangi bir yaştaki sağlıklı olan bireylerde de ortaya çıkabilir fakat genel olarak ileri yaş ve ciddi komorbiteleri olan hastalarda görülmektedir. Spesifik olarak demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir. COVID-19 aşılıları şiddetli hastalık riskini önemli ölçüde azaltmayı başarmıştır.

Bu bölümde ciddi, şiddetli hastalık için risk faktörlerini açıklamaya çalışacağız.

2.2.2.1. Yaş

Her yaştaki bireylerde SARS-CoV-2 hastalığı görülebilmektedir fakat en sık orta ve ileri yaştakiler etkilenir ve ileri yaştaki bireylerde ciddi hastalık görülme riski daha yüksektir.

CCDC'nin yayınladığı bir rapora göre yaklaşık 44.000 hastayı içeren bir raporda hastaların %87'si 30-79 yaş arasında idi [5].

Benzer şekilde yine Çin'de yapılan bir araştırmaya göre COVID-19 için yatış oranları ilerleyen yaş ile birlikte artış gösterdi, 20-29 yaş arası %1, 50-59 yaş için %4, 80 yaş üzeri için %18 olarak yayımlandı [87].

İleri yaş ayrıca mortalite artışı ile de ilişkilidir.

CCDC'den gelen bir raporda, ölüm oranları tüm kohortta %2,3'lük vaka ölüm oranının aksine, 70-79 yaş arası %8, 80 yaş ve üzeri %15 olarak belirtilmiştir [5].

ABD'de 12 Şubat - 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hastanın yaşı, hastaneye yatışı ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) bilgisi incelenmiş. Vakaların %677'sine ≥ 45 yaşlarında teşhis konulmuş ve Çin'den elde edilen bulgulara benzer şekilde ölümlerin %80'i ≥ 65 yaşın üzerinde ölüm oranı en yüksek olarak bulunmuştur [88].

İleri yaştan, bölgeden bölgeye değişkenlik gösteren ölüm oranları üzerine de belirgin etkisi olduğu düşünülmektedir. Demografik özellikleri nedeniyle diğer ülkelerden farklı olarak 65 yaş ve üzeri nüfusun tüm nüfusun yaklaşık %23'ünü oluşturduğu İtalya'da, özellikle salgının başlarında dikkatleri üzerine çeken yüksek ölüm oranlarının ülkedeki yaşlı nüfus dağılımı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [89].

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2020 Haziran ayında yayımlanan raporda ülkemizde de yaş ile ilgili veriler dünya verileri ile benzerdir [90].

Tablo 2.1. Türkiye’de yaşa ve cinsiyete bağlı ölüm hızı oranları [90]

Ölüm Hızı	Yaş Grubu							
	<2	2-4	5-14	15-24	25-49	50-64	65-79	80+
Erkek	0,32	0,05	0,05	0,04	0,38	4,37	18,44	38,17
Kadın	0,28	0,05	0,05	0,04	0,21	1,81	9,78	22,50
Toplam	0,30	0,05	0,05	0,04	0,30	3,11	13,87	30,81

Yaşlanmayla birlikte insan fizyolojisinde birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bunlardan pulmoner fizyolojideki olan değişiklik sonucu tüm solunum yolu enfeksiyonlarına karşı duyarlılık artmaktadır. Yaşla birlikte immün yanıt sistemleri de yaşlanmaktadır. Doğal ve edinsel immün yanıt azalması sonucunda; enfeksiyon, malignite ve otoimmüniteye duyarlılıkta artış, aşılara yanıtızlık ve yara iyileşmesinde gecikme meydana gelmektedir. Kısalan telomer yapıları sonucunda DNA ve kök hücre hasarı, oksidatif stres, çevresel maruziyetler sonucunda çeşitli organ ve sistemlerde fonksiyon bozukluğu ileri yaşta görülebilen diğer sorunlardır [91]. İmmün yanıtın yaşlanmasına bağlı klinik bulgular geç ortaya çıkabilmekte, tanı ve tedavi modalitelerinin uygulanabilirliğini ve zamanında yapılmasını engelleyebilmektedir. Yaşlı bireylerde antikor üretimi gecikebilmekte ve geçirilen viral enfeksiyona bağlı viral yük devam edebilmektedir.

Genellikle yaşlı hasta grubunda beslenme bozukluğu görülmektedir. Bunun nedeni mevcut hastalıklara bağlı yetersiz beslenme olabilir. Bu durum da daha yüksek mortalite, morbidite ve hastalık iyileşmesinde gecikmeler ile ilişkilidir [92].

Son olarak, son 20 yılda görülen diğer HCoV’lerde olduğu gibi, COVID-19 için de ileri yaş, kötü prognostik faktör olarak görülmektedir. Yaşlı bireylerde COVID-19 riskini en aza indirebilmek için sosyal izolasyon, dengeli beslenme ve altta yatan komorbiditelerin optimal tedavisi sağlanmalıdır. Hastalığın tedavisi ve yönetimi, yaşlı popülasyonda genç popülasyon ile aynı şekildedir ancak özellikle YBÜ’lerde ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda venöz tromboemboli, kateter ilişkili enfeksiyonlar, bası ülserleri ve deliryum gibi komplikasyonların oranının yüksek olduğu unutulmamalıdır.

2.2.2.2. Sosyoekonomik yapı ve cinsiyet

Bazı demografik özellikler de şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Çin, İtalya, Danimarka ve ABD’de yapılan araştırmalarda erkek cinsiyette orantısız bir şekilde yüksek sayıda ölüm görülmüştür. ABD ve İngiltere’de Siyahi, İspanyol kökenli ve Güney Asyalı bireylerde muhtemel sağlığı etkileyen sosyal belirleyicilerindeki farklılıklarla alakalı olarak COVID-19 nedeniyle orantısız şekilde yüksek sayıda enfeksiyon ve ölüm oranı olduğu görülmüştür [93,94]. Cezaevleri gibi sosyoekonomik açıdan hassas gruplarda da COVID-19 ile ilişkili ölümler yüksek oranda görülmüştür [95].

Erkek cinsiyette daha yüksek oranda morbidite ve mortalite olması hangi faktörlerle ilişkili olabileceğini aydınlatmak adına araştırmalar yapılmıştır.

Genel olarak; hipertansiyon, diyabet, kronik iskemik kalp hastalığı ve kronik pulmoner hastalık gibi komorbiditelerin varlığı, sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıkların insidansının daha yüksek oluşu ve mesleki maruziyetin daha sık görülmesi gibi etkenlerin, erkek cinsiyette daha fazla görülmekte olduğu belirtilmiştir.

Bu etkenler, erkek cinsiyetin COVID-19 için kötü prognostik faktör olarak gösterilmesinin gerekçeleri olarak bildirilmiştir [96].

Bulaş önlemlerine kadınların daha çok uyması, kadınların lehine olan davranışsal ve sosyal farklılıklar olarak gösterilmektedir [97].

Genetik olarak bakıldığında kadınlarda X kromozomunun daha fazla olması X kromozomunun daha yüksek olarak immün sistem ile ilişkili gen yapılarını içermesi nedeniyle, erkeklerden daha güçlü bağışıklık tepkilerinin varlığıyla sonuçlanmaktadır. Bu durumun, kadınlarda erkeklere göre daha hızlı patojeni klirens uğratmak ve daha etkin aşı yanıtı ile sonuçlanabileceği de savunulmaktadır [98].

ACE-2 reseptörleri de cinsiyet ile farklılık göstermektedir. Erkeklerdeki kötü sonuçların başka bir biyolojik nedeni olabileceği savunulmaktadır. Üreme organlarındaki ACE-2 reseptörlerinin yoğunluğunda cinsiyete bağımlı olarak anlamlı farklılık vardır. Virüsün konak hücreye girişini sağlayan bu reseptörler; testislerde overlerden çok daha yüksek oranda vardır. Yine gonadal hormonlar açısından cinsiyetteki farklılıklar konuyla ilişkilendirilmekte, kadınlarda

estradiolün ACE-2 reseptörlerinin aktivitesini azaltmasıyla birlikte sonuçların kadınlar lehine iyi sonuçlar verdiği düşünülmektedir [99].

2.2.2.3. Sigara

Dünyada önlenabilir mortalite ve morbidite kaynağının başında gelen sigara kullanımı kanser, kardiyovasküler hastalık ve KOAH başta olmak üzere pek çok komorbiditeyi arttırmaktadır. DSÖ verilerine göre her yıl yaklaşık 7 milyon kişi sigara nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Sigara kullanımı, tüm kronik akciğer hastalıklarının %80'inden, kansere ve kalp hastalığına bağlı ölümlerin de %30'undan sorumludur. Hem aktif içiciliğin hem pasif maruziyetin solunum sistemi ve diğer sistemik enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı ve neden olduğu bilinmektedir [100]. Sigara kullanımı, solunum yollarında patofizyolojik değişimlere neden olur. Böylece hem yapısal hem immünolojik değişiklikler nedeniyle enfeksiyona yatkınlığı artırır [101]. Sigara dumanı içerisinde 4700'den fazla kimyasal ajanın kompleks bir karışımı vardır ve içeriğiyle oksidan-antioksidan dengesini bozarak oksidatif bir yük oluşturur böylece akciğerlerde hücresel düzeyde hasarlanmaya, alveoler duvarların tahrip olmasına ve hava yolu genişlemesine neden olmaktadır [102].

Bazı araştırmalar, sigara kullananların hava yolları ve oral mukoza epitelinde ACE-2 gen ekspresyonunun ve reseptörlerinin arttığını, dolayısıyla COVID-19'a yakalanma riskinin arttığını savunmuşlardır [103]. Ancak buna karşın nikotinin ACE-2 reseptörü gen ifadesinde azalmaya sebep olduğuna dair çalışmalar da vardır [104]. Patofizyolojik olarak COVID-19 ve sigara ilişkisini tam olarak aydınlatamamış olsa da sigara içimi sırasında el-ağız teması olması, sigaranın immün-yapısal mekanizmaları değiştirerek viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratması, sigara dumanının aerosol saçılımına neden olması, COVID-19 için risk faktörü olabilecek komorbiditelerin (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve kanser) sigara içenlerde görülme oranının artmış olması, sigara kullanımı ve erkek cinsiyet artmış ilişkisi gibi faktörler, sigara kullanımının SARS-CoV-2 enfeksiyonunun prognozunu kötüleştiren faktörler arasında sayılmasının altında yatan nedenleri olmaktadır.

Simons D ve ark.'ın yapmış olduğu 233 çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analizin sonuçları, sigara içen COVID-19 hastalarında hastane yatış oranlarının,

oksijen ihtiyacı, YBÜ ihtiyacı ve hastalık ciddiyetinin anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermiştir, ancak çalışmada sigara içenlerde SARS-CoV-2 enfeksiyon sıklığının içmeyenlere kıyasla artış göstermediği görülmüştür [105].

2.2.2.4. Komorbid hastalıklar

DSÖ 2018 yılı verilerine göre, genellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere dünyadaki ölümlerin yaklaşık %71'i kronik hastalıklar nedeniyle olmaktadır. Kronik hastalıklara bağlı ölümlerin nedenleri ise, sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, pulmoner hastalıklar ve diyabet olmak üzere ölümlerin %80'inden fazlasının bu 4 hastalık grubuyla ilişkili olduğu görülmektedir [106]. Yarattığı mortalite ve morbidite oranlarıyla kronik hastalıkların kendisi önemli bir sorun iken, COVID-19'un etki ve şiddetini arttıran bir zemin hazırlamış olmalarıyla COVID-19 prognozu üzerinde önem teşkil etmektedirler. Erken dönemde elde edilen veriler, kronik hastalığı olan bireylerde hastalığın daha sık görüldüğüne ve daha ağır seyrettiğine dikkat çekmektedir. Bu bağlamda COVID-19 hastalığı için risk altındaki hastalar CDC verilerine göre Tablo 2.2'de sıralanmıştır [107].

İtalya'da yapılan bir araştırmada COVID-19 nedeniyle ölen 355 hastanın mortalitelerini etkileyen faktörlerin incelendiği çalışmada sadece 3 hastanın (%0,8) hiçbir komorbiditesinin olmadığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada mevcut komorbidite sayılarına göre yapılan incelemeyle %25,1 hastada bir, %25,6 hastada iki, %48,5 hastada ise üç ve daha fazla komorbidite varlığı belirtilmiş ve komorbidite sayısı arttıkça mortalite riskinin de arttığı savunulmuştur [89].

1305 hastaneye yatırılan COVID-19 hastasının incelenmesiyle elde edilen veriler sonucunda, ileri yaş ve artan sayıda komorbidite varlığının hastane içi mortalite için bağımsız bir prediktör olduğunu göstermektedir [108]. Yine obezitenin de (Beden Kitle İndeksi, BKİ >30) COVID-19 enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olabileceği savunulmaktadır [109]. Abdominal obezitenin sonucunda akciğer ventilasyonu azalır ve aynı zamanda immün yanıtı bozabilen enflamatuvar yolakların aktivasyonu üzerinden bu riski arttırdığı düşünülmektedir [110]. Obezite ve SARS-CoV-2 arasındaki bağlantının daha iyi aydınlatılması, immünomodülatör tedavilerin uygun şekilde kullanımına yardımcı olabileceği düşünülmektedir [111].

Tablo 2.2. CDC'ye göre şiddetli COVID-19 için risk faktörü olarak sınıfladığı komorbideteler

CDC'ye göre şiddetli COVID-19 için risk faktörü olarak sınıfladığı komorbideteler
Kanser
Serebrovasküler hastalıklar
Kronik böbrek hastalığı
Kronik akciğer hastalığı
Kronik karaciğer hastalığı
Kistik fibrozis
Diyabetes mellitus (tip1 ve tip2 DM)
Engelliler (serebral palsy, omurilik yaralanması, konjenital bozukluklar vs)
Kalp hastalıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH) vs)
Edinsel immün yetmezlik (HIV)
Ruh sağlığı bozuklukları (depresyon, şizofreni vs)
Nörolojik durumlar (demans vs)
Obezite
Fiziksel inaktivite
Gebelik
Sigara
Orak hücreli anemi veya talasemi
Organ nakli
Madde kullanımı
Tüberküloz
Kortikosteroid veya diğer immünsüpresif kullanımı
Hepatit B-C
Hipertansiyon

Hipertansiyon da ciddi hastalık riski ile ilişkili sayılmaktadır. 6560 hastanın dâhil edildiği COVID-19 hastalarında kötü sonuçları değerlendiren bir meta-analizin sonuçlarına göre hipertansiyon, COVID-19 hastalarında artan mortalite, şiddetli COVID-19, ARDS ve artan YBÜ ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur [112].

656 hastanın dâhil edildiği başka bir meta-analizin sonuçları ise, başvuru anında herhangi bir komorbiditeye sahip hastaların yüzdesini %36,8 (%95 CI, %24,7-48,9) olarak, ilk sırada ise hipertansiyon varlığı yüzdesini %18,6 (%95 CI, %8,1-29,0) olarak bildirmişlerdir [113]. Çin’de yapılan bir araştırmada COVID-19’da sekonder enfeksiyonların görülme sıklığı ve hastalığın şiddeti üzerine etkilerini çok merkezli olarak incelenmiş özellikle YBÜ’de takip edilmekte olan hastalarda sekonder enfeksiyon sıklığında artış görülmüş, sekonder enfeksiyon saptanan hastalarda en sık hipertansiyon olmak üzere komorbidite sıklığının da daha fazla olduğu bildirilmiştir [114].

Salgının erken dönemlerinde İtalya’dan bir meta-analizin sonuçlarına göre diyabetes mellitusun (DM) SARS-CoV-2 ile ilişkisi olduğunu, diyabetin COVID-19 insidansını artırmadığını, ancak sonuçları kötüleştirdiğini savunmuştur [115].

Daha sonra ise klinik ve epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalar, DM hastalarında SARS-CoV-2 riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [116].

İtalya’da yapılan bir retrospektif araştırmada YBÜ’de takip edilmekte olan 1591 COVID-19 hastası incelenmiş DM olanların sayısı 180 (%17) iken [117], ABD’de yayımlanan 393 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada hastaların %25,2’sinde DM’nin eşlik ettiğini göstermiştir [118]. Zhu ve ark.’ın 7.337 COVID-19 vakasında tip 2 DM’nin sonuçlar üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada diyabetik olan grupta tüm nedenlere bağlı 28 günlük ölüm oranlarının diyabetik olmayan gruba göre 2.9 kat fazla olduğu, eşlik eden diğer komorbiditelerin ve mekanik ventilasyon ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, dispne, ateş ve yorgunluk semptomlarının daha sık görüldüğü, lenfosit sayısında azalma, CRP ve LDH yüksekliği ve IL-6 artışının diyabetin varlığıyla birlikte daha sık görüldüğü saptanmıştır [119].

CCDC’nin yayımladığı bir rapora göre ise 44.672 doğrulanmış COVID-19 vakası arasında komorbiditesi olmayanlarda ölüm oranı %0,9 iken, komorbiditesi olan hastalarda bu oranın çok daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Ölüm oranları kardiyovasküler hastalığı olanlar için %10,5, DM’si olanlar için %7,3, kronik akciğer hastalığı olanlar için %6,3, hipertansiyon için %6 ve herhangi bir kanser varlığı için %5,6 olarak bildirmişlerdir [120,121].

COVID-19 hastalarında genellikle solunum semptomları ve komplikasyonları ön plandaymış gibi görünse de COVID-19 tüm organ ve sistemleri etkiler, ciddi kardiyak hasara yol açarak ve altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı durumunda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir [122]. Wang ve ark.'ın yaptıkları bir meta-analizde, kardiyovasküler hastalık geçmişi bulunan COVID-19 hastalarında 3-4 kat daha fazla kötü sonlanım olduğu bildirilmiştir [123]. COVID-19, kardiyovasküler komplikasyon olarak akut miyokardiyal hasar üzerinden akut koroner sendrom, miyokardit, kardiyomiyopati, aritmiler, kardiyojenik şok ve kardiyak arrest gibi durumlara neden olarak mortalite ve morbidite oranlarına katkıda bulunmaktadır [124]. COVID-19 hastalarında kardiyovasküler hasarın etkisini araştıran başka bir çalışmada, özgeçmişinde kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre troponin yüksekliğinin daha sık görüldüğü (%13,2–54,5) ve yüksek troponin seviyesi görülenlerde Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), malign aritmi ve akut böbrek hasarı gibi komplikasyonların daha sık ortaya çıktığı görülmüştür [125].

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarında COVID-19 sıklığında artış görülmemiş ancak COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan KOAH hastalarının YBÜ'ye yatış ve diğer hasta gruplarına göre daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğu görülmüştür [118].

1592 hastanın dâhil edildiği bir meta-analize göre KOAH'ın varlığı, COVID-19'un kritik seyri açısından 5 kattan daha fazla artmış risk ile ilişkilidir [126]. COVID-19'un klinik semptomları ve KOAH'ın akut alevlenmesini birbirinden ayırt etmenin zorluğu, potansiyel olarak gecikmiş veya uygun olmayan tıbbi müdahaleye neden olabileceği ve bu yüzden dolayı prognozun kötüleşebileceği, yine KOAH hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansının ve sigara öyküsünün daha yüksek oluşunun da kötü sonuçlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [127].

Onkolojik hastalıklar da COVID-19 için kötü prognoz nedenlerindendir. COVID-19 mortalitesi ve malignensi ilişkisi üzerine ABD'de yayımlanan çalışma, hastalığa yakalanan 218 kanser hastası ile yapılmış ve sonuçlar artmış ölüm oranları lehine bulunmuştur. Toplam ölüm oranı çalışma grubunda %28 olarak bildirilirken, altta yatan akciğer malignitesi olanlarda bu oran %55, hematolojik malignitesi olanlarda %37 ve solid organ malignitelerinde %25 olarak saptanmıştır [128].

Böbrek nakli geçmişi olan kişilerde immünsupresyon durumuna bağlı olarak COVID-19 pnömonisinin klinik belirtileri, tedavisi ve prognozunun genel popülasyondan farklı olabileceği üzerinde durulmuş, bu hasta grubunda SARS-CoV-2 şüphesi varlığında erken tarama ve erken tanının önemi vurgulanmıştır [129].

Sonuç olarak, ek kronik hastalık varlığı SARS-CoV-2 ile enfekte olma riskini arttırabileceği gibi, COVID-19 hastalarında hastalığın seyrini etkileyerek yoğun bakım ihtiyacının artmasına neden olmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Bundan dolayı kronik hastalıkların yakın takibi ve kontrol altına alınması COVID-19 hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebileceği gibi, sağlık sektöründeki kısıtlı kaynakların doğru kullanılmasını da mümkün hale getirecektir.

2.2.3. Tanı

Yeni başlayan solunum semptomları ve dispnesi olan herkeste pandemi döneminde COVID-19 düşünülmesi gerekmektedir. COVID-19'u diğer viral solunum etkenlerinden güçlü şekilde ayırt edebilecek spesifik klinik özellikleri yoktur. Birkaç yapılan çalışma tat koku kaybının SARS-CoV-2 ile güçlü birlikteliği olduğunu savunmuştur [130]. İlk semptomların başlamasından birkaç gün sonra gelişen nefes darlığı da COVID-19'u düşündürdüğünü savunanlar olmuştur [131].

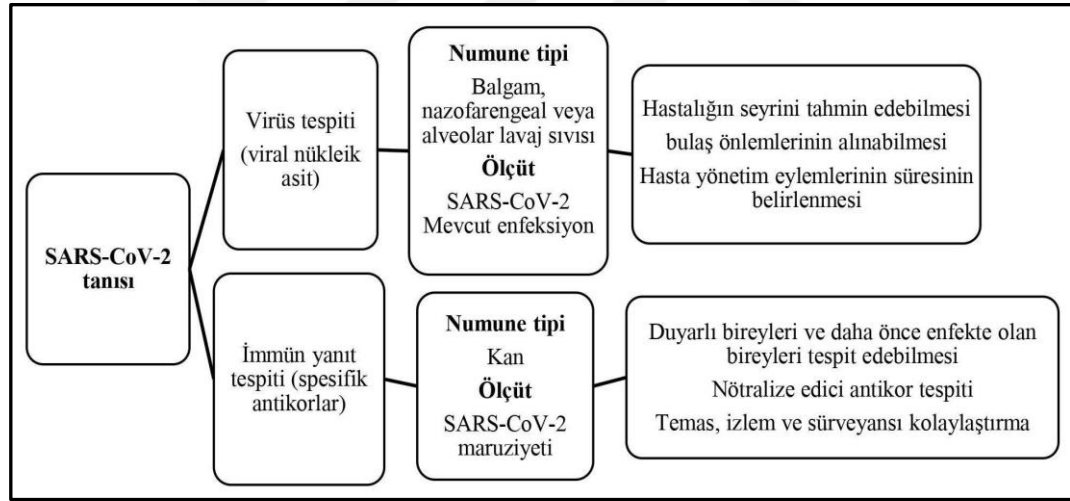
Acil servise başvuran hastalar için T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Olası COVID-19 Vaka Sorgulama Kılavuzu'na göre yapılan triyaj sonrasında hasta olası vaka olarak değerlendirilmiş ise COVID-19 için ayrılmış alana alınmalı, bu aşamadan sonra ise klinik ve epidemiyolojik faktörlere göre tanısal testleri uygulama kararı ve enfeksiyon olasılığının değerlendirilmesi gerekmektedir [1].

COVID-19'un klinik yönetimi ve salgın kontrolünün sağlanabilmesi için COVID-19 hastaları için yayımlanan rehberlere göre olası vaka tanımını karşılayan hastalardan uygun örneklerin hızlı şekilde toplanması ve test edilmesi gerekmektedir. COVID-19 için kabul edilen altın standart tanı yöntemi, bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) olan gerçek zamanlı RT-PCR ile viral RNA'nın saptanması işlemidir [132,133]. RT-PCR, her ne kadar en yaygın tanısal yöntem olarak kullanılıyor olsa da hastalığın tanısında kullanılan testler diğer tüm viral

hastalıklarda olduğu gibi; virüsün kendisinin, genetik materyalinin ya da antijenik materyalinin ve virüse karşı oluşmuş antikorların gösterilmesi esasına dayanır. Virüs kültürü, virüsün kendisinin gösterilmesi için yapılabilse de laboratuvar ortamında yayılım riski ve yapılması için özel donanım gerektirmesi nedeni rutin olarak uygulanmamaktadır [134].

Klinik tanı amacıyla laboratuvarlarda SARS-CoV-2'ye ait genetik materyalin saptandığı moleküler testler ile antijenlerinin veya virüse karşı oluşturulmuş antikorların saptandığı serolojik testler kullanılmaktadır. Hangi testin kullanılacağına dair karar verilirken; testin yapılma amacı, tanısal değeri, zamanlama, sağlayacağı yarar, bireysel ve bölgesel faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

SARS-CoV-2 tanı yöntemleri ve kullanım potansiyellerini gösteren şekil aşağıda verilmiştir (bkz: Şekil 2.3) [135].



Şekil 2.3. SARS-CoV-2 tanı yöntemleri ve kullanım potansiyelleri

2.2.3.1. Moleküler testler

COVID-19 tanısı için kullanılan mevcut moleküler testler, PCR yöntemi ya da sekanslama ile virüsü tespit eden genomik tekniklerdir [136]. Moleküler testler üreticiye göre değişen farklı yapısal proteinlere karşı geliştirilmiştir. Örneğin; N, E ve S yapısal proteinlerinin RNA gen sekanslarını, RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini ve *ORF1* genlerini hedefleyen farklı protokoller yayımlanmıştır [137]. Ülkemizde testler T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı tarafından yetkilendirilmiş merkezlerde, RdRp gen fragmanını hedefleyen RT-PCR kiti ile yapılmaktadır.

Moleküler testin yapılacağı numunenin hangi vücut bölgesinden ne şekilde alınacağı, semptomların başlangıç zamanına bakılmaksızın, test yapılmaya karar verildiği an itibariyle olabilecek en kısa sürede ve en hızlı şekilde örneklendirmenin yapılması ve transferi sağlanmalıdır. Numune alındıktan sonra sürüntü çubukları hızla steril viral nükleik asit koruyucu sıvı ve/veya viral taşıma ortamına konulmalı ve laboratuvara gönderilene kadar ortalama +4°C’de tutulmalıdır. İlgili laboratuvara hızlı transportu söz konusu ise numuneler en fazla 72 saate kadar 2 ila 8°C’de korunarak gönderilebilir ancak daha uzun gecikmenin olacağı tahmin ediliyorsa -20°C’de veya ideal olarak -70°C’de dondurulup kuru buz üzerinde muhafaza edilmelidir [138].

Yanlış negatif RT-PCR test sonuçları azımsanmayacak düzeydedir. Bunun nedenleri arasında; numune alınmasının eğitim ve tecrübe gerekliliği, konak ile ilgili faktörler, materyalin uygun koşullarda laboratuvara transportu sırasında yaşanan sorunlar, düşük viral yük, farklı üreticiler arasındaki teknolojik varyasyonlar gibi nedenler sayılabilir [139]. Yüksek spesifitesi olmasına rağmen moleküler testlerin sensitivitesinin %45-70 arasında değiştiği bildirilmiştir [140].

SARS-CoV-2 tanısı için yapılacak olan RT-PCR testi için örnek hem üst hem alt solunum yolundan alınabilir. SARS-CoV-2 şüphesi yüksek olan bir hastadan alınan örnek negatif geldiğinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun varlığı dışlanamayacağından klinik şüphenin devam etmesi halinde 24 veya 48 saat sonra yeni numune ile tekrarı önerilmektedir. Sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, sensitivitesinin daha yüksek olması nedeni ile alt solunum yolu

örneklerini içeren ek örnekler alınması ve çalışılması düşünülebilir [141]. Kabul edilen örnek alım bölgeleri aşağıdaki gibidir [141,142].

2.2.3.1.1. Üst solunum yolu örnekleri

Üst solunum yolundan örnek alınması sırasında yalnızca plastik veya tel saftlı sentetik elyaf eküvyonlar kullanılmalıdır. Üst solunum yolu örnekleri 3 şekilde alınabilir. Nazofaringeal (NF) örnek alımı, orofaringeal (OF) örnek alımı ve kombine şekilde örnek alımı.

- **Nazofaringeal Örnek Alımı:** Örnekler sağlık çalışanları tarafından alınmalıdır [1]. Hastaya öncelikle anamnezde burun deviasyonu veya polip varlığı, epistaksis öyküsü ve sıklığı sorulduktan sonra, başına geriye doğru 70°'lik pozisyon verilerek eküvyon burun deliğinden arka farenks duvarına değinceye kadar itilmelidir. İşlem sırasında dirençle karşılaşılması halinde çubuğun yönü değiştirilerek engel aşmaya çalışılmalıdır. İşlem, birkaç saniye burun pasajında bekletildikten sonra eküvyonu saat yönünde döndürmek suretiyle yavaşça dışarı çekerek sonlandırılmalıdır. Aynı eküvyon her iki burun deliği için de kullanılmalıdır [143].
- **Orofaringeal Örnek Alımı:** Eküvyonun ucu her iki tonsil ve arka farenks bölgesine sürülerek alınır. Diğer orofarenks ve ağız içi yapılarına temastan kaçınılmalıdır [1].
- **Kombine Örnek Alımı:** Hem NF hem OF yoldan örnek alınır. İdeal örnek alım yöntemi olarak gösterilmektedir.

2.2.3.1.2. Alt solunum yolu örnekleri

DSÖ'nün de önerilerine göre, yüksek aerosolizasyon riskinden dolayı kesinlikle enfeksiyon önleme ve kontrol prosedürlerine uyularak yapılan örnek toplanması yöntemidir [141].

- **Balgam:** Hasta spontan balgam çıkaramıyorsa, indüklenmiş balgam örneği toplanması önerilmemektedir [1].
- **Trakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj (BAL):** Entübe edilen kişilerde alternatif solunum yolu örneği toplanması yöntemleri olarak

trakeal aspirat ve bronkoskopik olmayan alveoler lavaj kullanılabilir [141].

Herhangi bir vücut bölgesinden, hangi zamanda alındığından bağımsız olarak, materyalleri toplama ve transportları sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önleme ve kontrol komitelerinin önerdiği koruyucu önlemlerin maksimum düzeyde uygulanması gerekmektedir. DSÖ, çeşitli rehberler yayımlamış ve bu rehberlerin ışığında uygulanacak koruyucu önlemlerin pandemiyle mücadele konusundaki önemine vurgu yapmıştır [144].

2.2.3.2. Serolojik testler

Serolojik testler, COVID-19'un tespitinde moleküler testlerin gerisinde kalmış olsa da doğru şekilde ve zamanında uygulandığında, salgını kontrol altına almada pandemi yönetiminde önemli bir parçadır.

Pandeminin ilerleyen zamanlarında vaka sayılarının hızla artması ve salgın kontrolünün zorlaşmasıyla birlikte, moleküler testlerin iyi donanımlı laboratuvarlar ve daha çok personel gerektirdiği anlaşılmıştır. Bunun sonucunda, enfekte ve asemptomatik taşıyıcı bireyleri olabildiğince erken tespit edebilmek ve toplumdan izole edebilmek adına güvenilir hızlı tanı testlerine ihtiyacı artmış, birçok firma laboratuvar dışında da kullanılabilecek hızlı antijen testleri üretebilmek adına çalışmalara başlamıştır. DSÖ, yanlış pozitif veya yanlış negatif yüzdelerinden dolayı bu testlerin salgın yönetiminde klinik karar verme aşamalarını etkilememesi gerektiğine vurgu yapmıştır [145].

Günümüzde kullanılan ve geliştirilmekte olan iki tip hızlı serolojik test yöntemi vardır. Bunlardan birincisi, solunum yolundan alınan numunelerde SARS-CoV-2'nin proteinlerinin (antijenlerinin) tespitine, ikincisi ise daha geç dönemde enfekte kişide oluşan yanıt olarak üretilen antikorlarının kan veya serumdan tespitine dayanmaktadır. Hedef antijen, alınan solunum numunesinde yeterli miktarda mevcutsa, plastik bir kılıf içine yerleştirilmiş bir kâğıt şeride sabitlenmiş spesifik antikorlara bağlanacak ve tipik olarak 30 dakika içinde görsel olarak tespit edilebilir bir sinyal üretecektir. Hedef antijenler, yalnızca virüs aktif olarak replike oluyor ise tespit edilebileceğinden hızlı antijen testleri genelde enfeksiyonun erken dönemlerinde kullanılır.

Diğer bir yöntem ise SARS-CoV-2 antikor tespiti için, rekombinant nükleokapsid proteini ve S proteinini hedef alan ELISA yöntemi kullanılmaktadır [12]. S proteini, nötralize edici antikorları ortaya çıkaran ana antijen ve virüsün konak hücreye girişinden sorumlu tek yapısal protein olması nedeniyle en iyi hedef bölge olarak gözükmektedir [12].

Serolojik testlerin duyarlılığı alındığı zamana göre değişir. Semptomların başlangıcından test yapılana kadarki süreye bağlıdır. Hastalığı geçirenlerde ilk antikor yanıtı 6 -7 günden sonra başlar bununla birlikte hastaların çoğunda antikor pozitifliği semptomların başlamasından 10 gün sonra gelişmekte olduğundan, hastalığın erken döneminde tanı amaçlı kullanımları önerilmemektedir [146]. Çalışmalardan elde edilen yüzdeler, antikor testlerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tespit etme kabiliyetinin ilk hafta için sadece %30,1 (%95 CI %21,4–40.7) ile ne kadar düşük olduğunu göstermiştir [147].

Yapılan bir çalışmada İmmünoglobulin M (IgM) ve İmmünoglobulin G'nin (IgG) kombine edildiği testler, ayrı ayrı IgM veya IgG tespiti yapan testlere kıyasla daha yararlı ve duyarlı saptanmıştır.

Serolojik testler genelde dezavantajlarıyla anılsa da birçok amaca hizmet etmektedir:

- RT-PCR testlerinin tekrarlarında dahi negatif olduğu olası - şüpheli COVID-19 vakalarında serolojik testler tanıyı destekleyici olabilir [146].
- Hastalık atak hızı ve salgının şiddetinin anlaşılmasına yardımcı olabilir [148].
- Aşı tedavisinin faydasının değerlendirilmesinde kullanılabilir ve plazma tedavisi adayı bireyleri belirlemede kritik olabilir [148].

2.2.4. Laboratuvar Özellikleri

Pandemi döneminde DSÖ verileri doğrultusunda ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından kılavuzlar yayımlanmıştır. Bu kılavuzda şüpheli ve tanılı hastalardan istenecek tetkikler belirtildi. Bunlar; tam kan sayımı, kreatinin, üre, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), direk bilirubin, total bilirubin, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), elektrolitler, kan gazları, ferritin, d-dimer, troponin, c reaktif protein (CRP) olarak belirlenmiştir. Ve

yine bu kılavuzlarda lenfosit sayısının $<800/\mu\text{l}$ olması, CRP'nin üst sınırının 10 katından daha yüksek bulunması, ferritin $>500\text{ ng/ml}$ olması veya d-dimer $>1000\text{ ng/ml}$ olarak saptanması laboratuvar parametrelerinde kötü prognostik ölçütler olarak belirtilmektedir [149]. Bunlar dışında kötü prognozla ilişkilendirilen başka laboratuvar bulguları da tanımlanmıştır. Bunlar trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek LDH, yüksek protrombin zamanı, yüksek troponin, yüksek kreatinfosfokinaz, akut böbrek hasarı, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn CRP, interlökin-6 (IL-6) olarak belirtilmiştir [6,150].

COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalar sonrası tam kan parametrelerinden lökosit ile ilişkili olarak, hem lökopeni hem de lökositoz görülebildiğini ancak başvuru sırasında normal lökosit değerlerinin ve lökopeni daha sık olduğunu bildirmişlerdir [113]. Yapılan bir çalışmada, hastalık şiddeti ve bulguların karşılaştırılmış kritik hasta grubunda lökopeni %61,1 iken, hafif seyirli hasta grubunda olgularında %28,1 olarak bildirilmiştir. Hem lökopeni hem lenfositopeni şiddetli hastalık ile ilişkili bulunmuştur [51]. 1012 COVID-19 hastasının dâhil edildiği bir çalışmada bu hastalar kritik olmayan hasta grubuna dâhil edilmiş ve hastaların %75,3'ünde başvuru anında normal lökosit sayımı söz konusu iken, %23,7'sinde lökopeni tespit edilmiştir [151].

Wang Z ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, $\text{SpO}_2 < \%90$ olan hastalarda lenfositopeni sıklığının $\text{SpO}_2 > \%90$ olanlara göre daha sık olduğu göstermişlerdir. (%79'a %32, $p=0,002$). Yine aynı çalışmada enflamasyonun belirteçleri olan CRP, LDH ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) da hastaneye yatırılan ve $\text{SpO}_2 < \%90$ olan grupta daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %67, %41 ve %52) [152]. Çin'de yapılan bir araştırmada, lenfositopeni veya lökopeni varlığının önemli olduğu belirtilmiş, şüpheli temas ve Wuhan seyahat öyküsü ile birlikte ateş ve çeşitli solunum yolu semptomları olan bir hastada özellikle lenfositopeni ve lökopeni de var ise mutlaka COVID-19'dan şüphelenilmesi gerektiği belirtilmiştir [153]. Lenfositopeni nedeni için yapılan çalışmalarda, altta yatan patolojik mekanizma olarak COVID-19 hastalarında anti-enflamatuvar sitokinlerin aşırı miktarda salınımının lenfosit apoptozunu indüklediği ve lenfositopeniye neden olduğu belirtilmiştir [154]. Tam kan sayımında kötü prognozla ilişkili olabilecek üç bulgu: lökositoz, trombositopeni ve lenfositopeni olmakla birlikte lenfositopeni, ko-

enfeksiyondan bağımsız olarak COVID-19 hastalarının genelinde ortaya çıkmaktadır [94]. Bunun sonucunda lenfositopeni, COVID-19 hastalarında hastaneye yatışa karar vermede ve hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde etkili ve güvenilir bir göstergesidir [155].

COVID-19 hastalarında akciğerlere yüksek oranda nötrofilin göçü olduğu savunulmuş ve bu hastalarda dolaşan nötrofil sayısının yüksekliği ve lenfositopeninin belirgin olması, “nötrofil-lenfosit oranını (neutrophil-lymphocyte ratio-NLR) önemli bir parametre durumuna getirmiştir. 50 yaş üzeri ve NLR oranı 3.13 üzerinde olan hastalarda şiddetli hastalık gelişebileceğini belirtmişlerdir [156].

349 hastanın değerlendirildiği Çin’de yapılmış bir çalışmada, NLR’nin prognoz ile olan ilişkisi incelenmiş, başlangıç NLR ve pik NLR değerleri sırasıyla 7.13 ve 14.31 olmak üzere kötü prognoz ile ilişkili olduğu savunulmuştur [157,158].

YBÜ’ye yatırılan kritik hastalarda görülen en yaygın laboratuvar anormalliklerinden biri de trombositopenidir. Trombosit sayısı $<150.000/\mu\text{l}$ olduğunda trombositopeni olarak adlandırılır, insidansı YBÜ hastalarında %15 -60 arasında değişmektedir [159,160]. Genellikle sepsiste olan, yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) görülen yada masif kan transfüzyonu ve kemoterapi alan hastalarda görülmektedir [161]. Trombositopeninin daha uzun YBÜ kalış süreleri, daha yüksek kanama komplikasyonu, daha fazla transfüzyon gereksinimi ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [159]. Bu bağlamda COVID-19’da hastalık ciddiyeti ve trombositopeni ilişkisi araştırılmış (78). 1779 COVID-19 hastasının incelendiği 9 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizin raporları, şiddetli hastalık ve trombositopeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuştur. Yine aynı çalışmada alt grup analizinin yapılmış, hayatta kalan ve ölen hasta grupları karşılaştırılarak, ölen grupta trombositopeninin ön planda olduğu gösterilmiş, trombositopeni 5 kattan fazla artmış kötü prognoz riski ile ilişkilendirilmiştir (OR= 5.1; %95 CI, 1.8 - 14.6) [162].

YBÜ’ye yatırılan hastalarda, diğer hasta gruplarında olduğundan daha farklı laboratuvar anomalileri de tespit edilmiştir. Başvuru anında protrombin zamanı (PTZ) ve d-dimer düzeyi YBÜ hastalarında daha yüksek iken (medyan PTZ 12,2 sn [IQR 11,2-13,4]; medyan D-dimer düzeyi 2,4 mg/l [0,6-14,4]) diğer hasta

gruplarında daha düşüktür (medyan PTZ 10,7 sn [9,8–12,1], $p = 0,012$; medyan D-dimer düzeyi 0,5 mg/l [0,3–0,8], $p = 0,0042$) [32]

COVID-19'un protrombotik değişikliklere neden olarak ARDS ile sonuçlanan hastalarda kötü prognoz ve ölüm sıklığını arttırdığı ortaya konulmuş, hiperkoagülabiliyeti ve dolayısıyla mortaliteyi erken öngördürtecek parametrelerin arayışına gidilmiştir. Bundan dolayı d-dimer, hem kötü prognostik belirteç olarak, hem de antikoagülan tedaviye karar vermede yardımcı olacak bir testtir [163]. 343 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada d-dimer değerleri üzerinden hastane mortalitelerinin karşılaştırılmış, cut-off değeri 2,0 µg/ml olarak alındığında %92,3 sensitivite ve %83,3 spesifite ile hastane içi mortaliteyi belirleme açısından en uygun sonuçlar elde edilmiştir. D-dimer değeri ≥ 2.0 µg/ml olan hastaların, başvuru anındaki değeri < 2.0 µg/ml olan hastalara göre mortalite yüzdesi sırasıyla %12 ve %1 bulunarak rutin testler arasında d-dimerin, COVID-19 hastalarının yönetimini iyileştirmek için en iyi erken prognostik belirteç olabileceğine vurgu yapılmıştır [164].

Ruan Q.ve ark. yaptığı primer sonlanım noktasının ölüm olduğu 150 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, mortalitenin belirteci olarak ilişkilendirilen laboratuvar sonuçları olarak lökositler, lenfositler, trombositler, albümin, total bilirubin, BUN, kreatinin, miyogloblin, kardiyak troponin, CRP ve interlökin-6 (IL-6) değerlendirilmiş, taburcu edilen ve ölen hastalar arasında bu değerler anlamlı olarak farklı bulunmuştur [165].

Kardiyak belirteçlerdeki yükselme, COVID-19'lu hastalarda kötü prognozu öngördüren bir uyarı işareti olarak düşünülmelidir [166].

15 Mart - 11 Haziran 2020 tarihleri arasında 5 hastanede yapılan bir çalışmada 328 entübe COVID-19 hastasının sonuçları karşılaştırılmış, %51 ile hastaların yarısından fazlasında troponin seviyelerini yüksek bulmuş, troponin seviyesi yükseldikçe miyokardiyal hasar ve mortalitenin anlamlı derecede artış gösterdiğini tespit etmişlerdir [167].

CRP, karaciğerde sentezlenen spesifik olmayan bir akut faz proteini olup enflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının hassas bir belirtecidir. CRP, akut enflamatuvar yanıt sırasında hızla ve önemli ölçüde artar. CRP'nin yükselmesi, bakteriyel veya viral enfeksiyonlarda ortaya çıkarabilir [168]. Ian H.ve ark. yaptığı

13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizin sonuçları, CRP yüksekliğinin YBÜ ihtiyacını ve hastalığın şiddetini arttırdığını fakat mortalite üzerine etki etmediğini göstermiş, çalışmada hastalık şiddeti için cut-off değerin %51 sensitivite ve %88 spesifite ile 10 mg/l ve üzeri olduğu bildirilmiştir [169]. Wuhan'da 150 COVID-19 hastasının incelendiği başka bir çalışmada ise mortalite belirteçleri incelemiş, hayatta kalanların ortalama CRP değerlerinin yaklaşık 40 mg/l olduğunu, hayatını kaybedenlerin ise 125 mg/l medyan değerleri ile mortalite açısından güçlü bir korelasyona işaret ettiğini savunmuşlardır [165].

IL-6, hücre sinyal iletiminde görev alan ve immün sistem hücrelerini düzenleyen bir sitokin olup proenflamatuvar etkiye sahiptir ve enflamasyon, maligniteler ve hematolojik hastalıklarda önemli bir rol oynar [170]. IL-6, sitokin fırtınası için ilk tetikleyici olduğundan COVID-19 hastalarında araştırılması yapılmıştır. Bunun üzerine Çin'de yapılan bir çalışma, periferik kanda IL-6 seviyelerinin, COVID-19'un progresyonunu tahmin etmede bağımsız bir faktör olarak kullanılabileceğine dikkat çekmiştir [171].

Prokalsitonin, tiroidin C hücrelerinden salgılanan proenflamatuvar bir polipeptittir ve kalsitonin prekürsörü olarak üretilir. Prokalsitoninin enfeksiyöz durumlardaki avantajı, normal zamanda kanda düşük - normal oranlarda bulunması, hızlı yükselmesi ve yarılanma ömrünün uzun olmasıdır. Genellikle viral ve bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde aynı zamanda prognoz tayini ve antibiyoterapinin başarısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [172]. COVID-19'da 0.5 ng/ml ve üzeri değerlerin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş bir çalışmada, hayatını kaybeden hasta grubunda (%25) prokalsitonin ≥ 0.5 ng/ml iken, yaşayan grupta bu oran sadece %1'dir ($p < 0,0001$) [6].

Yine bir akut faz reaktanı olarak bilinen ferritin, COVID-19 hastalarında yüksek bulunmuş ve mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Yüksek ferritin düzeyinin kötü prognostik belirteç olabileceği; hatta yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve ölen hasta gruplarında daha da yüksek seyrettiği ortaya konmuştur [169].

Ji P.ve ark. yaptığı 8719 hastayı içeren 56 çalışmayla ilgili bir meta-analiz sonucunda, WBC, CRP, PCT, ESR, IL-6 ve IL-10 olmak üzere daha yüksek enflamatuvar belirteç seviyelerinin COVID-19'un ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve

bu nedenle hastalığın önemli prognostik faktörleri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [173].

Yine 5196 hastayı içeren 37 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde 18 farklı laboratuvar parametresi incelenmiş, %60,6 hastada düşük albümin düzeyleri, %57,4 hastada ise artmış LDH sonuçları bulunmuştur [174].

COVID-19 hastalarının %2-11'inin karaciğer hastalığına sahip olduğu; %14-53'ünde hastalığın ileri dönemlerinde anormal seviyelerde ALT ve AST düzeyleri bildirilmiştir. Şiddetli COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma hafif hastalığı olanlara göre daha sık görülmektedir [175]. COVID-19 hastalarının %2-10 gibi oranda gastrointestinal semptomlarının olması ve bazı hastaların dışkılarından alınan numunelerde viral RNA'nın tespit edilmesi nedeniyle, karaciğer hücrelerinin SARS-CoV-2 ile enfekte olabildiğine işaret etmektedir [176].

2.2.5. Görüntüleme

Hastalık genelde pnömoni olarak karşımıza çıktığından dolayı radyolojik görüntülemenin tanı sürecinde, yönetiminde ve takibinde temel bir rolü vardır [177].

2.2.5.1. Akciğer radyografisi

Akciğerin standart radyografik görüntülemesi (X-ışını), erken akciğer değişikliklerini belirlemede ve hastalığın ilk aşamalarında düşük bir duyarlılığa sahiptir. COVID-19 hastalarının akciğer grafilerinde tipik olarak iki taraflı, periferik yerleşimli birleşmeye meyilli olan opasiteler görülmektedir ancak hastalığın erken döneminde dikkat çeken herhangi bir radyografi bulgusu olmayabilir [177].

2.2.5.2. Akciğer tomografisi

COVID-19 tanısında altın standart yöntem RT-PCR olmasına rağmen; görüntüleme yöntemlerinin ulaşılabilir olması, erken dönemde RT-PCR sonuçlarının yalancı negatifliği nedeniyle veya bazı merkezlerde sonuçların geç çıkması nedeniyle oluşan tanısal gecikmeleri, erken tanı olanağı sağlamasıyla

engellemesi gibi avantajları nedenli COVID-19 şüphesi ile başvuran hastalarda klinisyenleri kontrastsız toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesi yapmayı sıkça kullanmaya itmiştir [140]. Ancak burada dikkat edilmesi gereken, radyolojik yöntemlerin COVID-19 tanısında tarama testi olarak kullanılmaması; tanı koyma ve hastalığın takibine yardımcı bir yöntem olarak kullanılması gerektiğidir. Amerikan Radyoloji Akademisi tarama için veya COVID-19 teşhisinde birinci basamak test olarak BT'yi önermemektedir. Toraks BT, özellikle hastalığı teşhis etmek ve değerlendirmek için, pratik ve hızlı ve güvenilir bir yöntem olarak bilinse de radyasyon, maliyet ve hastalık bulaş riskini arttırması gibi dezavantajları düşünüldüğünde ilk görüntüleme olarak akciğer grafisinin yapılması önerilmektedir [178].

Toraks BT incelemesi yüksek çözünürlüklü görüntü verebilmesi, yapıların üst üste binmeden doğru ve farklı açılardan ve hatta 3 boyutlu olarak incelenmesine olanak sağlaması ile tanısıl aşamada önemli bir rol oynar [179]. Başvuru anında RT-PCR sonucu negatif olmasına rağmen BT bulguları pozitif olabildiği gibi, BT görüntülemesinde COVID-19 varlığına işaret eden bulguların saptanamadığı erken evre vakalar da görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda hastalığın erken evresinde hastaların yaklaşık olarak %50'sinde pozitif BT bulgusu olmayabileceği rapor edilmiştir [180]. Tekrarlanan sürüntü örnekleri ve BT taramasının bir kombinasyonu, COVID-19 enfeksiyonu konusunda yüksek klinik şüphe uyandıran ancak RT-PCR testi negatif olan kişiler için yararlı olabilir. Buna göre, ilk RT-PCR testi negatif gelen ancak BT bulguları olan olgular yüksek şüpheli olarak düşünülmeli, uygun sürelerde tekrarlayan RT-PCR alınarak, pandemi yönetim ve tedavi algoritmaları erken dönemde başlatılarak yönetilmelidir [181].

RT-PCR ile toraks BT sensitivitesinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, 51 hastanın 50'sinde BT'de COVID-19 pnömonisi gösteren bulgular tespit edilmiş, BT sensitivitesi RT-PCR ile karşılaştırıldığında %98'e karşılık %71 oranıyla daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) [182]. Akciğer BT bulgularının varlığı ve eşlik eden semptomların karşılaştırıldığı bir çalışmada, BT bulguları olmayan hasta grubunda genel olarak GİS semptomlarının görüldüğü belirtilmiştir [183].

COVID-19'un şiddeti ve prognozunu toraks BT bulgularının şiddeti ile ilişkisini anlamak amacıyla birçok skorlama sisteminin değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. 130 semptomatik COVID-19 hastasının dâhil edildiği bir çalışmada BT ciddiyet skorlaması kullanılarak hastalar gruplandırılmış, BT skorları ile klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Lober BT ciddiyet skorunun artmasıyla mortalitenin, CRP ve d-dimer düzeylerinin doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur [184]. En sık görülen BT bulguları SARS-CoV ve MERS-CoV'da görülen bulgularla benzer şekilde salgının erken dönemlerinde bilateral (%76), periferik (%33), buzlu cam opasiteleri (BCO) (%86) olarak bildirilmiştir [185].

2.2.5.3. Akciğer ultrasonografisi

B çizgilerinin, plevral düzensizliklerin, nodüllerin veya konsolidasyonların değerlendirilmesi ve miktarının belirlenmesi yoluyla interstisyel akciğer sendromunu teşhis etmek için kullanılan, gelişmekte olan non-invaziv yatak başı bir görüntüleme tekniğidir. COVID-19 pnömonisi olan hastalarda akciğer ultrasonografisi (AUS), umut vadeden bir tanısal araç olarak gösterilmekte, toraks BT bulgularıyla oldukça korele sonuçlar elde edilebilmektedir. AUS, COVID-19 pnömonisinin erken teşhisinde, tedavi kararlarında ve takibinde, özellikle YBÜ de, hamile kadınlarda, çocuklarda yardımcı bir görüntüleme tekniği olarak kullanılabilir [186].

2.2.6. Komplikasyonlar

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'nin birçok organ sistemini etkilediği bunu da ACE-2 reseptörleri üzerinden etkili olabileceğini daha önce belirtmiştik. Solunum yolları dışında karaciğer, böbrekler, kalp, beyin gibi organlara da tropizm gösterdiği ve bu durum hastalığın gidişatını etkiliyor olabileceği düşünülmektedir. Bu durumlara ek olarak, hastalığın ilk tanımlandığı zamanlardan itibaren, COVID-19'la ilişkili bir çeşit akut enflamatuvar sendrom (sitokin fırtınası) tanımlanmış ve etkilenen hastalarda kötü prognostik özellikleri gözlemlenmiştir. COVID-19'lu hastaların çoğu hafif veya orta şiddette hastalığı geçirirken (%40), %15 gibi bir oranda oksijen desteği gerektiren ciddi hastalık gelişmekte ve %5 kadar olguda solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı, miyokardiyal hasar, akut solunum sıkıntısı

sendromu (ARDS), sepsis/septik şok, tromboembolizm ve çoklu organ yetersizliği (multiorgan disease sendrom - MODS) gibi komplikasyonları olan kritik hastalık tablosunda karşımıza çıkmaktadır [120]. Bu bölümde komplikasyonlara değinmeyi amaçladık.

2.2.6.1. Sitokin fırtınası

“Sitokin fırtınası” terimi, ilk olarak 1993 yılında Graft-versus-Host hastalığını (GVHD) tanımlamak için ortaya çıkmıştır [187]. O zamanlardan bu yana, ani sitokin salınım sendromlarını geniş klinik durumlar altında incelemek mümkündür. Örneğin; otoimmün ilişkili, sepsis ilişkili, kanserler ile ilişkili, hemofagositik lenfositosis ile ilişkili, enfeksiyöz ve viral hastalıklarla ilişkili gibi. Hasta bireyde oluşan hiperenflamasyon, immün sistem yanıtının doğal süreci iken, proenflamatuvar ve antienflamatuvar dengelerin aşırı immün yanıt lehinde ilerlediği durumlarda sitokin fırtınasından bahsedilir ve çoğu zaman yarattığı hücresel ve sistemik harabiyetler nedeniyle patolojiktir. Sitokin fırtınası, sitokin fazlalığının neden olduğu, çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açan kontrolsüz sistemik hiper-enflamasyon durumudur. Tam olarak hangi mekanizmaların sitokin salınım sendromunu tetikleyerek sitokin fırtınasını başlattığı bilinmese de, COVID-19 ‘da ARDS ve çoklu organ yetersizliğine sebep olup ölümcül seyrin sorumlusu olarak görülmektedir [188].

Sitokin fırtınasının riskini ve varlığını ön gördüren laboratuvar bulguları arasında; nonspesifik olanlar CRP, prokalsitonin ve IL-6 artışı olarak, trombositopeni, d-dimer yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, LDH, AST ve ALT yüksekliği olası ön gördürücüler olarak, hiperferritinemi ise yüksek ilişkili olarak tanımlanmıştır [187]. Tedavi için ise, antisitokin ajanlar, kök hücre tedavisi, konvelesan plazma terapisi, klorokinler, kortikosteroidler, IL-6 inhibitörü olan tocilizumab, anakinra, baricitinib gibi seçenekler gündeme gelmiştir [189].

2.2.6.2. Akut böbrek hasarı (Acute kidney injury, AKI)

Akut böbrek hasarı (AKI) ile CoV enfeksiyonları arasında SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarından yola çıkarak yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. SARS-CoV salgınında bildirilen AKI prevalansı %6,7 iken, MERS-CoV’de %43’e

kadar çıkmıştır [190]. COVID-19 hastaları, genel olarak komorbiditelerinin bir parçası olarak akut böbrek hasarı (AKI) ile başvurabilir. Çoğunlukla hastanede yatan yaklaşık 13.000 hasta üzerinde yapılan bir meta-analizde, AKI insidansı aralığı geniş olmasına rağmen (%0,5-%80) AKI insidansı %17 olarak belirtilmiştir. Hastaların yaklaşık %5'i böbrek replasman tedavisi (BRT) gerektirmiştir [191]. 632 COVID-19 hastasının incelendiği başka bir çalışmada, %39,4 (AKI olmayan %18,3, $p<0,001$) hastaların %34,2'sinde AKI geliştiği gözlemlenmiş (AKI evre 1 %20,3, AKI evre 2 %8,5, AKI evre 3 %5,4).

Aynı zamanda ölüm oranlarının artışının AKI evresi ile ilişkisi ortaya konmuştur (AKI evre 1 %32,8, AKI evre 2 %48,1, AKI evre 3 %50). AKI varlığı ile hastanede kalış sürelerinin uzadığı da belirtilmiştir [192].

COVID-19'lu hastalarda AKI hematüri veya proteinüri ile ortaya çıkabilir. AKI hemodinamik değişimler ve sitokin fırtınasından mı yoksa virüsün direkt sitotoksik hasarı sonucu mu geliştiği belirsizliğini korumaktadır. Altta yatan fizyopatolojik süreçler belirsizliğini korusa da böbreklerde fazla miktarda bulunan ve SARS-CoV-2 için reseptör görevi gören ACE-2 aracılığıyla hücreye giren virüsün yarattığı direkt sitotoksik hasar, renin-anjiyotensin aldesteron sistemi (RAAS) dengesindeki bozulma, ortaya çıkan proenflamatuvar sitokinler aracılıklı oksidatif stres sonucu oluşan endotel disfonksiyonu ile oluşan mikrovasküler zedelenme suçlanmakta, ayrıca spesifik olmayan mekanizmalar arasında hemodinamik değişiklikler, sağ kalp yetmezliği, mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda yüksek PEEP seviyeleri, hipovolemi, nefrotoksik ilaçların uygulanması ve nazokomiyal sepsis nedenler arasında sayılmaktadır [193].

COVID-19 pozitif olup ölen 42 hastanın yapılan otopsi çalışmalarında böbrek histopatolojileri incelenmiş. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 72 (39-97 yıl); %88'i 60 yaşın üzerinde olduğu belirtilmiş. Hipertansiyon (%73), DM (%42), koroner arter veya serebrovasküler hastalık (%32), obezite (%31) ve kronik böbrek hastalığı (%29) gibi komorbiditeleri mevcut, iki hastada altta yatan komorbidite olmadığı belirtilmiş. AKI (çoğunlukla evre 3) 33 hastanın 31'inde kaydedildi. Çoğu hasta (%62) değişen derecelerde akut tübüler nekroz (ATN) geliştiği belirtilmiş, bir hastada fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) gelişmiş ve çoğunluğunun tıbbi komorbiditelerinin sekelleri (örn: hipertansif nefroskleroz) olduğu belirtilmiş [194].

COVID-19'lu 3000'den fazla yetişkin hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, %21'inde YBÜ'ye yatırıldıktan sonraki 14 gün içinde BRT gerektiren ciddi AKI geliştiği belirtilmiştir [16]. Hastaların 28 günlük ölüm oranı yaklaşık %50 olarak belirtilmiş; mortalite için risk faktörleri arasında ileri yaş, oligüri ve nispeten sınırlı yoğun bakım ünitesi kaynaklarına sahip bir hastaneye yatış olarak belirtilmiştir. Taburcu olan hastaların %34'ü taburculuk sırasında BRT'ye bağımlı olduğu ve bu hastaların yarısından fazlası iki aya kadar hala BRT'ye bağımlılığı devam ettiği belirtilmiştir. BRT bağımlılığının kritik hastalığın şiddetiyle mi yoksa COVID-19 ile ilgili spesifik patofizyolojiyle mi ilgili olduğu açık değildir [195].

Başka bir çalışmada, COVID-19 olan ve olmayan hastanede yatan hastalarda AKI insidansını karşılaştırmış [196]. AKI insidansı, başka nedenlerle hastaneye yatırılan 19.500'den fazla hastaya kıyasla COVID-19 olan 2600 hasta arasında daha yüksek olduğu saptanmıştır. AKI'nin bu yüksek insidansı, gruplar arasında AKI için geleneksel risk faktörlerindeki farklılıklarla açıklanamamış. Demografik değişkenler, komorbiditeler, hipotansiyon sıklığı, seçilmiş laboratuvar sonuçları (örn. tam kan sayımı, başlangıç eGFR) ve nefrotoksik ilaçlar, vazopresörler veya mekanik ventilasyon kontrol edilmesine rağmen COVID-19 daha yüksek AKI oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Benzer temel komorbiditeleri olan ve influenza veya COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar arasındaki sonuçları karşılaştıran başka bir çalışmada, COVID-19'lularda AKI daha yüksek sıklıkta (%41'e karşı %29) ve daha yüksek evrede olduğu belirtilmiştir [197]. Ek olarak, 90 günlük mortalite oranı, influenza olanlara kıyasla COVID-19 olan hastalarda daha yüksek (%35'e karşı %9) olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, COVID-19'lu hastalarda AKI'nin çeşitli mekanizmaları hakkında soru işaretleri doğurmaktadır.

COVID-19 hastalarında AKI gelişimini engellemek veya gelişen AKI'yı tedavi etmek için kanıtlanmış bir tedavi rejimi yoktur. COVID-19'da BRT ile ilgili olarak, COVID-19 dışı nedenlerle kullanılan endikasyonlarla benzerdir [193]. RAAS aktivasyonu ve SARS-CoV-2 ile ACE-2 reseptörleri arasındaki etkileşim, RAAS inhibe eden ilaçların COVID-19 hastalarında potansiyel tedavi seçeneği olup olmayacağı tartışılmıştır [198]. RAAS inhibitörleri olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ)/anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) kullanımının COVID-19'da hastalık şiddetini, komplikasyon riskini ve mortalite

oranlarını nasıl etkilediğine dair literatürde görüş ayrılıkları mevcut olduğundan RAAS blokajı rutin tedavide yerini alamamıştır [199].

2.2.6.3. Kardiyak etkilenim

COVID-19, kardiyovasküler komorbiditelere sahip olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırırken, virüsün kendisinin de yol açtığı akut miyokardiyal hasar da beraberinde ek kardiyak problemlere yol açarak riski daha da belirgin hale getirmektedir. Özellikle kritik hastalarda kötü prognoz riskini arttırdığı belirtilmektedir [167].

Kardiyak hasarın olası mekanizmaları olarak; kardiyak miyositlere doğrudan hasar, miyokardit, sistemik enflamasyon, interstisyel fibrozis, interferon aracılı immün yanıt, sitokin fırtınası, koroner plak destabilizasyonu ve hipoksi, stres (takatsubo) kardiyomiyopatisi, vaskülitler, kardiyak mikrovasküler disfonksiyon, endotelitis, akut kor pulmonale (ARDS, pulmoner emboli ya da pnömoniye bağlı) olarak özetlenebilir [200,201,202,203].

COVID-19'un tedavisinde bir dönem kullanılan hidroksiklorokin ya da alfa-interferon ve lopinavir gibi mediyatörlerin ilaç etkileşimleri sonucunda QT aralığında uzama, aritmiler ve artmış ani kardiyak ölüm riski üzerinden kardiyak etkilenim olabileceği düşünülmektedir [204].

COVID-19'da miyokardiyal hasarın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da hasta, hastalık ve tedaviye özgü faktörlere bağlı olarak muhtemelen çok faktörlü olduğu düşünülmektedir.

COVID-19'un sebep olduğu kardiyak komplikasyonları özetlersek [205]:

- Miyokardiyal hasar ve miyokardit,
- Akut miyokard enfarktüsü (AMI),
- Kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati,
- Aritmi,
- Venöz tromboemboli,
- Kardiyojenik şok ve ölüm.

En sık görülen kardiyak komplikasyonlar; koroner oklüziv olaylar, aritmik durumlar ve kalp yetersizliği olarak bildirilmiştir [204]. COVID-19 ve atriyal aritmilerin ilişkisini inceleyen 115 hastanın dâhil edildiği bir çalışmanın sonuçları,

COVID-19 hastalarında yeni gelişen en sık aritmik durumların atriyal fibrilasyon ($n=12/115$), atriyal flutter ($n=6/115$) ve atriyal taşikardi ($n=1/115$) olduğunu, aritmi saptanan hastaların YBÜ’de yatan hastalar olduğu belirtilmiştir [206].

Klinik başvuru nedenlerini incelemeye almış olan Liu ve ark.’ın çalışmasında COVID-19 tanılı 137 hastanın %7,3’ünde şikâyet olarak çarpıntı belirtmişlerdir [61].

Enfektif durum ve ateşin yarattığı sekonder sinüs taşikardisi dışında, atriyoventriküler (AV) bloklardan sinüs bradikardisine, atriyal fibrilasyon daha sık olmak üzere atriyal taşiaritmilere, ölümcül ritimler olan ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) olmak üzere ventriküler aritmilere, daha önce tedavide kullanılmış olan hidrosiklorokin ve azitromisinin neden olduğu QT uzamasına bağlı olarak oluşan *Torsades de pointes*’e (TdP) kadar birçok aritmiyi tetiklediği söylenebilir [207].

Kalp kasının enflamasyonu sonucu, immün ve otoimmün mekanizmalarca tetiklenmekte olan inflamatuvar miyokarditler, miyokardiyal fonksiyon bozukluğuyla sonuçlanmakta olup etiyolojide en sık viral enfeksiyonlar yer almaktadır [208]. Son 20 yıldaki global pandemi verileri ışığında SARS-CoV ve MERS-CoV ile enfekte hastalarda kalp yetersizliği, aritmi, sistolik/diyastolik disfonksiyon ve kardiyak kökenli ani ölümlerin görülebileceğini göstermiştir [209]. COVID-19 için de durum benzerdir ve akut miyokardiyal hasarın prevalansı %5 ila %38 arasında değişmektedir [210].

COVID-19 hastalarında miyokardiyal hasar ve enflamasyonun belirteçleri olan yüksek NT-proBNP, yüksek troponin, yüksek CRP gibi faktörler ve ileri yaş, erkek cinsiyet, bilinen hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı varlığı gibi risk faktörleri, yoğun bakım gereksiniminde ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur [125].

COVID-19 hastalarında perikardiyal efüzyon geliştiğini ortaya koyan çalışmalar da vardır. BT bulgularını incelenen 80 hastanın görüntülemelerinde %5 oranında perikardiyal efüzyona rastlandığı bildirirken [211], başka bir çalışmada dâhil edilen hastaların sadece %1’inde görülmüş, perikardiyal efüzyonun nadir görülen BT bulguları arasında olduğu söylenmiştir [179].

2.2.6.4. Tromboembolik komplikasyonlar

COVID-19 olan hastalar, hiperpıhtılaşma sonucu oluşan bir dizi karmaşık ve çeşitli pıhtılaşma anormalliklerine sahip olabilir.

COVID-19'daki hiperpıhtılaşmanın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Virchow triadı etkili olabilir. Virchow triadında 3 durum tanımlanmıştır:

- Endotel hasarı: SARS-CoV-2 tarafından doğrudan endotel hasarı olabileceği belirtilmiş [212]. Aynı zamanda kompleman aracılı endotel hasarının olabileceğini belirten çalışmalar da yayımlanmıştır. Başka bir çalışmada ise sağlıklı insanlar, COVID-19 dışı YBÜ'de yatan hastalar (örn: influenzaya bağlı solunum yetmezliği ile yatan) ile COVID-19 nedeni hastaneye yatan hastalar karşılaştırılmış ve COVID-19 nedeni yatanlarda C5b-9 gibi kompleman aktivasyon belirteçlerinin arttığı bulunmuş [213]. Endotel hasarının diğer kaynakları olarak intravasküler girişimler, IL-6 gibi sitokinler ve akut faz reaktanları olarak tanımlanmıştır [214].
- Staz.
- Hiperkoagülasyon: Şiddetli COVID-19 hastalarında bazı protrombik faktörlerde değişim bildirilmiştir. Bunlar; yüksek faktör VIII, yüksek fibrinojen, hiperviskozite, dolaşan protrombik mikropartiküller, nötrofil ekstraselüler trapslar (NET) [215]. NET COVID-19'da hiperpıhtılaşabilir durumda bir rolü olabilecek ölü veya ölmekte olan nötrofiller tarafından ekstrüde edilen yoğunlaştırılmış bir kromatin şeklidir [216].

Hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren çok yüksek d-dimer seviyeleri gözlemlenmiştir. D-dimer, trombin oluşumunu gösteren fibrin yıkım ürünüdür [217]. Bununla birlikte yüksek D-dimer seviyeleri, bazı enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalığı olan kişilerde de yükselebilir. Benzer şekilde aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatabilen antifosfolipid antikorları viral enfeksiyonlarda yaygındır ancak bunlar genellikle geçicidir ve her zaman tromboz riskinde artış anlamına gelmez.

COVID-19 hastalarında bazı pıhtılaşma anormallikleri gözlenmektedir ve bu genellikle hiperkoagülasyon durumu ile açıklanmaktadır. Bu durum artmış venöz tromboemboli riskine ilişkin klinik gözlemler ile tutarlıdır. Bunların, sırasıyla aşı

durumuna ve enfeksiyona neden olan spesifik varyantın yanı sıra antiinflamatuvar tedavilerin ve diğer COVID-19 tedavilerinin kullanımına ve enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olarak değişmesi muhtemeldir [218].

Tromboinflamasyon terimi COVID-19 ile ilişkili hiperkoagülobilite durumuna verilen isimdir [219]. Laboratuvar bulguları olarak DIC'e benzese de DIC'ten klinik olarak farklı olduğu belirtilmiştir. Entübe edilmiş 24 COVID-19 pnömonisi olan hastaların üzerinde yapılan çalışmada hiperkoagülobilite ile ilgili laboratuvar bulguları olarak [215]:

- Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal veya hafif uzamış,
- Trombosit sayısı normal veya artmış,
- Fibrinojen artışı,
- D-dimer artışı,
- Faktör VIII düzeyi artışı,
- VWF antijeni artışı,
- Antitrombin ve protein S düşüşü,
- Protein C artışı,
- Fibrinoliz süresi kısalması olarak tanımlanmış.

Venöz tromboemboli (VTE), pulmoner emboli (PTE), derin ven trombozu (DVT) dâhil pandeminin başlangıcında özellikle YBÜ'de yatan hastalarda daha fazla görünmekteydi [220]. Hastanede yatan hastalarda VTE riski ciddi bir endişe olmaya devam etse de, pandeminin ilerleyen zamanlarında ilk başlangıcında görülen VTE olayları azalmaya başlamıştır [221]. Görülme sıklığındaki azalmanın nedenleri belirsizliğini koruyor; erken teşhis, iyileştirilmiş tedavi ve dolaşımdaki viral varyantlardaki değişiklikler rol oynamış olabilir. Taburculuğu takiben VTE riski, COVID-19 olmadan hastaneye yatırılan hastalarinkine benzer veya sadece hafif derecede artmış görünmektedir.

COVID-19'lu 21 kişinin otopsi verisinden oluşan bir çalışmada, 11 kişiden 5'inde (%45) alveolar kapillerde mikrotrombüs, 4'ünde belirgin PTE kanıtı bulundu. 3'ünde glomerüler kapillerlerde trombotik mikroanjiyopati kanıtı vardı. Ortalama yaş 76 idi ve çoğunun vücut kitle indeksi yüksekti. 11 kişinin tümü

bir tür antikoagölasyon alıyordu. Komorbite olarak kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diabetes mellitus yaygındı [222].

Hastaneye başvuran ve çoğu profilaktik doz antikoagölasyon alan 3000'den fazla kişiyi kapsayan büyük bir çalışmanın analizinde VTE için risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, hispanik etnik köken, koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü olarak tanımlandı. VTE, artan bir ölüm oranı ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir [223].

Mekanik ventilasyona ihtiyacı olan 637 hastayı içeren veri tabanı incelemesi sonucunda, 45 hastada (%7,2) VTE görülmüş [224]. Şiddetli COVID-19'lu 829 YBÜ hastasını içeren bir çalışmada, %13,6 VTE (%6,2 PTE ve %9,4'te DVT) bildirmiştir [223].

Bilateral bacak ultrasonografisi ile rutin tarama yapılan çalışmalarda DVT oranları daha yüksek olduğu görülmüş. Tüm hastaları bilateral bacak ultrasonografisi ile tarayan (34 ve 26 hasta) iki küçük çalışmada DVT oranı %65 ila 69 olarak belirtilmiş, DVT gözlenen hastaların bazıları, önceden antikoagölasyon kullanımı mevcut veya YBÜ'ye yatışta profilaktik antikoagölasyon almasına rağmen meydana geldiği belirtilmiştir [225,226].

Normal servis hastalarında da YBÜ hastalarından daha az olmak üzere VTE riski artmıştır. Normal serviste yatan ve sadece semptomatik olanların değerlendirildiği 2505 hastayı inceleyen bir çalışmada %3,6 oranında VTE (%2,2 PTE, %2 DVT) bildirilmiştir [223]. Yine bu çalışmada arteriyel tromboz vakaları da bildirilmiştir.

3334 kişiyi içeren başka bir çalışmada (829 YB, 2505 YBÜ dışı) %1,6'sında inme, %8,9'unda AMI bildirilmiştir. Arteriyel trombüs için risk faktörleri büyük oranda VTE için olan risk faktörleri ile aynıdır.

Semptomlardan bağımsız olarak tüm hastaları VTE için tarayan bir çalışmada daha yüksek VTE oranları görülmüş. COVID-19 nedeni ile 48 saatten fazla hastanede normal serviste yatan 71 hastayı taburculuk sırasında bilateral alt ekstremité ultrasonografisi uygulayarak değerlendirilmiş daha yüksek bir DVT oranı (%21) bulmuştur. DVT'li 15 hastanın sadece 2'si semptomatik olduğu belirtilmiştir [227].

2.2.6.5. ARDS

COVID-19 hastalığı ile ilgili ilk verilerden itibaren, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), SARS-CoV ve MERS-CoV için tanımlanana benzer şekilde SARS-CoV-2'nin sebep olduğu ölümlerin çoğunda sorumlu komplikasyon olarak görülmektedir. ARDS, sepsis, pnömoni, pankreatit, gibi enfektif veya kan transfüzyonu gibi enfektif olmayan çeşitli klinik durumlarda görülebilmektedir. ARDS'nin patogenezeine değinecek olursak, akciğer geçirgenliğinde artışa ve proteinden zengin pulmoner ödem sıvısının hava boşluklarına sızmasına neden olan alveolo-kapiller membranda enflamatuvar hasar sonucu gelişir [228]. Yine ARDS'de de diğer komplikasyonlarda da belirtildiği gibi yüksek miktarda sitokin yanıtının bir diğer sonucu ise akciğer epitelyal hücrelerinde apoptozisin indüklenmesidir. Apoptozis ile pulmoner mikrovasküler yatakta hasarlanma ve vasküler kaçak ortaya çıkar. Bunun sonucunda alveoler ödem, hipoksi ve nihayetinde ARDS tablosu oluşur [29]. Farklı nedenlerle gelişebilen ARDS ve sepsis tablolarının seyrinde glukokortikoidlerin ve antisitokin tedavilerinin yararlı olabileceğine dair kesin bir veri bulunmamaktadır. ARDS tedavisinde randomize kontrollü çalışmalar ile sağkalımı arttırdığı gösterilen tek uygulama da akciğer koruyucu mekanik ventilasyon olarak gösterilmiştir [229].

2.2.6.6. Sepsis - septik şok

Sepsis ve septik şokun erken tanınması, COVID-19 hastalarının morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak açısından önem taşımaktadır. Hastalık seyri sırasında gelişen sepsis ve septik şok tanımları, evrensel tanımlamalarla aynıdır. Bu bağlamda COVID-19'a bağlı viral sepsis şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyona eşlik eden organ yetmezliği bulguları (bilinç değişiklikleri, solunum güçlüğü, düşük oksijen satürasyonu, taşikardi, nabız basıncı zayıflaması, soğuk ekstremiteler veya hipotansiyon, koagülopati bulguları, trombositopeni, asidoz, artmış laktat düzeyi veya hiperbilirübinemi) olmasıdır. Septik şok ise sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon, hipovolemi olmaksızın ortalama arteryel basıncın (MAP) ≥ 65 mmHg olarak tutulabilmesi için vazopressör ihtiyacı ve laktat düzeyi >2 mmol/l olması olarak tanımlanır [230].

2.2.6.7. Gastrointestinal komplikasyonlar

Semptomatik COVID-19 hastalarının %33 kadarı gastrointestinal şikâyetler ile hastaneye başvurur. Çoğunluğu Çin'den gelen 4243 hastayı kapsayan 60 çalışmanın bir meta-analizinde, tüm gastrointestinal semptomların prevalansı %17,6 olarak belirtilmiştir. İştahsızlık en yaygın başvuru semptomu olduğu belirtilmiştir. İshal, bulantı/kusma ve karın ağrısı belirtilen diğer semptomlardır [231].

Şiddetli COVID-19'lu hastalar, gastrointestinal komplikasyon görülme açısından özellikle yüksek risk altındadır. Genellikle uzun süreli hastanede yatışları sonrasında, COVID-19'lu ciddi hastaların %74-86'sı genellikle kendi kendine gerileyen transaminaz yüksekliğinden hayatı tehdit eden mezenterik iskemiye kadar değişen gastrointestinal komplikasyonlar gösterir [232]. Hastalarda akut kolesistit, akut pankreatit, mezenter iskemi, hepatit, ileus, Ogilvie sendromu gibi komplikasyonlar belirtilmiştir.

ARDS ile takip edilen 184 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada COVID-19 hastalarında gastrointestinal komplikasyon oranı, COVID-19 olmayan hastalara kıyasla iki kat daha fazla olarak bildirildi (%74'e karşı %37) [233]. Yine aynı çalışmada, COVID-19 olan hastalarda, COVID olmayan hastalara kıyasla daha fazla karaciğer enzimlerinde artış (%55'e karşı %27), ileus (%48'e karşı %22) veya mezenter iskemisinde (%4'e karşı %0) yükselme olduğu belirtilmiştir.

SARS-CoV-2'nin gastrointestinal sistemde mevcut olabileceğine ve bunu yine ACE-2 reseptörleri üzerinden yapacağı düşünülmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2, gastrointestinal organlara doğrudan zarar vermek için ACE-2 reseptörleri yoluyla gastrointestinal hücrelere girebileceği düşünülmektedir.

COVID-19 hastalarının dışkı ve gastrointestinal doku örneklerinde SARS-CoV-2 RNA tespit edildiği çalışmalar mevcuttur.

Hastanede yatan COVID-19 hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, gastrointestinal semptomları olan hastaların yarısından fazlasında ve herhangi bir gastrointestinal semptomu olmayan hastaların yaklaşık %40'ında dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA tespit edildi. Gastrointestinal semptomları olan 6 hastaya endoskopi ile biyopsi yapılmış ve özefagus, mide, duodenum, kolon ve rektumdan alınan doku örneklerinde SARS-CoV-2 RNA saptanmıştır [234].

Kolesistektomi yapılan birkaç COVID-19 hastasının safra kesesi duvarında ve COVID-19 ile ilişkili SARS-CoV-19 RNA'sına rastlanmıştır. Gastrointestinal sistemde SARS-CoV-2'nin aktif replikasyonu varsa, bu tür ACE-2 reseptör ekspresyonu muhtemelen COVID-19'un bildirilen gastrointestinal semptomlarına ve komplikasyonlarına aracılık eden mekanizmalardan biridir [235,236].

2.2.6.8. Nörolojik komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonlar hastanede yatan hastalarda sık görülür. Hastanede yatan hastaların çoğunluğu, takipleri sırasında nörolojik semptomlara sahip olabilir [237]. Miyalji, baş ağrısı, ensefalopati, baş dönmesi, tat koku kaybı en yaygın görülenlerdir. İnme, hareket bozuklukları, motor ve duysal bozukluklar, ataksi ve nöbetler daha nadir görülür. Şiddetli hastalığı olan hastalarda nörolojik komplikasyon oranı, daha az şiddetli hastalığı olan hastalara göre daha yüksektir [237].

Nöropatogeneizde çeşitli teoremler öne sürülmüştür. Şiddetli COVID-19 hastalarında yaygın görülen hipoksemi, organ yetmezliği ve ilaç etkilerine bağlı metabolik düzensizlikler, ensefalopati görülen birçok hastada neden olabilir.

COVID-19 nedenli ölen hastalardan oluşan nöropatolojik vaka serisine göre, hastaların genelinde akut hipoksik iskemik hasarın yanı sıra hemorajik ve küçük iskemik enfarkt, mikrogial nodüllerle mikrogial aktivasyon ve birçok hastada nöronofajinin varlığını belirtmişlerdir [238]. Başka çalışma serilerinde ise, nöro görüntüleme bulguları gecikmiş posthipoksik lökoensefalopati ile uyumlu bulunmuş fakat oran olarak COVID-19 ile ilişkili olmayan ARDS hastalarına benzer şekilde görülmüş [239].

Yine, SARS-CoV-2 virüsü, ACE-2'ye bağlanarak vasküler endotelial hücrelere zarar verebilir ve serebrovasküler etkilere neden olabileceği belirtilmiştir. Yine dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerinde bilinç değişikliğine neden olabileceği belirtilmiştir. Bu proinflamatuvar durum sonrası oluşan trombofili, inme ve diğer trombotik komplikasyonların nedeni olabilir [219].

Postmortem vaka serilerinde, çoğu beyin örneğinde SARS-CoV-2 saptanmış, ancak bu bulgular nöropatolojik bulguların ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır. Bu, nöral hasarın enfeksiyonun kendisinden ziyade SARS-CoV-2 virüsü tarafından

tetiklenen sistemik bir inflamatuvar yanıttan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Anosmi ve tat alma bozukluğu, COVID-19 hastalarında yaygın görülen erken semptomlar olarak rapor edilmiştir. 27.000'den fazla hastayı içeren 83 çalışmanın meta-analizinde, koku alma disfonksiyonu %48 olarak bildirilmiştir [240].

Geçici anosmi, olfaktör nöronlara doğrudan hasardan ziyade nazal epitelyum içindeki sustentaküler hücrelerdeki inflamatuvar değişikliklerle ilişkili olabilir [241]. Objektif koku alma testi yapılan 51 anosmi hastası arasında, 4. ve 8. ayda tam iyileşme sırasıyla %84 ve %96 olarak rapor edilmiştir [242].

Ensefalopati

Ensefalopati, COVID-19'lu ciddi hastalarda sık görülür. YBÜ'de takip COVID-19'lu 2088 hastanın kohort çalışmasında, deliryum yaygın görülmüş ve hastaların %55'inde meydana geldiği belirtilmiştir. Risk faktörü olarak da ileri yaş, erkek cinsiyet, komorbideteler (nörolojik hastalık geçmişi, kanser, KBH, DM, kalp yetmezliği, hipertansiyon, sigara) gösterilmiştir [237]. Ensefalopati, COVID-19'un birincil semptomu olabilir. Acil serviste COVID-19 enfeksiyonu teşhisi konan 817 yaşlı hasta (ortalama yaş 78) üzerinde yapılan bir çalışmada, %28'inde ensefalopati mevcut olduğu belirtilmiş ve bu hastaların %37'sinde ateş veya nefes darlığı gibi tipik COVID-19 semptomları izlenmediği belirtilmiştir [243]. COVID-19 ve ensefalopatili hastaların tedavisinde glukokortikoidlerin veya diğer immünomodülatör tedavilerin rolü belirsizdir. Ensefalopati COVID-19 da kötü prognoz için risk faktörüdür. COVID-19 ve ensefalopatisi olan hastanede yatan hastalarda, ensefalopatisi olmayanlara kıyasla (%22'ye karşı %3) daha uzun kalış süreleri, taburculukta daha kötü fonksiyonel durum ve daha yüksek 30 günlük ölüm oranı olduğu belirtilmiştir [237].

Serebrovasküler Olay

Hastanede yatan hastalarda COVID-19 ile ilişkili iskemik inme insidansı %0,4-2,7 arasında değişirken, hemorajik inme insidansı %0,2–0,9 arasında değişmektedir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda serebral ven trombozu (SVT) bildirilmiştir [244].

İnme riski COVID-19'un şiddetine göre değişebilir. Vaka serilerine göre, hafif hastalığı olan hastalar için riskin <%1 olduğunu, yoğun bakımdaki hastalar için riskin %6'ya kadar yüksek olabileceğini tahmin etmektedir.

Yapılan bir çalışmada COVID-19'lu 86 hastayı ve bir yıl önce COVID-19'suz inme geçirmiş 499 hastayı karşılaştıran bir raporda, COVID-19 hastane içi inme için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir [245].

İskemik inmeli bazı hastalarda belirgin seviyede yüksek d-dimer seviyeleri izlenmektedir.

COVID-19, influenza ile karşılaştırıldığında daha yüksek iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. COVID-19 ($n=1916$), influenza ($n=1486$) nedeniyle acil servis ziyaretleri veya hastaneye yatırılan hastaları karşılaştıran retrospektif bir kohort çalışmasında, COVID-19'lu hastalarda iskemik inme insidansı daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (%1,6'ya karşı %0,2) [246]. COVID-19 ile ilişkili inme, COVID-19 olmayan inmeden daha şiddetli olabilir [247].

Nöromüsküler Hastalık

COVID-19 hastalığından sonra nadir Guillain-Barré Sendromu (GBS) vakaları bildirilmiştir. İngiltere'de yapılan bir kohort çalışması, GBS ile COVID-19 enfeksiyonu arasında spesifik bir ilişki gösteremediklerini belirtmişlerdir [248].

Fokal ve Multifokal Nöropatiler [249]

COVID-19 hastalarında birkaç periferik sinir ve pleksus sendromu bildirilmiştir. Bunlar: Fasial sinir felci, oküler motor nöropati, tapia sendromu, multipl kranial nöropatiler, nevraljik amyotrofi.

Bazı hastalarda akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), nöbet ve status epileptikus, rhombensefalit, meningoensefalit gibi vakalarda görüldüğü bildirilmiştir [249].

Bazı hastalarda uzun dönem nörolojik semptomlar belirtenler de tanımlanmıştır. Ağır bir COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen hastalar arasında

yorgunluk, nefes darlığı, hafıza bozuklukları ve miyalji en yaygın uzun dönem semptom olarak belirtilmiştir [250].

En az 6 haftadır devam eden nörolojik semptomları olan ve hastaneye yatırılmamış 100 COVID-19 hastası üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, en sık bildirilenler; bilinç bulanıklığı (brain fog) (%81), baş ağrısı (%68), uyuşma/karıncalanma (%60), disgezi (ağızda metalik tat) (%59), anosmi (%55) ve miyalji (%55) olarak belirtilmiştir [251].

2.2.6.9. Dermatolojik komplikasyonlar

Dünya genelinden yayınlanan vaka serileri, COVID-19'un bir dizi potansiyel dermatolojik belirtisini tanımlamıştır [252]. COVID-19'un deri bulgularının sıklığını (vakaların %0,2-%20,4'ü arasında değişir) ve zamanlamasını belirlemek zordur [253]. Ayrıca belirli cilt bulgularının hastalık şiddeti ile ilişkisi de belirsizdir. Ayrıca bazı hastalarda gözlenen cilt bulgularının COVID-19 için kullanılan çok sayıda tedaviye karşı kutanöz reaksiyon mu yoksa COVID-19 kaynaklı mı olduğu da belirlenememiştir [254].

Amerikan Dermatoloji Akademisinin yayımladığı 171 COVID-19 hastasından derlediği en sık görülen cilt bulguları olarak; ekzantamatöz (morbiliform) döküntü (%22), pernio benzeri akral lezyonlar (%18), ürtiker (%16), maküler eritem (%13), veziküler döküntü (%11), papülosquamoz döküntü (%9,9), retriform purpura (%6,4) olarak tanımlanmıştır [255].

2.2.7. Tedavi

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren çeşitli aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları dünya genelinde başlamıştır. Ülkeler çeşitli tedavi ve bakım kılavuzları yayımlamışlardır. Bu kılavuzlar, çeşitli varyantlar, aşı uygulaması vs gibi gelişmeler sonrası birçok değişikliğe uğramıştır. Pandemi başlangıcında önerilen çoğu ilaç öneri listesinden çıkarılmıştır. Şuan tedavi açısından genel olarak ortak kanı; aşı olunması, kişisel korunma önerilerine uyulması ve ayaktan takip edilebilecek hastalar için semptomatik destek tedavisidir.

Bunun yanında ayaktan takip edilebilecek hastalar ve yatarak takip edilecek hastalara karşı yaklaşımları da içermektedir. COVID-19 hastalarının genelinde ayaktan tedavi seçimi uygundur. Özellikle aşıları kişilerde hastaların çoğunluğu hafif şiddette seyretmektedir ve geneli tıbbi müdahale ya da hastane yatışı gerektirmez [256].

Ülkemizde yayımlanan COVID-19 rehberinde yatarak tedavi görmesi gereken hastalar şöyle sıralanmıştır [149]:

- Hafif - orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı ≥ 24 ve $SpO_2 \leq 93$ olanlar
- Hafif - orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $< 800/\mu l$ veya CRP $> 10 mg/L$ x Normal değer üst sınırı veya ferritin $> 500 ng/ml$ veya D-Dimer $> 1000 ng/ml$, vb) saptananlar.
- Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30 , oda havasında $SpO_2 \leq 90$, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ($> 50\%$) tutulumu olanlar)
- Hipotansiyon ($< 90/60$ mmHg, ortalama kan basıncı < 65 mmHg), taşikardi (> 100 atım/dk)
- Sepsis, septik şok
- Miyokardit, AKS, aritmi
- AKI

Yukarıdaki kriterleri taşımayan ve sosyal endikasyonu olmayan hastalar ayaktan takip edilebilir.

2.2.7.1. Ayaktan takip edilecek erişkin hasta tedavisi

2.2.7.1.1. Semptomatik tedavi

Semptomatik tedavi; ateş, baş ağrısı, miyalji için antipiretik ve analjezikleri içermektedir. Antipiretik olarak önerilen asetaminofen, asetaminofene rağmen düşme görülmezse nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) kullanılabilir [257].

Öksürüğü ve hafif nefes darlığı olan hastalar aralıklı prone pozisyonda yatabilirler. Nefes egzersizleri önerilmekte fakat ilerleyici dispnesi olanlar sağlık kuruluşuna başvurmalarıdır [258].

Genel olarak diğer viral hastalıklardaki destek tedavileri önerilmektedir. Bunlar; yeterli sıvı alımı, öksürük uyku kalitesini bozmaya başladığında ekspektoran bir ilaç, istirahatir.

2.2.7.1.2. COVID-19'a özgü tedaviler

Ciddi hastalığa ilerleme riski olan hafif - orta şiddetli hastalığa sahip olan semptomatik ayaktan takip edilecek hastalara COVID-19'a özgü tedaviler önerilmektedir. Ciddi hastalığa ilerleme risk faktörleri CDC tarafından şöyle belirtilmiş [107]:

- 65 yaş üzeri hastalar
- Kanser
- Serebrovasküler hastalık
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik akciğer hastalığı
- Kronik karaciğer hastalığı
- Kistik fibrozis
- Diyabetes mellitus
- Engelliler (serebral palsy, mental retardasyon, spinal kord yaralanması gibi)
- Kalp hastalıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati gibi)
- HIV
- Ruh sağlığı bozuklukları
- Obezite
- Gebelik
- Primer immün yetmezlik
- Sigara içmek
- Orak hücreli anemi veya talasemi
- Organ nakli

- Madde kullanımı
- Tüberküloz
- İmmüsupresan ilaç kullanımı
- Astım
- Bronkopulmoner displazi
- Hepatit
- Hipertansiyon

COVID-19'a özgü spesifik tedaviler bu risk faktörleri olmayan ve asemptomatik hastalığı olanlara önerilmemektedir. Ayrıca, klinisyen ve hasta nezdinde örneğin nispeten genç yaşta olan ve aşılarla gerekli immünizasyonu sağlanmış ve progresyon riski yüksek değilse (örn: tek bir risk faktörü olan hasta) spesifik tedaviler uygulanmayabilir [257].

Tedavi seçimi önerilerine bakacak olursak [257]; Hamile olmayan kişilerde COVID-19'a yönelik özgü tedavi için **nirmatlervir-ritonavir** önerilmektedir. Hafif-orta şiddette hastalığı olan ve risk faktörü olan hastalarda hastaneye yatışı ve mortalite oranını azalttığı belirtilmektedir.

Nirmatlervir-ritonavir mevcut değilse veya uygun değilse **remdesivir** önerilmektedir. Remdesivirin hastane yatışlarını azalttığı belirtilmektedir. Remdesivir 3 günlük iv tedavi olarak kullanılmaktadır ve genel olarak herhangi bir nedenle hastanede yatan ve COVID-19 tesadüfi saptanan hastalara uygulanması daha uygun olarak görülmektedir. 3 ilaç mevcut değil ya da kullanımı uygun değilse monoklonal antikor olan **bebtelovimab** uygulanabileceği belirtilmiştir. Yukarıda belirtilen ilaçlar mevcut değil ya da kullanımı uygun değilse **yüksek titreli immün plazma** kullanımı önerilmektedir. Bunların hiçbirisi uygulanabilir değilse son alternatif molnupravir olmuştur.

Ayakta tedavi edilen hastalar için tedavi rejimlerinin birleştirilmesi önerilmemektedir. Tek bir seçenekten ilerlenmesi önerilmektedir.

2.2.7.1.2.1. Nirmatrelvir-Ritonavir

Oral olarak kullanılan proteaz inhibitör kombinasyonudur. Nirmatrelvir, viral replikasyon için gerekli bir enzim olan SARS-CoV-2-3CL proteazın aktivitesini bloke eder ve ritonavir ile birlikte uygulama, nirmatrelvirin metabolizmasını yavaşlatarak vücutta daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonlarda aktif kalmasını sağlar. Kombinasyonun, Omicron varyantlarına karşı koruması olduğu düşünülmektedir.

Dozajı semptom başlamasından sonraki 5 gün içerisinde 150 mg günde iki kez ritonavir ve 300 mg nirmatrelvir günde iki kez oral olarak başlanır.

Glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <30 altında olanlar ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-pugh sınıf C) olan hastalarda kullanımı önerilmez.

Çeşitli ilaç etkileşimleri nedeniyle dikkatli kullanımı önerilmektedir.

Etkinliği ise yapılan bir randomize kontrollü çalışmaya göre şiddetli hastalık için en az bir risk faktörü olan sahip 2246 aşılanmamış yetişkin hastayı içeren EPIC-HR (Yüksek Riskli Hastalarda COVID-19 için Proteaz İnhibisyonunun Değerlendirilmesi) çalışmasında, semptom başlangıcından sonraki üç gün içinde nirmatrelvir/ritonavir uygulanmış 28 günde hastaneye yatış veya ölüm riskini plaseboya kıyasla %89 azalttığı görülmüştür. İlaç semptomların başlamasından sonraki beş gün içinde uygulandığında sonuçların benzer olduğu görülmüştür [259].

2.2.7.1.2.2. Remdesivir

SARS-CoV-2 RNA polimerazı inhibe eden bir nükleotid analogu bir ilaçtır.

Remdesivir, hastalarda hastaneye yatış riskini azaltır fakat üç gün boyunca parenteral uygulama gerektirir. Remdesivir, iv tedavi uygulayabilecek bakım tesisleri veya hastanede başka nedenle yatarken tesadüfi olarak saptanan ciddi olmayan COVID-19 hastalarına uygun olabilir.

Dozajı, 1. gün 200 mg iv, sonraki 2 gün 100 mg iv olarak uygulanır. Semptomların başlamasından sonraki 7 gün içerisinde uygulanması önerilmektedir.

Etkinliğini değerlendiren 562 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada remdesivir ile plasebo grubu karşılaştırılmış ve remdesivir %87 oranında hastane yatışını

azalttığı belirtilmiştir. Her iki grupta da ölen kişi olmadığından mortalite üzerine etkisine yorum yapılamamıştır [260].

2.2.7.1.2.3. Monoklonal antikorlar

Monoklonal antikorlar SARS-CoV-2'nin farklı suşlarına karşı farklı etkinliğe sahiptirler. Monoklonal antikor seçiminde varyantlara göre seçim önerilmektedir.

Varyantlara göre monoklonal antikorlar Tablo 2.3'de özetlenmiştir [257,261].

Tablo 2.3. Varyantlara göre monoklonal antikor seçimi

Monoklonal Antikor	Endikasyon	Uygulama Zamanı	Varyant
Bebtelovimab	Hafif/orta derecede enfeksiyonu olan yüksek riskli hastaların tedavisi	Semptom başlangıcı <7 gün	Tüm omicron varyantlarına karşı etkili
Sotrovimab	Hafif/orta derecede enfeksiyonu olan yüksek riskli hastaların tedavisi	Semptom başlangıcı <7 gün	Omicron BA.2 alt tipine etkili değil
Tixagevimab-cilgavimab	Orta ve ileri derecede bağışıklığı baskılanmış hastalarda veya aşı kontrendikasyonu olan kişilerde ön temas profilaksisi		Omicron BA.1/BA.1.1 alt tipine düşük aktivite
Casirivimab-imdevimab	Hafif/orta derecede enfeksiyonu olan yüksek riskli hastaların tedavisi ve Aşılanmamış veya yetersiz aşı immün yanıtına sahip olması beklenen yüksek riskli hastaların maruziyet sonrası profilaksisi	Semptom başlangıcından ≤10 gün sonra Ya da maruziyet sonrası en kısa zamanda	Omicron varyantlarına etkin değil, varyantın baskın olduğu yerlerde kullanılmamalı
Bamlanivimab-etesevimab	Hafif/orta derecede enfeksiyonu olan yüksek riskli hastaların tedavisi ve Aşılanmamış veya yetersiz aşı immün yanıtına sahip olması beklenen yüksek riskli hastaların maruziyet sonrası profilaksisi	Maruziyet sonrası en kısa zamanda	Omicron varyantlarına etkin değil, varyantın baskın olduğu yerlerde kullanılmamalı

Monoklonal antikorlar paranteral uygulamayla yapılmaktadır. Ayaktan takip edilen hastalarda tedaviyi zorlaştıran etmenlerden biridir.

Bebtelovimab tüm omicron varyantlarına karşı etkilidir (bkz: Tablo 2.3).

Bebtelovimab tanıdan sonra mümkün olan en kısa sürede ve semptomların başlamasından sonraki yedi gün içinde 175 mg iv tek doz olarak uygulanır [262].

Diğer monoklonal antikor tedavileri; sotrovimab 500 mg iv, Casirivimab-imdevimab subkutan veya iv tek doz 600 mg, Bamlanivimab - etesevimab tek doz iv 700-1400 mg kullanımı için onay almışlardır. Uygun koşulları sağlayan hastalarda kullanıldıklarında plaseboya karşı %70-85 oranında hastaneye yatış ve ölüm riskini azalttıkları belirtilmiştir [263].

2.2.7.1.2.4. Yüksek titreli immün plazma

Diğer COVID-19'a özgün tedaviler kullanılamıyorsa yüksek titreli konvelesan yani iyileşmiş insanlardan toplanan plazma ile yapılan tedavi uygulanabilir. Ama toplanması ve hazırlanması için süreç gerektiren bir tedavidir. Mümkün olan en kısa sürede (semptom başlangıcı sonrası 8 gün içinde) verilmesi önerilmektedir.

Omicron varyantının yaygın olduğu yerlerde iyileşen insanlardan toplanması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada yüksek titreli immün plazma tedavisinin şiddetli hastalığa ilerleme riskini plaseboya karşı azalttığı belirtilmiştir [264].

2.2.7.1.2.5. Molnupiravir

Molnupiravir SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleozid analogudur. Şiddetli hastalığa ilerleme riski olan semptomatik ayaktan takip edilecek hastalar için alternatif bir seçenek olduğu düşünülmektedir.

Semptomlar başladıktan sonraki 5 gün içinde başlanması önerilmektedir.

Doz olarak 5 gün boyunca 12 saatte bir 800 mg olarak başlanır. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir. 18 yaş altında kemik ve kıkırdak toksitesi nedeni kontrendikedir. Gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımı önerilmemektedir. Kadınlarda molnupiravir başlanması öncesi doğurganlık çağında olanlara gebelik testi önerilmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberinde önerilmektedir [149].

2.2.7.1.2.6. Önerilmeyen tedaviler

2.2.7.1.2.6.1. Hidroksiklorokin ve azitromisin

Hidroksiklorokin ve azitromisin, antiviral aktiviteye sahip ajanlar olarak pandemi başlangıcında önerilmiş, ancak araştırmalar ayakta tedavi gören hastalar da dâhil olmak üzere COVID-19 hastaları için klinik bir faydasının olmadığı gösterilmiştir [265,266]. Örnek olarak hafif COVID-19'lu 293 hastayı içeren bir çalışmada, semptomların başlamasından sonraki beş gün içinde uygulanan hidroksiklorokin, tedavi uygulanmamasına kıyasla 3. veya 7. günde viral seviyeleri düşürmedi ve hastaneye yatış oranlarında veya semptomların çözülmesine kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir [265]. Ülkemizde de salgının başlangıcında tedavi kılavuzunda hidroksiklorokin önerilmiştir fakat sonraki güncellemelerde tedavi rehberinden çıkarılmıştır.

2.2.7.1.2.6.2. İvermektin

İvermektin potent antiparazitik ilaç olarak kullanılan makrosiklik lakton sınıfı birçok helmint ve artropoda etkili bir ajandır. COVID-19 tedavisinde de kullanılabileceği düşünülmüştür fakat yapılan çalışmalar sonucunda kullanımı önerilmemektedir. Örneğin; 1358 hastayı inceleyen bir çalışmada 7 gün içerisinde kullanılan ivermektin tedavisi sonrası hastalık şiddetinin ilerlemesini ve 28 günde plaseboya kıyasla hastane yatışlarını azaltmadığı belirtilmiştir [267].

2.2.7.1.2.6.3. Favipravir

Favipiravir, pürin (guanin) analogu olarak işlev gören antiviral bir ön ilaç olup, aktif ajana dönüştüğünde RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enziminin selektif ve güçlü inhibisyonu ile RNA virüslerinde viral replikasyonu inhibe etmektedir. İlk olarak 2014 yılında Japonya'da influenza tedavisinde kullanım için onaylanmış olmakla birlikte, Ebola virüs, Lassa ateşi, Arenavirüs, Bunyavirüs, Filovirüs, Batı Nil virüsü ve sarıhumma gibi hayatı tehdit edici viral enfeksiyonları da içeren geniş bir klinik kullanım spektrumuna sahiptir ve bu hastalık gruplarında terapötik faydası gösterilmiştir [268]. İlk olarak pandeminin merkez üssü olan Wuhan'da kullanılmasının ardından, hastalığın Avrupa ülkelerine de yayılım göstermesiyle birlikte önce İtalya'da acil kullanım onayı almış, sonrasında Japonya,

Rusya, Ukrayna, Özbekistan, Moldova ve Kazakistan’da tedavi protokollerindeki yerini almıştır. Suudi Arabistan ve Birleşik Arap Emirlikleri’nde de kullanım onayı aldıktan sonra sırasıyla ülkemiz, Bangladeş, Mısır ve Hindistan’da da kılavuzlara girmiş bulunmaktadır [269].

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

Ülkemiz de de tedavi kılavuzunda yer alan favipiravir bu gelişmeler sonrası tedavi protokollerinden çıkarılmıştır [149].

2.2.7.1.2.6.4. Sistemik glukokortikoidler

Ayaktan takip edilen hastalarda COVID-19’u deksamatezon, prednizon veya diğer kortikosteroidlerle tedavi protokolü önerilmemektedir. Hastanede yatan hastalarda yapılan çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak, kortikosteroidlerin ek oksijen gereksinimi olmayan hastalara fayda sağladığına dair bir kanıt yoktur ve ayrıca, daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olabilecekleri belirtilmiştir [270].

2.2.7.1.2.6.5. Diğer tedaviler

Bir takım sınırlı gözlemsel veriler, bazı vitamin ve mineral eksiklikleri ile daha şiddetli hastalık arasında olası bir ilişki olduğunu düşündürse de [271] yatarak takip edilen hastalarda C vitamini, D vitamini veya çinko takviyesinin COVID-19’un şiddetini azalttığına dair yüksek kaliteli veri yoktur [272].

COVID-19 ile koenfeksiyon olarak bakteriyel enfeksiyon sıklığı artışı görülmemiştir. Ayaktan takip edilecek hastalarda bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmadıkça antibiyotik başlanması önerilmemektedir.

Hastanın spesifik bir tedavi endikasyonu olmadıkça ayaktan takip edilecek hastalarda antikoagülan yada anti trombosit ajan başlanması önerilmemektedir [257].

2.2.7.2. Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda tedavi

2.2.7.2.1. İnfluenza mevsiminde ampirik influenza tedavisi

İnfluenza ile COVID-19 klinik olarak birbiri ile karışabilir. İnfluenza mevsiminde koenfeksiyonları mevcuttur ve yatarak tedavi gören hastalarda ampirik olarak başlanabileceğini belirten yayınlar mevcuttur. Fakat testlerle influenza tanısı dışlandıktan sonra tedavi kesilebilir.

2.2.7.2.2. Bakteriyal pnömoni için ampirik antibiyoterapi

Rutin ampirik antibiyoterapi uygulanması genellikle önerilmemektedir. Ancak klinik olarak COVID-19 ve pnömoni ayırt edilmesi zor olabileceği için gerekli durumlarda ampirik toplum kökenli pnömoni açısından antibiyoterapi başlanması faydalı olabilir.

2.2.7.2.3. Venöz tromboembolinin önlenmesi

Yatarak tedavi gören tüm COVID-19 hastalarına venöz tromboemboli için farmakolojik profilaktik dozda antikoagülasyon önerilmektedir. Birkaç çalışma özellikle kritik hastalığı olan hastalarda tromboemboli komplikasyonunu göstermiştir. Antikoagülasyon için son 24 - 48 saat içinde ciddi kanama ya da heparine bağlı heparin ilişkili trombositopeni (HIT) sendromu gelişmediği sürece başlanması önerilmektedir.

Tromboflaksi için dozlama (terapötik veya profilaktik) bireyler için risk fayda oranına göre belirlenir. Hâlihazırda emboli profilaksisi için antikoagülasyon kullanan hastalarda doz değişikliği önerilmemektedir. YBÜ’de yatan hastalar için profilaktik dozda antikoagülasyon [273], YBÜ dışı servislerde yatan hastalar için genelde terapötik dozda antikoagülasyon önerilmektedir [274]. Omicron ve alt varyantlarında tromboz ile ilgili komplikasyonlar nispeten daha az görüldüğünü savunanlar mevcuttur. Bu hastalarda profilaktik dozda başlanması mantıklı olabilir. Başka bir hastalık nedenli hastanede takip edilen hastalarda tesadüfi olarak

COVID-19 tespit edilmişse profilaktik dozda kullanılması önerilmektedir [275,276].

Terapötik dozlama

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin: Enoksaparin 1mg/kg 12 saatte bir

Unfraksiyone heparin: 80 ünite/kg bolus (max. 10.000 ünite), infüzyon şeklinde verilecekse 18 ünite/kg/saat (saatte max 2000 ünite)

Profilaktik dozlama

Enoksaparin: Kreatinin klerensi >30 ml/dk olanlar için 40 mg, kreatinin klerensi 15-30 ml/dk arasında olanlar için 30 mg günde 1 kez uygulanır.

Genellikle Avrupa’da ünite üzerinden doz hesabı kullanılır ve profilaksi dozu günde 1 kez 4000 ünite veya kg/100 ünitedir.

Dalteparin: 5000 ünite günde 1 kez

Nadroparin: 70 kg altındaki hastalar için 3800 ünite, 70 kg üzerinde hastalar için 5700 ünite günde bir kez kullanılır.

Timzaparin: 4500 ünite günde bir kez.

Aspirin/antiplatelet ajanlar diğer komorbiditeleri nedeni kullanmıyorsa yatan ya da ayakta tedavi gören hastalar için önerilmemektedir [277,278].

Hastaneden taburcu edilen hastalarda VTE kanıtı mevcutsa 3 aylık antikoagülasyon önerilmektedir. Fakat terapötik veya profilaktik dozda antikoagülasyon almış ve VTE kanıtı olmayan hastalarda taburculuk sonrası antikoagülasyona gerek yoktur [279].

2.2.7.2.4. NSAID

Genellikle ateş düşürmek amaçlı ilk olarak asetaminofen kullanılmakta fakat ateş düşmez ve çeşitli kontrendikasyonları olmayan hastalarda NSAID kullanılabilir. COVID-19 başlangıcında NSAID kullanımı ile ilgili endişeler mevcuttu fakat yapılan çalışmalar sonucunda kullanılabileceği açıklanmıştır [280].

2.2.7.2.5. COVID-19'a özel tedaviler

2.2.7.2.5.1. Glukokortikoidler

Ek oksijen veya solunum desteği gereken hastalarda deksametazon önerilmektedir. 10 gün ya da taburcu olana kadar (hangisi daha kısaysa) 6mg kullanılması önerilmektedir. Deksamatazon yok ise diğer glukokortikoidlerin eş değer dozda kullanımı önerilmektedir. Hafif-orta şiddete hastalığı olanlarda oksijen desteği gerekmeyen hastalarda kullanımı önerilmemektedir [281].

COVID-19'lu 1703 kritik hastayı inceleyen çalışmada deksametazonun mortaliteyi azalttığı plaseboya karşı bildirilmiştir [282].

2.2.7.2.5.2. Barisitinib ve Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri

Barisitinib, romatoid artrit tedavisinde kullanılan janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. İmmünmodülatör etkinin yanında virüsün girişini engelleyerek antiviral etki gösterdiği savunulmaktadır.

Barisitinib, high flow veya non invaziv mekanik ventilasyondaki hastalara deksametazon uygulanmasına rağmen oksijen ihtiyacı devam ediyorsa önerilmektedir. Entübe olan hastalarda ise tocilizumab yok ise alternatif olarak kullanılabilir. Tocilizumab ile birlikte uygulanmaları önerilmemektedir.

Hastaneye yatıştan sonraki 96 saat içinde, YBÜ'ye yatan hastalar içinse 48 saat içinde uygulanması önerilmektedir [283].

Barisitinib 14 gün boyunca oral 4mg olarak kullanılır. Böbrek yetmezliği olanlarda kullanımı önerilmez. Ayrıca lenfosit <200, nötrofil <500 olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

COVID-19'lu 1529 hastada yapılan çok merkezli randomize çalışmada barisitinib, plaseboya oranla 28 günlük mortalite oranını önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir [284].

2.2.7.2.5.3. IL-6 inhibitörleri (Tocilizumab)

COVID-19 hastalarında belirgin şekilde artmış olarak gösterilen inflamatuvar belirteçler (crp, ferritin, d-dimer vs) ve proinflamatuvar sitokinler (IL-6 vs) ciddi hastalıkla ilişkilidir ve proinflamatuvar yolağı inhibe etmek hastalık ilerlemesini önleyebilir [285].

Il-6'yı hedefleyen ajanlar, tocilizumab, sarilumab, siltuximab'dır.

Tocilizumab; oksijen ya da noninvaziv solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda tek doz olarak 8 mg/kg iv olarak önerilmektedir.

COVID-19 da ciddi kontrolsüz enfeksiyonu olanlarda, nötrofil<1000, trombosit <50.000, ALT> normal sınırın 10 katı olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Genellikle YBÜ ya da normal servis hastalarında 24-48 saat içinde uygulanması önerilmektedir [283].

COVID-19 nedeni hastaneye yatırılan yaklaşık 10.000 hastayı kapsayan 27 çalışmanın değerlendirildiği bir araştırmada tocilizumab plaseboya göre tüm nedenlere bağlı mortalite oranı daha düşük olarak bulunmuştur [286].

2.2.7.2.5.4. Remdesivir

SARS-CoV-2'ye karşı invitro etkili bir nükleozid analogudur. Mekanik ventilasyonda olmayan şiddetli hastalarda kullanımı önerilmektedir.

Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 12 yaş üzerindeki hastalarda hastalık şiddetine bakılmaksızın remdesivir kullanımına onay vermiştir. Yetişkin dozu ilk gün 200 mg iv daha sonrasında 5 gün 100 mg iv olarak uygulanır. Hasta mekanik ventilasyon ya da YBÜ'ye yatışı yapıldıysa 10 güne uzatılır.

2.2.7.2.5.5. Antikor aracılı tedaviler (Anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorları ve immün plazma tedavisi)

ABD'de monoklonal antikorlar COVID-19 tedavisinde ayaktan takip edilecek yüksek riskli hastalar için kullanılmaktadır. Ya da başka nedenle hastanede yatarken tanı konulan ve yüksek riskli hasta kriterini karşılayan hastalarda uygulanabilir. Mevcut monoklonal antikor tedavilerinin bazı varyantlara karşı etkinliği de gösterilmemiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda monoklonal antikorların yatan hasta tedavisinde bir yararı gösterilmemiştir [287].

Yüksek titreli iyileşen hastalardan toplanan immün plazma ise, mevcut kanıtlar ışığında ciddi hastalığı olan hastalarda plazma tedavisinin net rolünü desteklememektedir. Bunun için özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Plazma uygulamasının erken uygulanmasında mortalite azalmasını belirten bazı çalışmalar olmasına rağmen, hastanede yatan hastalarda yapılan randomize çalışmalar sonucunda net bir klinik yararı olmadığı gösterilmiştir [288,289].

2.2.7.2.5.6. D vitamini

Önerilen alım sınırını aşmamak kaydıyla, eksikliği tedavi etmek amacıyla D vitamini takviyesi uygun olabilir. Yüksek doz D vitaminin COVID-19’da sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt yoktur.

2.2.7.3. COVID-19 aşıları

SARS-CoV-2’ye karşı geliştirilen aşılar COVID-19 pandemisinin bitirilmesi açısından en umut verici yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Virüsün yayılımındaki hızlı artış ve COVID-19’a bağlı ölümlerin dünya genelinde hızla artmasıyla birlikte birçok araştırmacı SARS-CoV-2’den korunma amacıyla aşı çalışmalarına yönelmiştir ve halen dünyanın dört bir tarafında aşı çalışmaları devam etmektedir.

DSÖ’nün ideal COVID-19 aşısının sahip olmasını beklediği bazı özellikler şunlardır:

- Her kişi için (çocuklar, yaşlılar, immünsupresifler, hamileler) yeterli güvenlik düzeyine sahip olması,
- Yan etkilerinin hafif, geçici ve minimal düzeyde olması,
- Kısa sürede zarfında ve tercihen uygulanacak tek bir dozla en az %70 oranında koruyuculuk sağlayabilmesi,
- Uzun süreli koruyucu etkisinin olması ve rapel dozu gerekliyse dahi yılda 1 dozdan fazla olmaması,
- Taşınma, saklama ve uygulama işlemlerinin kolay olması.

Aşılama ile viral infeksiyonların bir kısmının önemli oranda azaldığı bazıların da eradike edildiği bilinmektedir. COVID-19 aşıları geçmişten edinilen bu tecrübelerle, 12 - 24 ay gibi çok kısa sayılabilecek süre zarfında geliştirilmiş ve acil kullanım onayı almalarıyla dünya genelinde aşılama çalışmaları başlamıştır.

Aşı uygulamaları ile hedeflenen, konakta bağışıklığın oluşturulması ve bu sayede etkenle tekrar karşılaşılması halinde enfeksiyonun asemptomatik olarak ya da hafif semptomlarla geçirilmesinin sağlanmasıdır. COVID-19 pandemisinde hedeflenen öncelikli amaç ise hastalığın şiddetinin azaltılması bu sayede ölüm oranlarının düşürülmesidir [290].

Mayıs 2022 tarihi itibarıyla toplam 38 onay almış aşı, 77 adet faz 3 çalışması devam eden, 70 adet faz 2 çalışması devam eden, 49 adet faz 1 çalışması devam eden aşı bulunmaktadır [291].

Aşıların üretim süreci normal durumlarda ortalama 10-18 yıl sürebilmekle beraber aciliyet arz eden global problemlerin olması durumunda bu süre 12 - 24 aya kadar düşürülebilmektedir.

Aşı çeşitlerine bakacak olursak, zayıflatılmış canlı aşılar virüsün, seri hücre kültürlerinde ya da genetik müdahaleler ile virülansının azaltılmasıyla geliştirilen aşılardır. Bu grubun en bilindik üyeleri kızamık ve verem aşılarıdır. Hızlı immün yanıt sağlarlar ve çoğunlukla tek doz aşı ile istenilen bağışıklık düzeyine ulaştırırlar [292]. Bu tür COVID-19 aşısına örnek olarak COVI-VAC örnek verilebilir. Bağışıklığı baskılanmış kişiler için uygun değildirler.

İnaktive virüs aşıları ise etkenin yüksek sıcaklıkta ya da birtakım kimyasal maddelerle birlikte işleminden geçirilerek inaktif hale getirilmesi ile geliştirilen aşılardır. Canlı aşılar gibi aktivasyon riski bulunmamaktadır. Beraberinde adjuvan maddelerin kullanılması ile bağışıklık yanıtının güçlendirilmesini sağlarlar. Rapel dozlara ihtiyaç duyarlar. Bu aşı türüne örnek ise inaktif polio aşısı ve influenza aşısıdır [293]. COVID-19 için üretilen inaktive virüs aşılarına örnek ise Sinovac Biotech şirketinin ürettiği ülkemizde de yaygın olarak kullanılan CoronoVac aşısıdır.

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen protein bazlı aşılar ise yüzey antijenleri ve yapısal proteinlerin kullanımı ile geliştirilmiş olan aşılardır. Çoğunlukla spike proteinler ya da reseptör bağlanma bölgesi (RBB) gibi proteinler kullanılmaktadır. Zayıf antijenik özelliklerinden dolayı adjuvan maddelerle kombine edilmektedirler [294]. Hepatit B aşıları bu türde üretilmiştir. COVID-19 için örneğe Nonovax isimli aşıdır.

Nükleik asitlerle üretilmiş olan aşılar güvenli aşılardır. Düşük immünojenitelerinden dolayı rapel dozlar gerekebilmektedir. DNA aşılarına örnek olarak ZyCoV-D aşısı verilebilir.

Haberci RNA (mRNA) aşıları, viral antijenlerin kodlandığı mRNA moleküllerinin konak hücre sitoplazmasına ulaşımını sağlayarak, viral proteinleri konakçıya sentezleterek bağışıklık sağlamayı hedefler. Enfeksiyona sebep olmazlar, mikroorganizmayla herhangi bir benzerlikleri yoktur. Bunun yanı sıra yüksek etkinliğe ve daha hızlı üretim için avantaja sahiptirler. Biontech ve Pfizer ortaklaşa çalışması ile üretilmiş olan BNT-162 aşısı ülkemizde yaygın uygulanan aşıdır. Spike proteine karşı antikor yanıtı oluşturarak, hücrel immünitinin uyarılmasını sağlar [295].

Viral vektör bazlı aşılar koronavirüsün antijenik proteinlerinin güvenli olduğu bilinen adenovirüs, veziküler stomatit virüsü gibi diğer bazı virüslerin vektör olarak kullanımı sayesinde insan vücuduna aktarılması yöntemi ile geliştirilmiş aşılardır. Üretim süreçleri hızlıdır bunun yanı sıra hem hücrel bağışıklığı hem de antikor gelişimini güçlü bir şekilde uyarmaları bu aşıları daha etkili kılmaktadır. En bilindik örneği Rusya kökenli GAM-COVID-Vac (Sputnik V), Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca firmalarınca üretilen ChA-dOx1-nCoV-19 aşısıdır.

Pfizer/BioNTech Comirnaty aşısı 31 Aralık 2020’de, SII/Covishield ve AstraZeneca/AZD1222 aşıları 16 Şubat’ta, Janssen/Ad26.COV 2.S 12 Mart 2021’de, Moderna COVID-19 aşısı (mRNA 1273) 30 Nisan 2021’de, Sinopharm COVID-19 aşısı 7 Mayıs 2021’de Sinovac-CoronaVac 1 Haziran 2021’de DSÖ Acil Kullanım Listesi’nde listelenmiştir [296].

Aşı uygulamaları ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 14.01.2021 tarihinde onaylanarak öncelik sağlık çalışanları ve yüksek risk grupları olmak üzere başlatılmıştır. 14 Ocak’tan itibaren CoronaVac ve 12 Nisan 2021’den itibaren ise Pfizer Comirnaty aşıları uygulanmaya başlamıştır. 30 Haziran 2021 tarihinden itibaren 50 yaşından büyüklerin ve sağlık çalışanlarının üçüncü doz aşı olması yönünde karar alınmıştır. 16 Ağustos 2021’de ise yurt dışına çıkışlarda bazı ülkeler tarafından iki doz Pfizer-Comirnaty aşısı istenmesi nedeniyle, iki doz CoronaVac ve bir doz Pfizer Comirnaty yaptıranlara dördüncü doz aşı hakkı tanımlanmıştır. 3

Kasım 2021'de 2 doz Pfizer-Comirnaty aşısını yaptıranlar için 6 ay sonra 3. doz Pfizer- Comirnaty aşısını yapılabileceği yönünde karar alınmıştır.

31.05.2022 tarihi itibarıyla Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşı Bilgilendirme Platformu verilerine göre 1. doz aşı uygulanan 57.843.675 kişi, 2. doz aşı uygulanan 53.067.566 kişi, 3. doz aşı uygulanan 27.850.302 kişi olarak bildirilmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Türü

Bu çalışma, COVID-19 tanısı pozitif olan hastaların özellikleri ve komplikasyonlarını araştırmayı amaçlayan retrospektif bir çalışmadır.

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 11.03.2020-11.03.2021 tarihleri arasında başvurup acil serviste COVID-19 şüphesi olan hastaların alındığı turuncu alanda değerlendirilen ve COVID-19 PCR testi sonucu pozitif olan, taburcu edilen ya da yatış verilen hastaların verileri incelendi.

Araştırma verilerinin standart bir şekilde toplanabilmesi için, Microsoft Excel® programı üzerinde form oluşturuldu. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.07.2021 tarihli KAEK-500 sayılı kararı ile “*çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığı*” onayı alınarak gerçekleştirildi. (Ek-1) T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Hakkında Bilimsel Araştırma Çalışmaları Başvurusu onayı çalışmaya başlanmadan önce alındı. Araştırmada değerlendirilecek olan hastalar hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden (MiaMed®) belirlendi. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite, başvuru tarihi, geliş yakınması, geliş vitalleri (ateş, nabız, parmak ucu satürasyon ölçümü, tansiyon), tetkik edilip edilmediği, akciğer direk grafisi veya tomografisi istenip istenmediği, konsültasyon istenip istenmediği, yatış veya taburculuk durumları, ikinci başvuru durumu ve tarihi, ikinci başvuru şikayeti, ikinci başvuru konsültasyon durumu, ikinci başvuru yatış taburculuk durumu, 3 aylık komplikasyonları (SVO, ARDS, AKI, PTE, AMI, DVT, MODS, eksitus, diğer) verileri Microsoft Excel® üzerinde oluşturulan forma kaydedildi.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların verileri istatistiksel analizin yapılması için SPSS Statistics Version 23.0 yazılımı ile elektronik formatta kaydı gerçekleştirildi.

18 yaş üzeri RT-PCR sonucu pozitif olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. 18 yaş altı hastalar ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

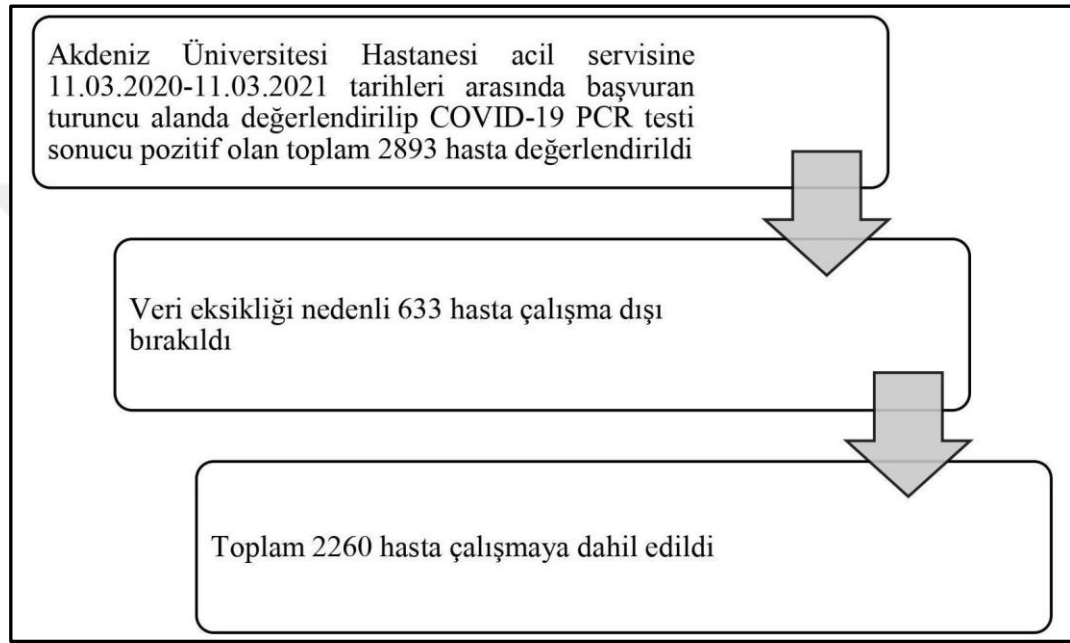
Veri analizleri için öncelikle verinin doğruluğu için değişkenlerin en düşük ve en yüksek değerleri kontrol edildi. Ardından verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Kategorik değişkenler (geliş şikâyetleri, komorbidite gibi) ise Pearson ki-kare ve Fisher's ki kare testi ile incelendi.

COVID-19 tanısı alan hastalarda hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite, başvuru tarihi, geliş yakınması, geliş vitalleri, tetkik edilip edilmediği, akciğer direk grafisi veya tomografisi istenip istenmediği, konsültasyon istenip istenmediği, yatış veya taburculuk durumları, 3 aylık komplikasyonları (SVO, ARDS, AKI, PTE, AMI, DVT, MODS, eksitus, diğer) için betimleyici istatistik analizleri yapıldı.

Bağımlı değişken olan COVID-19 hastalarını ölüm ihtimalinin kategorik bir değişken olması sebebiyle İkili Logistic Regresyon analizleri yapıldı. Bu analizlerde COVID-19 hastalarında ölümü yordama ihtimali olan risk faktörleri modele dâhil edildi. Sıralı lojistik regresyon analizinin uygulanması için gerekli olan paralel eğriler varsayımının karşılanıp karşılanmadığı incelendi. Model uyumunu değerlendirmek için Hosmer - Lemeshow uyum iyiliği istatistikleri kullanıldı. p değeri 0.05'ten küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 11.03.2020-11.03.2021 tarihleri arasında başvuran turuncu alanda değerlendirilip COVID-19 PCR testi sonucu pozitif olan toplam 2893 hasta değerlendirildi. Veri eksikliği nedeniyle 633 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 2260 hasta çalışmaya dâhil edildi.

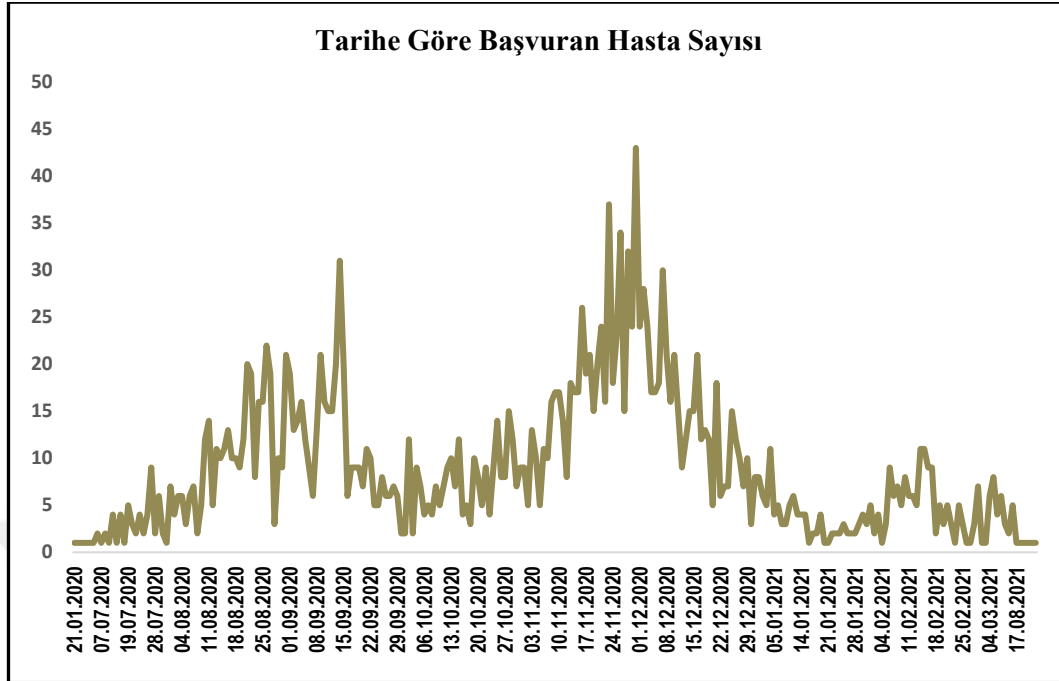


Şekil 4.1. Örneklem akış şeması

4.1. Örneklemen Demografik Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilen hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı 1148 (%50,8) erkek, 1112 (%49,2) kadındı. Cinsiyete göre vaka sayıları açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Hastaların yaş aralığına bakıldığında ortalama yaş 43.88 yıl (ss= 16.74) idi. Erkeklerin yaş ortalaması 45.03 yıl (ss= 16.85), kadınların ise 42.70 yıl (ss = 16.55) idi.

Tarihlere göre başvuruda bulunan test sonucu pozitif olan hasta sayısı aşağıdaki Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Tarihler göre başvuruda bulunan hasta sayısı

4.2. Örneklem Başvuru Şikâyetleri

Hastaların başvuru şikâyetlerine bakıldığında: Öksürük %65,4 ($n= 1478$), miyalji %64 ($n= 1447$), ateş %46,6 ($n= 1053$), boğaz ağrısı %44,9 ($n= 1015$), baş ağrısı %39,8 ($n= 900$), halsizlik %36 ($n= 813$), temaslı olan %26,9 ($n= 608$), balgam %21,6 ($n= 488$), tat koku kaybı %21,5 ($n= 487$), nefes darlığı %17,4 ($n= 393$), ishal %12,4 ($n= 281$), bulantı kusma %4 ($n= 91$) göğüs ağrısı %3,4 ($n= 77$), burun akıntısı %1,7 ($n= 38$), karın ağrısı %1,2 ($n= 28$), iştahsızlık %1 ($n= 22$), baş dönmesi %0,9 ($n= 21$), nonspesifik %1,3 ($n= 29$) olarak bulundu.

En sık başvuru şikâyeti öksürük, miyalji ve ateşti. Hastaların başvuru şikâyeti ve oranları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların başvuru şikâyetleri ve oranları

Başvuru Şikâyeti	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
Öksürük	65,4	1478
Miyalji	64,0	1447
Ateş	46,6	1053
Boğaz Ağrısı	44,9	1015
Baş Ağrısı	39,8	900
Halsizlik	36,0	813
Temas	26,9	608
Balgam	21,6	488
Tat Koku Kaybı	21,5	487
Nefes Darlığı	17,4	393
İshal	12,4	281
Bulantı Kusma	4,0	91
Göğüs Ağrısı	3,4	77
Burun Akıntısı	1,7	38
Karın Ağrısı	1,2	28
İştahsızlık	1,0	22
Baş Dönmesi	0,9	21
Nonspesifik	1,3	29

4.3. Örneklemin Başvuru Vitalleri

Hastaların başvuru esnasında kalp hızı (vuru/dakika), parmak ucu satürasyon değeri (sPO₂), sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg), solunum sayısı (soluk/dakika), ateş (°C) olarak ölçüldü.

Başvuru esnasındaki vital bulguların değerlerine bakıldığında ateş minimum 36°C maksimum 40.8°C idi.

Kalp hızı ortalama değeri 96.80 (ss= 16.13) idi.

Solunum sayısına bakıldığında ise ortalama 20.32 (ss= 3.53) idi.

Hastaların sistolik kan basıncı değerleri ortalama 130.01 (ss= 18.52), medyan değeri 128 mmHg (minimum 70 mmHg, maksimum 207 mmHg) diyastolik kan basıncı değerleri ise ortalama 76.65 (ss= 11.53), medyan değeri 77 mmHg (minimum 32 mmHg, maksimum 147 mmHg) idi.

4.4. Örneklemede Görülen Komorbid Hastalıklar

Toplam 2260 hastanın komorbiditeleri değerlendirildiğinde hipertansiyon %21,8 (n= 493), DM %15,4 (n= 349), KAH %8,7 (n= 196), astım %7,3 (n= 164), depresyon-bipolar bozukluk %5 (n= 112), malignite %2,7 (n= 61), disritmi %2,4 (n= 54), hipotiroidi %2,3 (n= 51), transplantasyon %2 (n= 46), KOAH %1,9 (n= 42), romatolojik hastalık %1,8 (n= 41), KBH %1,3 (n= 29), SVO %1,2 (n= 28), gebe %0,9 (n= 20), hepatit %0,9 (n= 20), PTE %0,8 (n= 19), epilepsi %0,8 (n= 18), inflamatuvar bağırsak hastalığı %0,4 (n= 8), diğer %0,9 (n= 21) olarak komorbiditeleri mevcuttu. Komorbid hastalık dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastalarda görülen komorbiditeler

Komorbid Hastalıklar	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
Hipertansiyon	21,8	493
DM	15,4	349
KAH	8,7	196
Astım	7,3	164
Depresyon-Bipolar Bozukluk	5,0	112
Malignite	2,7	61
Disritmi	2,4	54
Hipotiroidi	2,3	51
Transplantasyon	2,0	46
KOAH	1,9	42
Romatolojik Hastalık	1,8	41
KBH	1,3	29
SVO	1,2	28
Gebe	0,9	20
Hepatit	0,9	20
PTE	0,8	19
Epilepsi	0,8	18
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	0,4	8
Diğer	0,9	21

Kısaltmalar: DM= Diyabetes Mellitus, KAH= Koroner Arter Hastalığı, KOAH= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBH= Kronik Böbrek Hastalığı, SVO= Serebrovasküler Olay, PTE= Pulmoner Tromboemboli

4.5. Örneklemin Tetkik Durumu, Yatış Durumu ve Tekrar Başvurular

Hastaların muayene sonrası akciğer grafisi (PAAC) veya toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istenip istenmediğine bakıldığında ise %96,5 ($n= 2181$) hastadan PAAC grafisi, %18,9 ($n= 428$) hastadan BT istendi. Hastalardan kan tetkiki istenip istenmediğine bakıldığında ise %33,6 ($n= 759$) hastadan kan tetkiki istendi.

Hastaların muayene sonrası konsülte edilip edilmediğine bakıldığında 426 (%18,8) hasta konsülte edildi. Hastaların muayene sonrası yatış taburculuk durumunda ise, 1872 (%82,8) hasta taburcu edildi, 288 (%12,7) hastaya servis yatışı yapıldı, 96 hastaya (%4,2) yoğun bakım yatışı yapıldı, 4 (%0,2) hasta tedavi ret verdi.

Yatan hastaların %58,5'i erkek ($n= 227$), %41,5'i kadın ($n= 161$) idi. Yatan hastalarda erkek oranı kadınlara göre fazlaydı. Yatan hastaların ortalama yaşı 61.44 yıl ($ss=15.12$) olarak hesaplandı. Yatan hastaların yaş ortalaması, örneklemin yaş ortalamasına göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Yatan hastaların komorbiditeleri incelendiğinde ise; en sık görülen 5 komorbidite %53,9 HT ($n= 209$), %36,1 DM ($n= 140$), %24,7 KAH ($n= 96$), %10,1 malignite ($n= 39$), %9,3 astım ($n= 36$) idi. Yatış yapılan hastaların komorbiditeleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Yatış yapılan hastalarda görülen komorbiditeler

Komorbid Hastalıklar	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
Hipertansiyon	53,9	209
DM	36,1	140
KAH	24,7	96
Malignite	10,1	39
Astım	9,3	36
Transplantasyon	8,2	32
KBH	5,9	23
KOAH	5,4	21
Disritmi	5,2	20
SVO	4,6	18
Hipotroidi	2,6	10
Romatolojik Hastalık	2,3	9
Hepatit	2,3	9
PTE	2,3	9
Depresyon-Bipolar Bozukluk	1,5	6
Gebe	1,3	5
Epilepsi	1,3	5
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	0,3	1

Kısaltmalar: DM= Diyabetes Mellitus, KAH= Koroner Arter Hastalığı, KOAH= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBH= Kronik Böbrek Hastalığı, SVO= Serebrovasküler Olay, PTE= Pulmoner Tromboemboli

Yatan hastaların en sık başvuru şikâyetleri ise; %77,8 öksürük ($n= 302$), %66 balgam ($n= 256$), %64,7 ateş ($n= 251$), %63,4 miyalji ($n= 246$), %63,4 halsizlik ($n= 246$), %56,7 nefes darlığı ($n= 220$) idi.

Yatan hastaların başvuru şikâyetleri ve oranları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Yatış yapılan hastaların başvuru şikâyetleri

Yatan Hasta Başvuru Şikâyetleri	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
Öksürük	77,8	302
Balgam	66,0	256
Ateş	64,7	251
Miyalji	63,4	246
Halsizlik	63,4	246
Nefes Darlığı	56,7	220
Baş Ağrısı	27,3	106
Temas	25,3	98
Boğaz Ağrısı	19,8	77
İshal	16,0	62
Tat ve Koku Kaybı	14,7	57
Bulantı Kusma	10,6	41
Göğüs Ağrısı	6,7	26
İştahsızlık	4,4	17
Karın Ağrısı	2,6	10
Baş Dönmesi	2,3	9
Diğer	5,2	20

Hastaların ilk muayene sonrası 15 gün içerisinde tekrar başvurularına bakıldığında 267 (%11,8) hasta tekrar başvuru yaptı. İkinci başvuru yapan hastaların cinsiyet dağılımında 133 erkek (%49,8), 134 kadın (%50,2) mevcuttu. İkinci başvuru yapan hastaların yaş ortalaması 46.70 yıl ($ss= 16.07$) idi. İkinci defa başvuran hastaların 174'ü (%65,2) tetkik edildi, 40 (15) hastaya BT, 257 (%96,3) hastaya PAAC grafisi çekildi. Tetkik sonuçlarında ise ikinci defa başvuran 94 (%35,2) hasta servis yatışı, 14 (%5,2) hasta yoğun bakım yatışı yapıldı. 1 hasta ise tedavi ret verdiği için yatış yapılmadı.

İkinci başvuru şikâyetleri değerlendirildiğinde ise en sık başvuru şikâyeti nefes darlığıydı. Oranlara bakıldığında; nefes darlığı %43,2 (n= 115), öksürük %18,4 (n= 49), göğüs ağrısı %8,2 (n= 22), ateş %7,5 (n= 20), halsizlik %5,6 (n= 15), bulantı kusma %4,5 (n= 12), miyalji %4,9 (n= 13), döküntü %3 (n= 8) boğaz ağrısı %3 (n= 8), baş ağrısı %2,2 (n= 6), ishal %1,9 (n= 5), non spesifik %7,5 (n= 20) idi.

Hastaların ikinci başvuru şikâyetleri ve oranları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların ikinci başvuru şikâyetleri

İkinci Başvuru Şikâyetleri	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
Nefes Darlığı	43,2	115
Öksürük	18,4	49
Göğüs Ağrısı	8,2	22
Ateş	7,5	20
Halsizlik	5,6	15
Bulantı Kusma	4,5	12
Miyalji	4,9	13
Döküntü	3,0	8
Boğaz Ağrısı	3,0	8
Baş Ağrısı	2,2	6
İshal	1,9	5
Nonspesifik	7,5	20

Bu çalışmada primer komplikasyon olarak AKI, PTE, SVO, AMI, ARDS, DVT, Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve eksitusu araştırdık.

Hastalarda görülen en sık komplikasyon; %7,4 (n= 168) AKI idi. Diğer komplikasyonlar ise; %2,2 MODS (n= 49), %3,7 ARDS (n= 83), %2,1 AMI (n= 48), %0,8 PTE (n= 19), %0,7 SVO (n= 15), %0,5 DVT (n= 12), %0,3 MAS (n= 7), %0,3 pnömotoraks (n= 6), %0,2 gastrointestinal kanama (n= 5), %4,4 eksitus (n= 99), diğer %0,8 (n= 18) idi. Komplikasyonlar ve oranları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastalarda görülen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
AKI	7,4	168
MODS	2,2	49
ARDS	3,7	83
AMI	2,1	48
PTE	0,8	19
DVT	0,5	12
SVO	0,7	15
MAS	0,3	7
Pnömotoraks	0,3	6
Gastrointestinal Kanama	0,2	5
Eksitus	4,4	99
Diğer	0,8	18

Kısaltmalar: AKI= Akut Böbrek Hasarı, MODS= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, ARDS= Akut Respiratuar Distress Sendromu, AMI= Akut Miyokard Enfarktüsü, PTE= Pulmoner Tromboemboli, DVT= Derin Ven Trombozu, SVO= Serebrovasküler Olay, MAS= Makrofaj Aktivasyonu Sendromu

İkinci defa başvuran hastaların komplikasyonlarına bakıldığında AKI yine en yüksek oranda görülmektedir. AKI %8,2 (n= 22), ARDS %4,1 (n= 11), AMI %2,6 (n= 7), MODS %1,9 (n= 5), PTE %1,5 (n= 4), SVO %0,4 (n= 1), pnömotoraks %0,4 (n= 1), diğer %1,1 (n= 3), eksitus %6 (n= 16) idi.

İkinci başvuru yapan hastalarda görülen komplikasyonlar Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. İkinci başvuru yapan hastalarda görülen komplikasyonlar

İkinci Başvuru Komplikasyonlar	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
AKI	8,2	22
ARDS	4,1	11
AMI	2,6	7
MODS	1,9	5
PTE	1,5	4
SVO	0,4	1
Pnömotoraks	0,4	1
Eksitus	6,0	16
Diğer	1,1	3

Kısaltmalar: AKI= Akut Böbrek Hasarı, MODS= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, ARDS= Akut Respiratuar Distress Sendromu, AMI= Akut Miyokard Enfarktüsü, PTE= Pulmoner Tromboemboli, DVT= Derin Ven Trombozu, SVO= Serebrovasküler Olay

Yatan hastaların komplikasyonlarını bakıldığında ise en sık görülen komplikasyonlar: %36,6 AKI ($n= 142$), %19,6 ARDS ($n= 76$), %12,1 MODS ($n= 47$), %8,2 AMI ($n= 32$), %3,6 SVO ($n= 14$) idi. Yatan hastaların komplikasyonları Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Yatış yapılan hastalarda görülen komplikasyonlar

Yatış Yapılan Hastaların Komplikasyonları	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
AKI	36,6	142
ARDS	19,9	76
MODS	12,1	47
AMI	8,2	32
SVO	3,6	14
PTE	2,8	11
DVT	2,8	11
MAS	1,5	6
Gastrointestinal Kanama	1,3	5
Pnömotorax	1,3	5
Eksitus	21,4	83

Kısaltmalar: **AKI**= Akut Böbrek Hasarı, **MODS**= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, **ARDS**= Akut Respiratuar Distress Sendromu, **AMI**= Akut Miyokard Enfarktüsü, **PTE**= Pulmoner Tromboemboli, **DVT**= Derin Ven Trombozu, **SVO**= Serebrovasküler Olay, **MAS**= Makrofaj Aktivasyonu Sendromu

Örneklemin ölüm oranı %4,4 ($n= 99$) olarak bulundu. Bu oran yatan hastalarda %25,4 idi. Ölen hastaların %64,6’sı ($n= 64$) erkek, %35,4’ü ($n= 35$) kadındı. Ölen hastalar arasında erkek cinsiyetin daha fazla oranda olduğu görüldü.

Ölen hastaların yaş ortalaması 70.24 ($ss= 12.39$) yıl idi. Ölen hastaların genel örneklem yaş ortalamasına göre ileri yaşta olduğu görüldü.

Ölen hastaların komorbiditelerine bakıldığında en sık görülen beş komorbidite; HT %64,6 ($n= 64$), DM %39,4 ($n= 39$), KAH %39,4 ($n= 39$), malignite %14 ($n= 14$), SVO %12,1 ($n= 12$) idi.

Ölen hastaların en sık başvuru şikâyetleri ise öksürük %86,9 ($n= 86$), ateş %69,7 ($n= 69$), nefes darlığı %66,7 ($n= 66$), balgam %65,7 ($n= 65$), miyalji %52,5 ($n= 52$), halsizlik %51,5 ($n= 51$) idi.

Ölen hastalarda en sık görülen komplikasyonlar ise; AKI %65,7 ($n= 65$), ARDS %63,6 ($n= 63$), MODS %48,5 ($n= 48$), AMI %18,2 ($n= 18$), SVO %8,1 ($n=$

8) idi. Ölen hastalarda görülen komplikasyonlar ve oranları Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Ölen hastalarda görülen komplikasyonlar

Ölen Hastaların Komplikasyonları	Görülme Oranı (%)	Hasta Sayısı (n)
AKI	65,7	65
ARDS	63,6	63
MODS	48,5	48
AMI	18,2	18
SVO	8,1	8
PTE	6,1	6
DVT	5,1	5
MAS	1,0	1
Gastrointestinal Kanama	1,0	1
Pnömotorax	1,0	1
Eksitus	21,4	83

Kısaltmalar: AKI= Akut Böbrek Hasarı, MODS= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, ARDS= Akut Respiratuar Distress Sendromu, AMI= Akut Miyokard Enfarktüsü, PTE= Pulmoner Tromboemboli, DVT= Derin Ven Trombozu, SVO= Serebrovasküler Olay, MAS= Makrofaj Aktivasyonu Sendromu

4.6. İkili Lojistik Regresyon Analizleri

Hastalarda ölüm ihtimalini kestirmek için İkili Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Ölüm ihtimalini arttırması beklenen faktörler modele bağımsız değişken olarak eklenmiştir. Modelde bağımsız değişken hastanın ölüm ihtimalidir.

Buna göre AKI olan hastaların ölüm ihtimali AKI olmayan hastalara göre 2.58 kat daha olasıdır, (OR= 2.58, %95 GA [1.08, 5.89]). Takiplerinde ARDS gelişen hastaların ölme ihtimali ARDS gelişmeyen hastalara göre 40 kat daha fazladır (OR= 39.79, %95 GA [15, 105.54]). Ek hastalık olarak HT’si olan hastaların ölme ihtimali HT’si olmayanlara göre 2.42 kat daha olası olarak görülmektedir (OR = 2.42, %95 GA [1.05, 5.57]). Aynı zamanda ek hastalık olarak KAH’ı olan hastalarda ölüm ihtimali olmayanlara göre 2.7 kat daha olası görülmektedir (OR= 2.68, %95 GA [1.13, 6.36]). Takiplerinde MODS gelişen hastalarda ölüm ihtimali gelişmeyenlere göre 419 kat artmış olarak bulundu (OR= 419.38, %95 GA [34.27, 5131.83]). Geliş şikâyeti olarak nefes darlığı görülen hastalarda ölüm ihtimali olmayanlara göre 3.29 kat artmış olarak bulundu (OR=

3.29, %95 GA [1.49, 7.27]). Ölüm için ihtimali arttıran ve etkilemeyen değerler Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Ölüm olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
AKI	2.58	1.08	5.89	0.03*
ARDS	39.79	15	105.54	<.001**
Astım	0.65	0.18	2.34	0.51
Balgam	1.38	0.57	3.36	0.48
Baş Ağrısı	0,63	0,24	1,70	0,37
Boğaz Ağrısı	0.44	0.163	1.205	0.11
Malignite	1.05	0.207	5.354	0.95
Cinsiyet	1.334	0.608	2.926	0.47
Depresyon-Bipolar Bozukluk	0.2326	0.014	3.810	0.31
Disritmi	1.8682	0.522	6.685	0.34
DM	1.1364	0.516	2.500	0.75
DVT	1.1599	0.059	22.607	0.92
Gastrointestinal Kanama	0.2039	0.0000	114702.32	0.81
Halsizlik	0.4807	0.211	1.090	0.08
Hepatit	0.0970	0.0001	161.21	0.54
Hipotroidi	0.3503	0.027	4.438	0.41
HT	2.4209	1.051	5.571	0.04*
İshal	0.3865	0.097	1.532	0.18
KAH	2.6877	1.135	6.362	0.02*
Kas Eklem Ağrısı	0.6449	0.3	1.391	0.26
KBH	0.4367	0.054	3.515	0.43
KOAH	0.7931	0.154	4.08	0.78
MAS	0.2346	0.017	3.196	0.28
AMI	2.9343	0.866	9.942	0.08
MODS	419.38	34.272	5131.835	<.001**
Nabız	0.9813	0.96	1.002	0.08
Nefes Darlığı	3.2922	1.49	7.274	0.003*
Öksürük	2.20	0.721	6.721	0.1655
PAAC	1,2358	0,3469	4,4022	0,7439

Tablo 4.10 (Devam). Ölüm olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
BT	2.5136	1.497	4.218	0.0005**
Pnömotoraks	1.556	0.17	14.3106	0.696
PTE (Özgeçmiş)	0.2610	0.030	2.24	0.2213
PTE (Komplikasyon)	4.6228	1.336	15.99	0.016*
Romatolojik Hastalık	1.0905	0.246	4.818	0.9090
SVO (Özgeçmiş)	5.0771	2.062	12.5	0.0004**
SVO (Komplikasyon)	4.2638	1.25	14.534	0.0205*
Tat Koku Kaybı	0.7439	0.388	1.425	0.3728
Temas	0.9096	0.536	1.541	0.724
Tetkik	11.0379	4.831	25.214	<0.0001**
Transplantasyon	1.8066	0.790	4.127	0.1606
Sabit				0.002*

Kısaltmalar: **AKI**= Akut Böbrek Hasarı, **ARDS**= Akut Respiratuar Distress Sendromu, **DM**= Diyabetes Mellitus, **DVT**= Derin Ven Trombozu, **HT**= Hipertansiyon, **KAH**= Koroner Arter Hastalığı, **KBH**= Kronik Böbrek Hastalığı, **KOAH**= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **MAS**= Makrofaj Aktivasyon Sendromu, **AMI**= Akut Miyokard Enfarktüsü, **MODS**= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, **PAAC**= Posteroanterior Akciğer Grafisi, **BT**= Bilgisayarlı Tomografi, **PTE**= Pulmoner Tromboemboli, **SVO**= Serebrovasküler Olay

Hastalarda görülen komplikasyonları tek tek incelediğimizde PTE gelişme olasılığını anlamlı arttıran parametreler olarak komorbiditelerden DM (OR= 0.15, %95 GA [0.027, 0.093], PTE (OR= 33.35, %95 GA [5.81, 191.28]) geçmişi olan hastalarda PTE olasılığını artmış olarak bulundu. Ayrıca komplikasyon olarak hepatit (OR= 16.99 %95 GA [1.69, 170.74] gelişen hastalarda PTE olma olasılığını istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takiplerinde eksitus (OR= 14.17, %95 GA [2.67,75.23]) gelişen hastalarda PTE'nin ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

PTE olasılığını arttıran ve etkilemeyen değerler Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. PTE olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
AKI	1.0384	0.216	4.978	0.96
ARDS	0.2166	0.023	2.043	0.18
Astım	1.6512	0.391	6.960	0.49
Boğaz Ağrısı	1.0547	0.308	3.611	0.93
Malignite	2.4554	0.339	17.786	0.3739
Disritmi	0.8619	0.138	5.375	0.8735
DM	0.1587	0.027	0.93	0.04*
DVT	14.717	0.73	296.5	0.08
Eksitus	14.17	2.671	75.235	0.0018*
Hepatit	16.9966	1.691	170.747	0.0161*
HT	3.253	0.941	11.245	0.062
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	2.226	0.025	192.152	0.72
KAH	2.212	0.52	9.408	0.282
KBH	0.916	0.082	10.186	0.943
Konsültasyon	2.076	0.554	7.77	0.277
AMI	1.61	0.234	11.038	0,627
MODS	0.144	0.007	2.621	0,19
Nabız	1.0033	0.975	1.03	0.8152
PTE (Özgeçmiş)	33.358	5.817	191.28	0.0001*
SVO	0.539	0.04	7.15	0.639
Tat Koku Kaybı	1.1650	0.342	3.96	0.8069
Sabit				<0.0001

Kısaltmalar: AKI= Akut Böbrek Hasarı, ARDS= Akut Respiratuvar Distress Sendromu, DM= Diyabetes Mellitus, DVT= Derin Ven Trombozu, HT= Hipertansiyon, KAH= Koroner Arter Hastalığı, KBH= Kronik Böbrek Hastalığı, AMI= Akut Miyokard Enfarktüsü, MODS= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, PTE= Pulmoner Tromboemboli, SVO= Serebrovasküler Olay

Komplikasyon olarak SVO gelişen hastalarda anlamlı olan parametrelere baktığımızda, komorbidite olarak özgeçmişinde SVO (OR= 14.05, %95 GA [2.40, 82.32]) ve malignite (OR= 19.56, %95 GA [4.02, 95.01]) bulunan hastalarda komplikasyon olarak SVO gelişme ihtimalini istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takiplerinde diğer gelişen komplikasyonlarla SVO gelişme ihtimalini arttıran diğer parametreler ise AKI (OR= 21.09, %95 GA [4.95, 96.84]), ARDS (OR= 0.06, %95

GA [0.005, 0.67]), gastrointestinal kanama (OR= 195.88, %95 GA [3.29, 11632.98]), MODS (OR= 0.05, %95 GA [0.003, 0.84]) gelişen hastalarda SVO gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine eksitus (OR= 30.88, %95 GA [6.20, 153.61]) ile sonuçlanan hastalarda SVO olma ihtimali anlamlı bulundu.

SVO ihtimalini arttıran ve etkilemeyen parametreler Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. SVO olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
AKI	21.9098	4.956	96.849	<0.0001
ARDS	0.0629	0.005	0.678	0.0226
Astım	4.268	0.770	2364	0.096
Malignite	19.568	4029	95.01	0.0002
Disritmi	0.273	0.011	6.75	0.428
DM	0.846	0.199	3.599	0.821
Eksitus	30.882	6.208	153.616	<0.0001
Gastrointestinal Kanama	195.883	3.298	11632.986	0.011
HT	2.147	0.520	8.850	0.290
AMI	0.282	0.028	2.794	0.279
MODS	0.051	0.003	0.848	0.038
Nabız	1.017	0.977	1.059	0.391
SVO	14.057	2.400	82.324	0.0034
Tat Koku Kaybı	0.223	0.004	11.186	0.452
Sabit				<0.0001

Kısaltmalar: **AKI** = Akut Böbrek Hasarı, **ARDS** = Akut Respiratuar Distress Sendromu, **DM** = Diyabetes Mellitus, **HT** = Hipertansiyon, **AMI** = Akut Miyokard Enfarktüsü, **MODS** = Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, **SVO** = Serebrovasküler Olay

DVT olasılığını arttıran durumlara baktığımızda ise özgeçmişinde malignite (OR= 19.81, %95 GA [1.61, 242.29]) bulunan hastalarda, takiplerinde PTE (OR= 76.39, %95 GA [1.23, 4741.59]) ve AKI (OR= 327.37, %95 GA [11.45, 9356.78]) gelişen hastalarda DVT gelişme ihtimali anlamlı olarak bulundu.

DVT olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler Tablo 4.13’te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. DVT olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
AKI	327.37	11.45	9356.78	0.0007*
ARDS	1.93	0.086	43.38	0.67
Malignite	19.81	1.61	242.3	0.0194*
DM	1.12	0.17	7.33	0.9005
Eksitus	1.23	0.076	19.91	0.88
HT	0.45	0.08	2.61	0.37
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	118.93	0.25	57049.51	013
BT	0.5321	0.044	6.46	0.62
KAH	0.12	0.0031	4.94	0.266
KBH	0.48	0.0155	14.60	0.67
MAS	2146	0.684	673.20	0.081
MODS	0.48	0.0277	8.33	0.614
Nabız	1.0253	0.97	1.09	0.3992
PTE (Özgeçmiş)	6.85	0.038	1237.4	0.47
PTE (Komplikasyon)	76.4	1.231	4741.59	0.0395*
Romatolojik Hastalık	20.576	0.505	839.111	0.11
SVO (Özgeçmiş)	11.293	0.463	275.41	0.136
Tat Koku Kaybı	1.73	0.285	10.57	0.55
Transplantasyon	3.7	0.340	40.186	0.282
Sabit				0.0007

Kısaltmalar: **AKI**= Akut Böbrek Hasarı, **ARDS**= Akut Respiratuvar Distress Sendromu, **DM**= Diyabetes Mellitus, **HT**= Hipertansiyon, **KAH**= Koroner Arter Hastalığı, **KBH**= Kronik Böbrek Hastalığı, **MAS**= Makrofaj Aktivasyon Sendromu, **MODS**= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, **BT**= Bilgisayarlı Tomografi, **PTE**= Pulmoner Tromboemboli, **SVO**= Serebrovasküler Olay

AMI görülme olasılığını arttıran parametrelere baktığımızda ise; komorbidite olarak özgeçmişinde HT (OR= 4.31, %95 GA [1.83, 10.18]), KOAH (OR= 3.92, %95 GA [10.07, 14.27]), KAH (OR= 5.37, %95 GA [2.43, 11.86]) olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takiplerinde gelişen komplikasyonlara AMI olasılığını arttıran durumlar AKI (OR= 4.40, %95 GA [1.92, 10.89]), gastrointestinal kanama (OR= 19.37, %95 GA [1.41, 264.29]) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. AMI görülme olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. AMI olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
AKI	4.408	1.925	10.096	0.0004
ARDS	2.346	0.596	9.231	0.2221
Astım	1.536	0.478	4.932	0.470
Malignite	1.059	0.238	4.699	0.939
Depresyon-Bipolar Bozukluk	1.19	0.151	9.353	0.868
Disritmi	0.568	0.101	3.192	0.521
DM	1.374	0.642	2.937	0.412
Eksitus	2.458	0.684	8.829	0.168
Gastrointestinal Kanama	19.371	1.419	264.29	0.026
HT	4.317	1.831	10.181	0.0008
KAH	5.375	2.435	11.863	<0.0001
KBH	0.41	0.060	2.798	0.363
KOAH	3.924	1.079	14.273	0.037
MODS	0.721	0.174	2.980	0.651
Nefes Darlığı	0.410	0.168	1.0008	0.050
PTE (Komplikasyon)	1.543	0.198	12.028	0.678
SVO (Özgeçmiş)	2.757	0.749	10.144	0.126
SVO (Komplikasyon)	0.824	0.156	4.352	0.820
Sabit				< 0.0001

Kısaltmalar: **AKI**= Akut Böbrek Hasarı, **ARDS**= Akut Respiratuar Distress Sendromu, **DM**= Diyabetes Mellitus, **HT**= Hipertansiyon, **KAH**= Koroner Arter Hastalığı, **KBH**= Kronik Böbrek Hastalığı, **KOAH**= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **MODS**= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, **PTE**= Pulmoner Tromboemboli, **SVO**= Serebrovasküler Olay

ARDS olasılığını arttıran parametrelere baktığımızda ise; geliş şikâyeti olarak nefes darlığı ile başvuran hastalarda (OR= 3.30, %95 GA [1.44, 7.59]) ARDS gelişme olasılığını istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takiplerinde gelişen komplikasyonlara göre ARDS olasılığını arttıran durumlar ise; MODS (OR= 4.99, %95 GA [1.36, 18.33]), MAS (OR= 14.64, %95 GA [1.70, 126.09]), Pnömotoraks (OR= 263.14, %95 GA [27.24, 2541.52]) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine takiplerinde eksitus gelişen hastalarda (OR= 69.63, %95 GA [25.56, 189.67]) ARDS'nin neden olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ARDS olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15. ARDS olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
AKI	2.356	0.879	6.318	0.088
Astım	0.194	0.028	1.347	0.097
Malignite	1.774	0.423	7.427	0.432
Depresyon-Bipolar Bozukluk	1.8360	0.287	11.726	0.5207
Disritmi	0.223	0.015	3.333	0.277
DM	2.244	0.961	5.240	0.061
DVT	0.631	0.040	9.763	0.741
Epilepsi	1.167	0.043	31.256	0.926
Eksitus	69.630	25.561	189.674	<0.0001
Hepatit	6.656	0.771	57.431	0.084
Hipotroidi	0.575	0.022	15.015	0.739
HT	1.056	0.450	2.477	0.9
KAH	0.59	0.204	1.706	0.33
KBH	4.767	0.719	31.59	0.105
KOAH	1.38	0.242	7.858	0.716
MAS	14.646	1.701	126.091	0.014
MODS	4.994	1.36	18.332	0.015
Nefes Darlığı	3.308	1.441	7.59	0.004
Pnömotoraks	263.144	27.245	2541.52	<0.0001
PTE (Özgeçmiş)	0.855	0.005	139.671	0.952
PTE (Komplikasyon)	0.695	0.076	6.322	0.747
SVO (Özgeçmiş)	2.406	0.34	17	0.378
SVO (Komplikasyon)	0.168	0.014	1.986	0.157
Transplantasyon	0.817	0.152	4.383	0.813
Sabit	14.646			< 0.0001

Kısaltmalar: **AKI**= Akut Böbrek Hasarı, **DM**= Diyabetes Mellitus, **DVT**= Derin Ven Trombozu, **HT**= Hipertansiyon, **KAH**= Koroner Arter Hastalığı, **KBH**= Kronik Böbrek Hastalığı, **KOAH**= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **MA**= Makrofaj Aktivasyon Sendromu, **MODS**= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, **PTE**= Pulmoner Tromboemboli, **SVO**= Serebrovasküler Olay

MODS'u arttıran parametrelere baktığımızda ise; komorbidite olarak romatolojik hastalık (OR= 37.82, %95 GA [1.66, 859.02]), transplantasyon (OR= 42.96, %95 GA [1.72, 1071.92]) öyküsü olan hastalarda MODS görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takiplerinde gelişen AKI (OR= 23.60, %95 GA [4.25, 131.04]), ARDS (OR= 15.68, %95 GA [3.005, 81.82]) gibi

komplikasyonların MODS olasılığını arttırdığını istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine takiplerinde eksitus gelişen hastalarda (OR= 764.45, %95 GA [40.18, 14541.31]) MODS'un neden olma olasılığını istatistiksel olarak artmış bulundu. MODS'u arttıran ve etkilemeyen parametreler Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. MODS olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
AKI	23.6025	4.251	131.04	0.0003
Malignite	4.362	0.513	37.04	0.177
Depresyon-Bipolar Bozukluk	0.110	0.0006	22.116	0.415
Disritmi	4.352	0.138	136.435	0.402
DM	1.602	0.353	7.262	0.541
DVT	0.735	0.018	28.896	0.869
Epilepsi	16.747	0.0015	190935.692	0.554
Eksitus	764.459	40.188	14541.319	<0.0001
Gastrointestinal Kanama	41.053	0.016	102418.399	0.351
Hepatit	6.054	0.031	1156.195	0.501
HT	0.253	0.046	1.388	0.113
KAH	0.262	0.049	1.394	0.116
KBH	1.734	0.136	22.0004	0.671
KOAH	1.974	0.126	30.881	0.627
ARDS	15.682	3.005	81.827	0.001
Nefes Darlığı	1.234	0.292	5.212	0.774
PTE (Özgeçmiş)	13.77	0.0001	1957597.75	0.664
PTE (Komplikasyon)	0.280	0.0092	8.496	0.464
Romatolojik Hastalık	37.821	1.66	859.02	0.022
SVO (Özgeçmiş)	6.386	0.60	67.71	0.123
SVO (Komplikasyon)	2.942	0.11	75.72	0.514
Transplantasyon	42.966	1.722	1071.92	0.0220

Kısaltmalar: AKI= Akut Böbrek Hasarı, ARDS= Akut Respiratuar Distress Sendromu, DM= Diyabetes Mellitus, DVT= Derin Ven Trombozu, HT= Hipertansiyon, KAH= Koroner Arter Hastalığı, KBH= Kronik Böbrek Hastalığı, KOAH= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, PTE= Pulmoner Tromboemboli, SVO= Serebrovasküler Olay

AKI'nın komplikasyon olarak görülme olasılığını arttıran parametrelere baktığımızda ise; geliş şikâyeti olarak nefes darlığı (OR= 2.33, %95 GA [1.44, 3.78]) ile gelen hastalarda AKI görülme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların komorbiditelerine göre AKI görülme olasılığına baktığımızda ise; epilepsi (OR= 9.52, %95 GA [2.24, 40.33]), HT (OR= 6.31, %95 GA [3.80, 10.50]), KAH (OR= 2.32, %95 GA [1.36, 3.94]) transplantasyon (OR= 13.61, %95 GA [6.10, 30.37]) olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takiplerinde DVT (OR= 47.17, %95 GA [3.96, 561.31]), hepatit (OR=5.29, %95 GA [1.26, 22.21]), MODS (OR= 16.22, %95 GA [4.49, 58.59]), SVO (OR= 8.82, %95 GA [1.68, 46.39]) komplikasyonları gelişen hastalarda AKI görülme olasılığı artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine takiplerinde eksitus (OR= 2.95, %95 GA [1.17, 7.44]) gelişen hastalarda AKI'nın neden olma olasılığını istatistiksel olarak anlamlı bulundu. AKI'yı arttıran ve etkilemeyen parametreler Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. AKI olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
MAS	2.99	0.363	24.768	0.308
Astım	1.058	0.496	2.255	0.883
Malignite	1.173	0.425	3.237	0.756
Depresyon- Bipolar Bozukluk	0.831	0.217	3.186	0.787
Disritmi	0.546	0.191	1.564	0.26
DM	1.435	0.878	2.34	0.148
DVT	47.17	3.965	561.318	0.002
Epilepsi	9.523	2.248	40.337	0.0022
Eksitus	2.952	1.170	7.447	0.0218
Gastrointestinal Kanama	3.097	0.280	34.234	0.356
Hepatit	5.296	1.262	22.218	0.022
Hipotiroidi	1.235	0.385	3.960	0.721
HT	6.319	3.802	10.503	<0.0001
KAH	2.324	1.368	3.948	0.0018

Tablo 4.17 (Devam). AKI olasılığını arttıran ve etkilemeyen parametreler

Değişkenler	Odds	95% GA		p
		Düşük	Yüksek	
KBH	2.226	0.713	6.94	0.167
KOAH	1.272	0.447	3.622	0.651
MODS	16.224	4.492	58.591	<0.0001
ARDS	1.851	0.668	5.126	0.235
Nefes Darlığı	2.337	1.443	3.786	0.0006
Pnömotoraks	2.363	0.208	26.743	0.487
PTE (Özgeçmiş)	2.709	0.55	13.328	0.22
PTE (Komplikasyon)	1.827	0.453	7.367	0.396
Romatolojik Hastalık	0.18	0.013	2.39	0.193
SVO (Özgeçmiş)	1.69	0.445	6.42	0.44
SVO (Komplikasyon)	8.828	1.68	46.395	0.0101
Transplantasyon	13.618	6.106	30.372	<0.0001

Kısaltmalar: **AKI**= Akut Böbrek Hasarı, **ARDS**= Akut Respiratuar Distress Sendromu, **DM**= Diyabetes Mellitus, **DVT**= Derin Ven Trombozu, **HT**= Hipertansiyon, **KAH**= Koroner Arter Hastalığı, **KBH**= Kronik Böbrek Hastalığı, **KOAH**= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **MAS**= Makrofaj Aktivasyon Sendromu, **MODS**= Multipl Organ Disfonksiyonu Sendromu, **PTE**= Pulmoner Tromboemboli, **SVO**= Serebrovasküler Olay

5. TARTIŞMA

İki yılın üzerinde bir zamandır, tüm dünyada milyonlarca insanın sağlık durumunu etkileyen, çok fazla ölümle sonuçlanmış, ülkelerin yaşam koşullarını tamamen yakın değiştirmiş, vücuttaki patofizyolojik mekanizmaları, doku ve organ sistemleri üzerindeki etkisi, tedavi yaklaşımları halen tartışma ve araştırma konusu olan COVID-19 pandemisiyle mücadeleye devam edilmektedir.

Dünya’da aşı uygulaması sonrası mortalite ve hastalık şiddeti azalmasına rağmen pandemi süreci varlığını devam ettirmektedir. Pandemi başladığından bu yana COVID-19 hızlı bir yayılım göstermiş etkin bir tedavi modalitesi yoktur. Bu nedenle; izolasyon önlemleri, erken tanı yöntemleri, kötü sonlanım açısından risk faktörlerini ve klinik durumları belirlemek amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda COVID-19’un klinik belirtileri, epidemiyolojik özellikleri ve komplikasyonları belirlenmeye çalışılmıştır.

Aşılama çalışmalarına rağmen dünya genelinde delta varyantı gibi varyantların ortaya çıkması nedenli geniş kitleleri etkileyen bir salgın meydana gelmiştir. Pandeminin başlangıcında yüksek ölüm oranları genelde yaşlı nüfusta meydana gelirken, aşılama çalışmalarının ilk olarak yaşlı nüfus ve immünsüpresif hastalar gibi özellikli gruba önce ve yoğun uygulanması nedenli daha sonra yayılım genç nüfus ve ek hastalığı olmayan grupta daha sık görülmeye başlanmıştır.

COVID-19’un klinik özellikleri ve komplikasyonları çeşitlilik göstermektedir. COVID-19’un erken ve geç komplikasyonları üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle solunum komplikasyonları ön planda olmak üzere akciğer-fibrozisi, VTE, arteriyel tromboz, AMI, miyokardit, SVO, dermatolojik komplikasyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar, duygudurum bozuklukları gibi komplikasyonlar tanımlanmıştır.

Bu çalışmada primer olarak 90 günlük gelişebilecek AKI, ARDS, MODS, SVO, DVT, PTE, AMI, Eksitus gibi komplikasyonları belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda sekonder olarak hastaların epidemiyolojik, demografik özelliklerini, geliş şikâyetlerini, geliş vital değerlerini ve hastaneye yatış oranları da araştırılmıştır.

AKI, COVID-19 tanısı alan hastalarda sıklıkla görülen komplikasyonlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum hastalık esnasında kullanılan ilaçlar, hipovolemi, endotel disfonksiyonu, viral invazyon, sistemik inflamasyon gibi birçok faktör nedeniyle gelişebilmektedir. COVID-19'da böbrek tutulumu yaygındır. Proteinüri, hematüriden AKI'ye kadar değişen klinik durumlar görülebilmektedir. AKI, COVID-19 hastalarında yüksek mortalite ile ilişkilidir ve COVID-19 hastalarında mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [297]. AKI oranları coğrafi bölgelere ve çeşitli sağlık kurumlarına göre değişim göstermektedir. Örneğin Çin'de yayımlanan çalışmalarda ABD ve Avrupa'ya göre AKI insidansı daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu farklılıklar da hasta popülasyonları arasındaki bazı farklılıklara (komorbiditeler, yaş ortalaması, hastalık şiddeti vb.) bağlanmıştır. Rapor edilen AKI oranları farklılıklar göstermektedir. Serviste yatan hastaların yaklaşık %20'sinin, YBÜ'de yatan hastaların yaklaşık %50'sinin AKI'den etkilendiği belirtilmektedir [297]. 1 Mart 2020 - 5 Nisan 2020 tarihleri arasında ABD'de 13 hastanenin verilerinin toplandığı retrospektif bir araştırmada COVID-19 PCR testi pozitif olan hastaneye yatırılan 5449 hasta incelenmiş ve AKI insidansı ve renal replasman tedavisi (RRT) bakılmış ve yatan hastaların %36,6'sında ($n= 1993$) AKI geliştiği belirtilmiştir. Yaklaşık %14,3'ünde RRT gerektiği belirtilmiştir [298]. Güney Kore Doegou'da yapılan bir çalışmada yatarak tedavi alan 164 COVID-19 hastasında AKI insidansı incelenmiş ve 164 hastanın %18,3'ünde ($n= 30$) olarak belirtilmiştir. AKI gelişen hastalarda mortalite oranı %50,6 ($n= 17$) olarak belirtilmiştir [190]. Yine 10 Mart 2020 ile 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında ABD'de yapılan çok merkezli bir gözlemsel kohort çalışmasında hastaneye kaldırılan 22.122 hastanın (2600 COVID PCR⁺, 19.522 PCR⁻) değerlendirilmesinde COVID-19 hastalarında (%30,6) COVID-19 olmayanlara göre (%18,2) daha fazla AKI geliştiği belirtilmiştir [196].

Bizim çalışmamızda da AKI oranı %7,4 ($n= 168$) olarak bulundu. Yatan hastalarda bu oran %36,6 ($n= 142$)'yken , ölen hastalarda bu oran %65,7 ($n= 65$) olarak bulundu. Bizim çalışmamızdaki AKI verileri literatür ile genel olarak uyumlu tespit edilirken bazı çalışmalara göre yüksek oranda olduğu görüldü. Bu durumun ön planda yatan hastaları servis hastası ve yoğun bakım hastası olarak ayrı incelememize bağlı olduğunu düşünüyoruz. Yine pandeminin ilk dönemlerinde

artan hastane doluluk oranına ve bakım oranının bir nebze azalmış olmasına bağlı olabilir.

Bu çalışmada eksitus olasılığını arttıran nedenler incelendiğinde, AKI'nın eksitus ile ilişkili olduğu bulundu. Genel hasta popülasyonunda AKI gelişme riskini arttıran nedenlere bakıldığında ise, komorbidite olarak KAH ve HT olan hastalarda risk artmış olarak bulundu. Bu hastalardaki artış genellikle ileri yaş, çoklu medikasyon kullanımı ve bu hasta grubunda hastalık şiddetinin artması ve buna bağlı yüksek yatış oranları olması nedenlidir. Yine komorbidite olarak epilepsi tanısı olan hastalarda da AKI olasılığındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Fakat bu durumun hasta sayısının az olmasına bağlı rastlantısal olduğu düşünülmüştür. Hastanemiz transplantasyon ünitesi bakımından ülkemizin önde gelen hastanelerinden biridir. Bu çalışmada transplantasyon hastalarında da AKI gelişme riski artmış bulundu. Bu durum yine transplant hastalarının altta yatan komorbiditeleri, çoklu medikasyon kullanımı, immünsupresyon ve pandeminin ilk dönemlerinde muhtemelen sağlık kontrollerini aksatmaları nedenlidir. Başvuru şikâyeti olarak nefes darlığı ile gelen hastalarda AKI gelişme riski artmış olarak bulundu. Bu durum nefes darlığı ile gelen hastaların çoğunlukla hastalık şiddetinin ciddi olması, servis veya yoğun bakım yatışlarının yüksek oranda olması bakımından anlamlıdır. Takiplerinde gelişen komplikasyonlara göre AKI gelişme riskini arttıran durumlara baktığımızda ise; MODS, hepatit, SVO gibi komplikasyonların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. MODS, çoklu sistem tutulumu ile seyrettiği için ve MODS gelişen hastalar genellikle ciddi hastalık ile takip edildiği için MODS ve AKI gelişimi arasındaki ilişki anlamlıdır. Yine hepatitin de MODS durumunda görülebilecek tablolardan bir tanesi olabileceği ve COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara sekonder gelişebilir. COVID-19 enfeksiyonu sonrasındaki takiplerinde SVO gelişen hastalarda genelde hastalığın ciddi seyretmesi ve bu hastaların beslenme sorunu yaşaması gibi predispozan durumlara bağlı olarak AKI gelişme riski artmıştır.

ARDS, bu çalışmada değerlendirilen bir diğer komplikasyondur. ARDS; akciğerlerde yaygın alveolar hasara neden olur ve bunun sonucunda hyalen membran oluşumu ve alveolar ödem meydana gelir. Bunun sonucunda yaygın bir

fibrozis meydana gelir. ARDS, COVID-19'un yaygın bir komplikasyonudur ve önemli bir mortalite nedenidir. 25 Aralık 2019 ile 26 Ocak 2020 tarihleri arasında Çin'in Wuhan kentinde 201 yatan hasta üzerinde yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında %41,8 ($n= 84$) hastada ARDS gelişmiş ve bu hastaların yaklaşık %52,4'ünde ($n= 44$) ölüm meydana geldiğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada ARDS gelişen hastalarda semptom olarak yüksek oranda dispne nedeni başvuru yapıldığı belirtilmiştir [299]. Yine Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada COVID-19 hastalarında mortalite açısından risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada 191 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların %31'inde ($n= 59$) ARDS meydana gelmiş ve %93'ü ($n= 50$) ölmüştür [6].

Bizim çalışmamıza dâhil edilen hastalarda, %3,7 oranında ARDS gelişmiştir. Yatan hastaların %19,6'sında, ölen hastaların %63,6'sında ARDS gelişmiştir. Bulgularımız literatürle karşılaştırıldığında, ARDS'nin daha az görüldüğü anlaşılmaktadır. Bununla beraber semptom olarak dispneyle gelen hastalarda daha sık görülmesi ve mortalitenin en sık nedenlerinden birisi ARDS olması bakımından literatür ile benzerdir. Çalışmamızda ARDS oranını arttıran parametreler arasında MAS(Makrofja Aktivasyon Sendromu) karşımıza çıkmaktadır. MAS COVID-19 hastalığında özellikle akciğer hasarında önemli patogeneze mekanizmaları arasında yer aldığı için anlamlıdır. MODS'da ARDS gelişme ihtimalini arttıran parametreler arasında anlamlı bulundu. Yine AKI'da olduğu gibi MODS'un çoklu sistem etkilemesi ve genelde MODS gelişen hastaların ciddi hastalık nedeni takip edilmesi nedeniyle anlamlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda yine pnömotoraks gelişen hastaların ARDS gelişme oranı artmış olarak bulundu. Bu durum rastlantısal olabileceği gibi, yoğun bakımda takip edilen hastalarda ventilatör ilişkili de olabilir. Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda ek hastalığı KOAH veya astım olan hastalarda ARDS oranının artmasını beklerdik fakat anlamlı sonuç bulunamadı. Bu durumu KOAH veya astım hastalarında, izolasyon önlemleri sayesinde atak sıklığının azalması olabilir.

Komplikasyon olarak MODS, bu çalışmada değerlendirilen bir diğer parametredir. COVID-19'lu birçok hastada; karaciğer, hematolojik (özellikle pıhtılaşma), kardiyovasküler ve böbrek yetmezliği gibi sistemik semptomlar ve sistemik bozukluklara rastlandı. Birçok klinik veri kritik hastalık ile takip edilen

hastaların çoğunluğunun MODS nedenli öldüğünü işaret etmektedir. MODS, enfeksiyon, zehirlenme, şiddetli yanık, şiddetli travma gibi durumlar sonrası ortaya çıkabilen iki veya daha fazla sistem veya organ işlev bozukluğunun sırayla veya aynı anda ortaya çıktığı klinik bir sendromdur [300].

9 Ocak 2020 ile 15 Şubat 2020 arasında Çin’de yapılan retrospektif bir araştırmada 85 tane COVID-19 nedenli ölen hasta taranmış ve %16,05 ($n= 13$) hastanın MODS nedenli öldüğü belirtilmiştir [301]. Bu ölen hastaların ortak özellikleri genelde erkek cinsiyet, ileri yaş ve komorbiditerler olarak gösterilmiştir. Yine 1 Ocak 2020 – 20 Ocak 2020 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada 99 tane COVID-19 nedenli yatan hasta takip edilmiş ve bunların %11’inin ($n= 11$) MODS nedenli öldüğü belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada MODS’un ARDS ile sıklığının arttığı belirtilmiştir [302].

Bizim çalışmamızda ise toplam hasta popülasyonunda MODS gelişen hasta oranı %2,2 olarak bulundu. Yatan hastalar arasında MODS gelişme oranı ise %12,1, ölen hastalarda bu oran %48,5 olarak bulundu. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Çalışmada MODS gelişme ihtimalini arttıran parametreleri değerlendirecek olursak; komorbiditeleri arasında romatolojik hastalığı olanlar ve transplantasyon hastalarında MODS gelişme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak bulundu. Bu hastaların komorbiditeri, medikasyonları ve immün supresyon durumu MODS gelişimi üzerinde etkilidir. Yine bu çalışmada değerlendirdiğimiz hastalarda meydana gelen komplikasyonlar arasında AKI ve ARDS, MODS gelişme ihtimalini arttıran komplikasyonlardır. Bu bulgular MODS tanımı ve literatür verileri ile tutarlıdır. Çalışmamızda MAS ile MODS oranını artırma arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunun nedeni olarak MAS görülen hasta sayısının yetersizliği olabilir.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında kardiyak hasarlanma gösterilmiştir. Kardiyak komplikasyonlar miyokard enfarktüsü, aritmi, miyokardit, tromboembolik komplikasyonlar, kalp yetmezliği ve kardiyojenik şoku içerir. Yapılan bir çalışmada kardiyak hasarlanma mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada, geriye dönük olarak hastaların troponin değerleri veya 3 ay içerisinde koroner anjiyografi yapılan hastalar dâhil edildi. Wuhan’da 416 yatan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kardiyak hasarlanma %19,7 ($n= 82$) olarak bulunmuştur. Bu hastalarda en sık görülen ek hastalık olarak hipertansiyon

tanımlanmıştır. Yine aynı çalışmada kardiyak hasarlanması olan hastalarda daha sık komplikasyon (AKI, ARDS vs. gibi) oranları görülmüştür [201]. Ekim 2020’de yayımlanan bir derlemede, COVID-19 nedeni hastaneye yatırılan ve akut miyokard hasarı hakkında yapılan 26 çalışma incelenmiş ve miyokardiyal hasar oranı %20 olarak belirtilmiştir. Bu hasar oranı %5-38 oranında değiştiği belirtilmiştir [210].

Bizim çalışmamızda kardiyak hasarlanma (AMI) oranı %2,1 olarak bulundu. Yatan hastalarda bu oran %8,2 olarak, ölen hastalarda bu oran %18,2 olarak bulundu. Bulgular literatürden daha düşük oranda görülmektedir. Kardiyak hasarlanma oranını arttıran parametreleri incelediğimizde ise komorbidite olarak HT’si olan hastalarda, KAH’ı olan hastalarda, KOAH’ı olan hastalarda anlamlı olduğu bulundu. Bu bulgular güncel literatür ile uyumludur. Kardiyak hasarlanma oranını arttıran takip esnasında gelişen komplikasyonlara baktığımızda ise AKI ve gastrointestinal kanama parametreleri anlamlı olarak bulundu. Kardiyak hasarlanma tespit edilen hastaların genellikle ileri yaşlı olması, genellikle şiddetli hastalık ile takip edilmesi AKI ile kardiyak hasarlanma birlikteliğini arttıran nedenlerdir. Gastrointestinal kanama gelişen hastalarda kardiyak yaralanma oranı büyük oranda rastlantısal olabilir. Fakat kanama sonrası kesilen antiagregan ya da antikoagülan sonrası meydana gelmiş olabilir aynı zamanda gastrointestinal kanama sonrası gelişen anemiye bağlı gelişmiş olabilir.

COVID-19 hastalarında bazı pıhtılaşma anormallikleri gözlenmektedir ve bu genellikle hiperkoagülasyon durumu ile açıklanmaktadır. Bu durum artmış venöz tromboemboli riskine ilişkin klinik gözlemler ile tutarlıdır.

1 Mart 2020 -31 Mart 2020 arasında Strasbourg Üniversite Hastanesinde yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının pulmoner anjiyografileri incelenmiş ve 106 hastanın 32 (%30)’sinde PTE’nin pozitif olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmada D-dimer seviyeleri de kaydedilmiş ve COVID-19 pozitif olan ve PTE’si olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir [303]. COVID-19’lu 21 kişinin otopsi verisinden oluşan başka bir çalışmada, 11 kişiden 5’inde (%45) alveolar kapillerde mikrotrombüs, 4’ünde belirgin PE kanıtı bulunmuştur. 3’ünde glomerüler kapillerlerde trombotik mikroanjiyopati kanıtı tespit edilmiştir [222]. 1 Mart 2020 – 17 Nisan 2020 tarihleri arasında New York’ta yapılan bir çalışmada

3334 adet hastane yatışı yapılan COVID-19 hastaları incelenmiş. Bu 3334 hastanın takiplerinde %6,2 (n= 207)'sinde venöz emboli (%3,2 PTE, %3,9 DVT), %11,1 (n= 365) arteriyel (%1,6 iskemik inme, %8,9 AMI, %1 sistemik tromboemboli) izlenmiştir.

Semptomlardan bağımsız olarak tüm hastaları VTE için tarayan bir çalışmada daha yüksek VTE oranları görülmüş. COVID-19 nedeni ile 48 saatten fazla hastanede normal serviste yatan 71 hastayı taburculuk sırasında bilateral alt ekstremitte ultrasonografisi uygulayarak değerlendirilmiş daha yüksek bir DVT oranı (%21) bulmuştur. DVT'li 15 hastanın sadece 2'sinin semptomatik olduğu belirtilmiştir.

Tüm hastaları bilateral alt ekstremitte ultrasonografisi ile tarayan (n= 34, n= 26 hasta) iki küçük çalışmada DVT %65 - %69 olarak belirtilmiş, DVT'lerin bazılarının, önceden antikoagülasyon kullanımı mevcut veya YBÜ'ye yatışta profilaktik antikoagülasyon almasına rağmen meydana geldiği belirtilmiştir [225,226].

Bizim çalışmamızda %0,8 oranında PTE, %0,8 hastada DVT tespit edildi. Bu oran yatan hastalarda %2,8 PTE, %2,8 DVT olarak bulundu.

PTE görülme olasılığını arttıran parametreler incelendiğinde ise, ek hastalık olarak DM ve geçmişinde PTE öyküsü olanlarda anlamlı olarak bulundu. Ölen hastalarda da PTE görülme oranı artışı anlamlı olarak bulundu. PTE görülme oranını arttıran parametreler genel olarak literatür ile uyumludur. Diğer yandan PTE görülme oranını arttıran başka bir komplikasyon olarak hepatit istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fakat bu durum rastlantısal olabilir. Bu çalışmaya dâhil edilen hastalarda PTE ve DVT oranlarının daha yüksek olduğunu düşünüyoruz. Hastanemizde yatan hastalarda genelde d-dimer seviyelerine göre kontrendikasyonu yoksa profilaktik olarak antikoagülan tedavisi başlanmaktadır. YBÜ'de yatan hastalarda genelde genel durumu kötü olduğu için USG ve pulmoner BT anjiyo çekilme oranları düşüktür. USG ve BT çekilme oranı yatan hastaların takiplerinde az olduğu için PTE ve DVT tanısı konulan hasta sayısının düşük çıktığı düşünülmektedir.

COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonlar hastanede yatan hastalarda sık görülür. Hastanede yatan hastaların çoğunluğu, takipleri sırasında

nörolojik semptomlara sahip olabilir [237]. Miyalji, baş ağrısı, ensefalopati ve baş dönmesi, tat koku kaybı en yaygın görülenlerdir.

1 Aralık 2019 – 25 Haziran 2020 arası yayımlanan makalelerin veri tabanları aracılığı ile incelendiği bir çalışmada SVO'nun prevalansı %2,3 olarak belirtilmiş, bunların çoğunu %2,1 kadarını iskemik inme oluştururken %0,4 kadarının hemorajik inme şeklinde olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada koku bozukluğu olarak %35,8, tat bozukluğunu ise %38,5 olarak belirtilmiştir [304].

Wuhan'da 16 Ocak 2020 – 19 Şubat 2020 tarihleri arasında yapılan retrospektif bir araştırmada 3 hastaneden veriler toplanmış ve nörolojik belirtiler ve komplikasyonlar değerlendirilmiş. 214 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada 6 hastada (%2,8) akut SVO geliştiği belirtilmiştir [305].

Bizim çalışmamızda nörolojik komplikasyon olarak SVO araştırıldı ve %0,7 oranında SVO izlendi. Bu oran yatan hastalarda %3,6, ölen hastalarda %8,1 olarak bulundu. Bu veriler literatürle uyumludur.

Bu çalışmada SVO görülme oranını arttıran durumları incelendiğinde komorbidite olarak geçmişinde SVO olan hastalarda ve malignite geçmişi olan hastalarda SVO görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takiplerinde gelişen komplikasyonlara göre SVO görülme oranını arttıran durumlar incelendiğinde ARDS, AKI, MODS gelişen hastalarda SVO gelişme oranı artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SVO'nun yapılan çalışmalarda mortaliteyi artırdığı belirtilmiştir. Belirtilen bu veriler literatür ile uyumludur. Yine takipleri sırasında gastrointestinal kanama gelişen hastalarda SVO görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Bu durumun rastlantısal olduğunu düşünüyoruz fakat bu durum gastrointestinal kanama gelişen hastalarda antikoagülan veya antiagregan medikasyonların kesilmesine bağlı olabilir.

Literatürde hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde erkek cinsiyette hastalık şiddetinin arttığı ve mortalite oranlarının erkek cinsiyette daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 1 Ocak 2020 – 28 Ocak 2020 tarihleri arasında Wuhan'da hastaneye yatırılan 138 hastanın retrospektif incelendiği çalışmada hastaların %54,3 ($n= 75$) 'ünün erkek cinsiyette olduğu belirtilmiş. Mortalite oranı %4,3 olarak belirtilmiştir [306]. Yine 7 Şubat 2020 – 12 Şubat 2020 tarihleri arasında Wuhan'da yapılan bir çalışmada 1012 şiddetli hastalığı olmayan

COVID-19 hastası takip edilmiştir. İlk başvuru yapanların %51,8 (n= 524)'inin erkek, %48,2 (n= 488)'sinin kadın olduğu belirtilmiştir. Şiddetli hastalığa ilerleyenlerin oranı ise %62 (n= 62) erkek, %38 (n= 38)'inin kadın olduğu belirtilmiştir. Erkek cinsiyetin de şiddetli hastalık için risk faktörü olduğu belirtilmiştir [151]. İtalya'da Graselli ve ark.'ın yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen 1591 hastanın incelendiği çalışmanın sonucunda %82 oranında erkek cinsiyet bildirilmiştir [117]. Hastane içi mortaliteyi araştıran 200 hastanın değerlendirildiği ABD'de yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet daha yüksek hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [307].

Bu çalışmada tüm hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde (%50,8) erkek ve (%49,2) kadın cinsiyet arasında belirgin farklılık görülmedi. Fakat hastaneye yatış yapılan (%58,5 erkek, %41,5 kadın) hastalarda ve ölen (%64,6 erkek, %35,4 kadın) hastalarda erkek cinsiyet oranı fazlaydı. Bu bakımdan bulgular literatür ile uyumludur.

Zhou ve ark.'ın yaptığı retrospektif çok merkezli bir çalışmada ortalama yaş 57 olarak belirtilmiş, 191 hastanın 54'ü ölmüş ve ölen hastaların yaş ortalaması yüksek olduğu belirtilmiştir [6]. Wuhan'da yapılan bir çalışmada 201 hasta ARDS açısından incelenmiş ve ortalama yaş olarak 51 olduğu belirtilmiş, ölen hastaların daha ileri yaşta olduğu belirtilmiştir [299]. 25 Şubat 2020 – 4 Mayıs 2020 tarihleri arasında çok merkezli 4643 hastanın YBÜ yatışları ve 90 günlük mortalitenin değerlendirildiği bir çalışmada tüm hastaların ortalama yaşı 63, ölen hastaların ortalama yaşı 68 olarak belirtilmiş ölen grupta yaş ortalamasının daha ileri olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda tüm hastalarda ortalama yaş 43.88, yatan hastalarda ortalama yaş 61.44, ölen hastalarda ortalama yaş 70.24 olarak bulundu. Bulgular literatür ile uyumludur.

COVID-19'un semptom spektrumu geniştir. Guan ve ark. 552 hastaneden 1099 hastanın verilerini incelediği çalışmada en sık görülen semptomlar ateş (başvuru esnasında %43,8 yatış esnasında ise %88,7), %67,8 oranında öksürük olduğu belirtilmiştir. Şiddetli hastalığı olanlarda öksürük, nefes darlığı semptomlarının fazla olduğu belirtilmiş [51]. Geehan Suleyman ve ark.'ın ABD'de yaptığı bir çalışmada COVID-19'lu 463 hasta incelenmiş, bu 463 hastanın 355'inin

hastane yatışı yapılmış, hastane yatışı yapılan 141 hasta ise YBÜ’de takip edilmiş. Hastaların geliş semptomları olarak %74,9 öksürük, %68 ateş, %60,9 dispne nedenli başvurduğu belirtilmiştir. %26,8 oranında ise temaslı başvurusu belirtilmiştir. Dispne, anoreksi, bulantı ve ishalin yatan hastalarda eve taburcu edilenlere göre daha sık olduğu belirtilmiştir. Taburcu edilen hastalarda en sık semptomlar ise %80,6 öksürük, %69,4 ateş, %42,9 miyalji, %35,2 burun akıntısı olduğu belirtilmiştir. 111 YBÜ hastasının en sık semptomu %78,7 oranında nefes darlığı olduğu belirtilmiştir [308].

Bizim çalışmamızda en sık semptomlar örneklem genelinde %65,4 öksürük, %64 miyalji, %46,6 ateş, %44,9 boğaz ağrısı, %39,8 baş ağrısı en sık görülen semptomlardı. Yatan hastaların en sık semptomları ise; %77,8 öksürük, %66 balgam, %64,7 ateş, %63,4 miyalji, %63,4 halsizlikti. Ölen hastaların başvuru şikayetleri ise; %86,9 öksürük, %69,7 ateş, %66,7 nefes darlığı, %65,7 balgam, %52,5 miyalji idi. Bu çalışmanın semptom dağılımı genel olarak literatür ile uyumludur.

Hastaların eşlik eden komorbiditelerinin COVID-19 hastalarında prognoza etkilerini incelemek amaçlı birçok çalışma yapılmıştır. Zhou ve ark.’ın Wuhan’da yaptığı retrospektif bir çalışmada 191 hasta incelenmiş %48’inin komorbiditesi mevcut olduğu, bu komorbiditelerin; %30 hipertansiyon, %19 DM, %8 KAH, %3 KOAH, %1 malignite olduğu belirtilmiştir. [6]. G. Suleyman ve ark.’ın yaptığı çalışmada hastalarda görülen en sık komorbidite olarak normal servis yatan hastalarında %68,7 hipertansiyon, %38,8 DM, %36,5 KBH, %15,9 astım, %14 KAH, YBÜ’de takip edilen hastalarda %78,7 hipertansiyon, %51,8 DM, %58,9 KBH olduğu belirtilmiştir [308]. İtalya’da Graselli ve ark. YBÜ’de yaptıkları çalışmada hastaların %49’unda hipertansiyon, %21 KAH, %17 Tip 2 DM, %8 malignite, %4 KOAH olduğu belirtilmiştir [117]. Raymond Pranata ve ark.’ın yaptığı bir çalışmada hipertansiyon ve sonuç arasındaki ilişkiyi araştırmak için 6560 hasta değerlendirilmiş ve hipertansiyon; mortalite ve YBÜ ihtiyacı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [112]. Yang ve ark.’ın 7 çalışmayı dahil ettiği 1576 COVID-19’lu hastayı değerlendirdikleri çalışmanın sonucunda %21,1 hipertansiyon, %9,7 DM, %8,4 KAH en sık görülen komorbiditeler olarak belirtilmiş ve hipertansiyonun şiddetli hastalık riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [309].

Bizim çalışmamızda eşlik eden komorbiditeler; örneklem genelinde %21,8 hipertansiyon, %15,4 DM, %8,7 KAH, %7,3 astımdı. Yatan hastalarda %53,9 hipertansiyon, %36,1 DM, %24,7 KAH, %10,1 malignite en sık görülen komorbiditelerdi. Ölen hastalarda ise; %64,6 hipertansiyon, %39,4 DM, %39,4 KAH, %14 malignite en sık görülen komorbiditelerdi.

Bizim çalışmamızda ölüm oranını arttıran komorbiditeler olarak hipertansiyon, KAH, SVO istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bulgular literatür ile uyumludur.

COVID-19 hastalarında mortalite oranları bir çok faktörden etkilenmektedir. Mortalite oranı kimi çalışmalarda %2,3 olarak belirtilmişse de kritik hastalarda %60 gibi oranlara yükseldiği belirtilmiştir [310]. Mortalite oranlarının bölgeden bölgeye de değişiklik gösterdiğini belirten çalışmalarda mevcuttur. Örneğin aynı dönemde yayımlanan bir çalışmada Çin’de mortalite oranı %2,3 olarak belirtilmiş, İtalya’da ise %7,2 olarak belirtilmiştir. Bu durumu İtalya’da hastaların yaş ortalamasının yüksek olması ve daha fazla komorbiditeye sahip olmalarıyla açıklanmıştır [89]. Wuhan’da yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada 52 kritik hasta takip edilmiş ve ölenler ile hayatta kalanlar karşılaştırılmış. Ölen hastalar daha ileri yaşlı, erkek ve ARDS gelişme oranı daha yüksek olduğu belirtilmiş. Hastaların %67’sinde ARDS, %29’unda AKI, %23’ünde kardiyak yaralanma, %29’unda karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğu belirtilmiş [58]. Wuhan Üniversitesi Zhongnan Hastanesinde yapılan bir çalışmada 138 hasta incelenmiş. Bu çalışmada mortalite oranı %4,3 olarak belirtilmiştir. En sık gelişen komplikasyonlar: ARDS, septik şok, kardiyak hasarlanma olarak belirtilmiştir. YBÜ’de takip edilen hastaların daha ileri yaşlı ve komorbiditeye sahip olduğu belirtilmiş. YBÜ’de yatan hastalarda dispne ve iştahsızlık semptomunun yüksek olduğu belirtilmiş [306].

Bizim çalışmamızda komplikasyon olarak eksitus da incelendi. Mortalite oranı %4,4 olarak bulundu. Yatan hastalarda mortalite oranı %21,4 olarak bulundu. Mortalite oranını arttıran nedenleri incelediğimizde, komorbidite olarak hipertansiyon, KAH, SVO olan hastalarda ölüm oranı artmış olarak bulundu. Veriler literatür ile uyumludur. Yine nefes darlığı ile gelen hastalarda ölüm oranı artmış olarak bulundu. Takiplerinde AKI, ARDS, MODS, PTE, SVO

komplkasyonları gelişen hastalarda ölüm oranı artmış olarak bulundu. Ölen hastaların çoğunluğu erkek cinsiyet ve ileri yaşıydı. Veriler literatür ile uyumludur.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne 11.03.2020 - 11.03.2021 tarihleri arasında başvuran turuncu alanda değerlendirilip COVID-19 PCR testi sonucu pozitif olan toplam 2893 hasta değerlendirildi. Veri eksikliği nedeniyle 633 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 2260 hastanın verileri incelendi. Bu hastalarda primer olarak 90 günlük olabilecek AKI, ARDS, MODS, SVO, DVT, PTE, AMI, eksitus gibi komplikasyonların belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmada hastalarda en sık görülen komplikasyonun AKI olduğu belirlendi. AKI'yı takip eden en sık komplikasyonlar ise; ARDS, MODS, AMI ve eksitus olarak belirlendi. Bulgular literatür ile uyumludur.

Çalışmada değerlendirilen hastaların en sık geliş şikâyeti veya semptomları ise öksürük, miyalji, ateş olduğu belirlendi. Nefes darlığı şikâyeti ile gelen hastalarda şiddetli hastalık olasılığının arttığı belirlendi.

Yatan hastalar değerlendirildiğinde tüm örnekleme göre hastaların erkek cinsiyet oranının yüksek olduğu ve ileri yaşta olduğu belirlendi.

En sık görülen komorbiditeler ise; hipertansiyon, DM, KAH olduğu belirlendi.

Bu çalışmada mortalite oranı %4,4 olarak belirlendi. Yatan hastalarda ise mortalite oranı %21,4 idi.

Sonuç olarak COVID-19 hastalarının klinik spektrumu geniştir. Erkek cinsiyet, komorbiditesi olan ve ileri yaş hastalarda daha şiddetli seyretmektedir. Komplikasyonları önlemek açısından bu hasta grubunda primer olarak bulaş önlemlerinin ve bağışıklama çalışmalarının önemli olduğunu düşünüyoruz. COVID-19 bulaşan hastalarda ise uygun tedavi modalitelerinin uygulanması önemlidir.

7. ÖZET

Acil Serviste SARS-CoV-2 (Covid-19) Tanısı Alan Hastaların Özellikleri ve Komplikasyonları

Amaç: Bu çalışma acil servise 11.03.2020 - 11.03.2021 tarihleri arasında başvurmuş COVID-19 hastalarının özelliklerini (yaş, cinsiyet, semptomlar, ek hastalıkları, ikinci başvuru durumu, tetkik ve görüntüleme durumu, yatış ve taburculuk durumu) ve komplikasyonlarını retrospektif olarak belirlemeyi amaçlamaktadır. Elde edilen verilerle COVID-19 hastalarının yatış, taburculuk, komplikasyonları değerlendirilecektir. Elde edilen verileri literatür ile karşılaştırmak amacımızdır.

Yöntem: 11.03.2020 - 11.03.2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servis Kliniğinde bulunan ve turuncu alan olarak adlandırılan izole alanda muayene edilen ve PCR sürüntü sonucu pozitif olan COVID-19 hastalarının verileri retrospektif olarak hastane bilgi sistemi üzerinden tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek kronik hastalıkları, semptomları, geliş vitalleri, laboratuvar tetkik istenme durumu, radyolojik görüntüleme isteme durumu, yatış ve taburculuk durumu, ikinci başvuruları, ikinci başvuru semptomları, başvuru tarihleri ve gelişen komplikasyonları tarandı.

Bulgular: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine 11.03.2020-11.03.2021 tarihleri arasında başvuran turuncu alanda değerlendirilip COVID-19 PCR testi sonucu pozitif olan toplam 2893 hasta değerlendirildi. Veri eksikliği nedeniyle 633 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 2260 hastanın verileri incelendi. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda 1148 (%50,8) erkek, 1112 (%49,2) kadın hasta mevcuttu.

Hastaların yaş ortalaması 43.88 (ss= 16.74) olarak bulundu (erkek 45.03, kadın 42.70).

Hastaların başvuru şikâyetlerine bakıldığında öksürük %65,4 (n= 1478), miyalji %64 (n= 1447), ateş %46,6 (n= 1053) en sık başvuru şikâyeti olarak bulundu.

Hastalarda en sık görülen komorbiditeler, hipertansiyon %21,8 (n= 493), DM %15,4 (n= 349), KAH %8,7 (n= 196) olarak bulundu.

Hastaların muayene sonrası yatış taburculuk durumunda ise; 1872 (%82,8) hasta taburcu edildi. 288 (%12,7) hastaya servis yatışı, 96 hasta (%4,2) yoğun bakım yatışı, 4 (%0,2) hastanın tedavi ret verdiği görüldü. Yatan hastaların %58,5 erkek, %41,5'i kadındı. Yatan hastaların yaş ortalaması 61.44 (ss= 15.12) idi.

Hastalarda görülen en sık komplikasyonlar ise; %7,4 (n= 168) AKI, %2,2 MODS (n= 49), %3,7 ARDS (n= 83), %4,4 eksitus (n= 99) olduğu belirlendi.

Mortalite oranı %4,4 (n= 99) olarak bulundu. Yatan hastalarda mortalite oranı (n= 388) %21,4 idi. Ölüm oranını arttıran nedenler incelendiğinde, komorbidite olarak hipertansiyon, KAH, SVO olan hastalarda ölüm oranı artmış olarak bulundu. Yine nefes darlığı şikâyeti ile gelen hastalarda ölüm oranı artmış olarak bulundu. Takiplerinde AKI, ARDS, MODS, PTE, SVO komplikasyonları gelişen hastalarda ölüm oranı artmış olarak bulundu. Ölen hastaların çoğunluğu erkek cinsiyet ve ileri yaşlıydı.

Sonuç: COVID-19 hastalarında en sık komplikasyon AKI, ARDS, MODS, ve eksitustur. Komplikasyonların görülme oranı erkek cinsiyet, ileri yaş, komorbidite artışı ile uyumlu bulunmuştur. Ölüm oranını arttıran komplikasyonlar olarak AKI, ARDS ön planda olduğu bulunmuştur. Komplikasyonları önlemek açısından hastalarda primer olarak bulaş önlemlerinin ve bağışıklama çalışmalarının önemli olduğunu düşünüyoruz. COVID-19 bulaşan hastalarda ise uygun tedavi modalitelerinin uygulanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, Covid-19, Acil Servis, Komplikasyon

8. ABSTRACT

Features and Complications of Patients Diagnosed with SARS-CoV-2 (COVID-19) in the Emergency Department

Aim: This study aims to determine retrospectively the characteristics (age, gender, symptoms, comorbidities, second admission, examination and imaging status, hospitalization and discharge status) and complications of COVID-19 patients who applied to the emergency department between 11.03.2020-11.03.2021. Hospitalization, discharge and complications of COVID-19 patients will be evaluated with the obtained data. Our aim is to compare the obtained data with the literature.

Method: The data of COVID-19 patients who were examined in the isolated area called the orange area in the Akdeniz University Hospital Emergency Department and whose PCR swab results were positive, were retrospectively scanned through the hospital information system between 11.03.2020 -11.03.2021. The patients' age, gender, additional chronic diseases, symptoms, admission vitals, laboratory examination request status, radiological monitoring request status, hospitalization and discharge status, second admission, second admission symptoms, admission dates, and complications were scanned.

Findings: A total of 2893 patients who applied to the Emergency Service of Akdeniz University Hospital in the orange area and had positive COVID-19 PCR test results between 11.03.2020 - 11.03.2021 were evaluated. Due to a lack of data, 633 patients were excluded from the study. The data of 2260 patients were analyzed. There were 1148 (50.8%) male and 1112 (49.2%) female patients included in the study.

The mean age of the patients was 43.88 ($sd= 16.74$) (male 45.03, female 42.70).

When the complaints of the patients were examined, cough 65.4% ($n= 1478$), myalgia 64% ($n= 1447$), and fever 46.6% ($n= 1053$) were found to be the most common complaints.

The most common comorbidities found in the patients were hypertension 21.8% ($n= 493$), DM 15.4% ($n= 349$), CAD 8.7% ($n= 196$).

Among the patients hospitalized and examined; 1872 (82.8%) patients were discharged. It was observed that 288 (12.7%) patients were transferred to the ward, 96 (4.2%) patients were transferred to the intensive care unit, and 4 (0.2%) patients refused treatment. 58.5% of the hospitalized patients were male and 41.5% were female. The mean age of the hospitalized patients was 61.44 ($ss= 15.12$).

The most common complications observed among the patients are 7.4% ($n= 168$) AKI, 2.2% MODS ($n= 49$), 3.7% ARDS ($n= 83$), 4.4% exitus ($n= 99$).

The mortality rate was found to be 4.4% ($n= 99$). The mortality rate among hospitalized patients ($n= 388$) was 21.4%. When the factors increasing the mortality rate were examined, this rate was found to be increased among the patients with hypertension, CAD, and cerebrovascular disease as comorbidities. Furthermore, the mortality rate was found to be increased among the patients who applied with the complaint of shortness of breath. The mortality rate was found to be increased among the patients who developed complications of AKI, ARDS, MODS, PTE, and cerebrovascular disease during their follow-up examinations. The majority of patients who died were male and elderly.

Result: The most common complications among COVID-19 patients are AKI, ARDS, MODS, and exitus. The incidence of complications was found to be compatible with the male gender, advanced age, and increased comorbidity. AKI and ARDS were found to be at the forefront as complications increased the mortality rate. We believe that primary infection precautions and immunization studies are important in order to prevent complications on patients. It is important to apply appropriate treatment modalities in patients infected with COVID-19.

Key Words: SARS-CoV-2, Covid-19, Emergency Service, Complication

9. KAYNAKLAR

- [1] T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. T.C. Sağlık Bak Halk Sağ Gen Müd 13.4.2020
- [2] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4): 372. doi: 10.3390/V12040372
- [3] Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18(12): 1201–1. doi: 10.1080/14787210.2020.1797487
- [4] Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 102433. doi: 10.1016/J.JAUT.2020.102433
- [5] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [6] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- [7] Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(5): 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
- [8] Paim FC, Bowman AS, Miller L, Feehan BJ, Marthaler D, Saif LJ, et al. Epidemiology of Delta coronaviruses (δ -CoV) and Gamma coronaviruses (γ -CoV) in Wild Birds in the United States. *Viruses* 2019; 11(10): 897. doi: 10.3390/V11100897
- [9] McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A (Eds). *Coronaviruses*. https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=coronavirüs&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed Sep. 22, 2022).

- [10] Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV - a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(3): 226–36. doi: 10.1038/nrmicro2090
- [11] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-80.e8 doi: 10.1016/J.CELL.2020.02.052
- [12] Hussein HA, Hassan RYA, Chino M, Febbraio F. Point-of-Care Diagnostics of COVID-19: From Current Work to Future Perspectives. *Sensors (Basel)* 2020; 20(15): 4289. doi: 10.3390/S20154289
- [13] Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdia-Baguena C, Jimenez-Guardeno J, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog* /14; 10(5): 1004077. doi: 10.1371/journal.ppat.1004077
- [14] Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharm Sin B* 20220; 10(7): 1228–38. doi: 10.1016/J.APSB.2020.04.009
- [15] Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res* 2018; 100: 163–88. doi: 10.1016/BS.AIVIR.2018.01.001.
- [16] Ruan YJ, Wei CL, Vega VB, Thoreau H, Su STY, Chia JM, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet (London, England)* 2003; 361(9371): 1779–85. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13414-9
- [17] Medline® Abstract for Reference 52 of ‘Severe acute respiratory syndrome (SARS)’ - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/severe-acute-respiratory-syndrome-sars/abstract/2> (accessed May 13, 2022).
- [18] Wang M, Yan M, Xu H, Liang W, Kan B, Zheng B, et al. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(12): 1860–5. doi: 10.3201/EID1112.041293

- [19] Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Res* 2008; 133(1): 74–87. doi: 10.1016/j.virusres.2007.03.012.
- [20] Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2000; 200(3): 282–9. doi: 10.1002/path.1440
- [21] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426(6965): 450–4. doi: 10.1038/nature02145
- [22] Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38(10): 1420–7. doi: 10.1086/420743
- [23] Hui DSC, Chan MCH, Wu AK, Ng PC. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Epidemiology and clinical features. *Postgrad Med J* 2004; 80(945): 373–81. doi: 10.1136/pgmj.2004.020263
- [24] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3(9): 1525–31. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
- [25] Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* (London, England) 2015; 386(9997): 995–1007. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8
- [26] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(3): 181–92. doi: 10.1038/S41579-018-0118-9.
- [27] Chan K-H, Choi GKY, To KKW, Tse H, Cai J-P, Yeuung ML, et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J Infect Dis* 2013; 207(11): 1743–52. doi: 10.1093/infdis/jit123
- [28] Guery B, Poissy J, el Mansouff L, Sejourne C, Ettahar N, Lemaire X, Vuotto F, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* (London, England) 2013; 381(9885): 2265–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60982-4

- [29] Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(9): 752–61. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4
- [30] WHO Mers-Cov Res Group. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS Curr* 2013; 5, no. Outbreaks, Nov. 2013, doi: 10.1371/currents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8
- [31] Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016; 49: 129–33. doi: 10.1016/J.IJID.2016.06.015
- [32] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zha J, Hu Y, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England) 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- [33] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, et al. Author Correction: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 580(7803): E7, doi: 10.1038/S41586-020-2202-3.
- [34] Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Microbiology and Epidemiology. *J Tepecik Educ Res Hosp* 2020; 30(2): 27-35. doi: 10.5222/TERH.2020.34392
- [35] Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, Xing F, 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* (London, England) 2020; 395(10223): 514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- [36] Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 221-36. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902
- [37] Lu R, Zhao X, Li J, Ni P, Yang B, Wu H, Wang W, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications

- for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224): 565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- [38] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270–3. doi: 10.1038/S41586-020-2012-7
- [39] Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* 2020; 30(7): 1346-51.e2, doi: 10.1016/J.CUB.2020.03.022
- [40] Türk Toraks Dern Solunum Sist Enfeks Çalışma Grubu. Covid-19 Pandemi Sürecinde Öne Çıkan SARS-CoV-2 Varyantları. 01 Temmuz 2021. <https://toraks.org.tr/files/mf/site/1-3d23507c.pdf>
- [41] CDC COVID Data Tracker. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions> (Accessed on December 24, 2021) (accessed May 31, 2022).
- [42] UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Techinac briefing 45 (9 September 2022). https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1103869/Technical-Briefing-45-9September2022.pdf
- [43] Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *Science* 2022; 376: 6593. doi: 10.1101/2021.11.11.21266068. DOI: 10.1126/science.abn4947
- [44] Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* 2022; 399(10332): 1303–12. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7.
- [45] Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372(6538): eabg3055. doi: 10.1126/science.ABG3055
- [46] Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-

- CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(1): 35-42. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8
- [47] DSÖ Coronavirüsü (COVID-19) Panosu. WHO Coronavirüs (COVID-19) Aşılama Verileri ile Pano. <https://covid19.who.int/> (accessed May 17, 2022)
- [48] Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021; 174(5): 655–62. doi: 10.7326/M20-6976
- [49] Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki SI, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 885–6. doi: 10.1056/NEJMC2013020
- [50] Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, Illuzzi JL, Sussman LS, Lipkind HS, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients Admitted for Childbirth in Southern Connecticut. *JAMA* 2020; 323(24): 2520–2. doi: 10.1001/JAMA.2020.8904
- [51] Guan W, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C--Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–20. doi: 10.1056/NEJMOA2002032
- [52] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; 172(9): 577–82. doi: 10.7326/M20-0504
- [53] Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill* 2021; 26(50): 2101147. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147
- [54] Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, Louca P, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 2022; 399(10335): 1618–24. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0
- [55] Coronavirus. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3 (accessed May 19, 2022).

- [56] Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* 2020; 22(9): 481–8. doi: 10.1016/J.MICINF.2020.05.016
- [57] Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(24): 759–65. doi: 10.15585/MMWR.MM6924E2
- [58] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 475–81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- [59] “Clinical management of COVID-19 patients: living guideline, 23 November 2021.” <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYN/section/j2xMZn> (accessed May 19, 2022).
- [60] Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhan JJ, Du H, Yan YQ, Akdis CA, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020; 75(7): 1699–709. doi: 10.1111/ALL.14289
- [61] Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1025–31. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744
- [62] Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020; 382(22): 2081–90. doi: 10.1056/NEJMOA2008457
- [63] Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open* 2020; 3(12): e2031756. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.31756
- [64] Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2021; 397(10269): 93–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32651-9

- [65] Wölfel R, Corman VM, Guggenmos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581(7809): 465–9. doi: 10.1038/S41586-020-2196-x
- [66] Novazzi F, Cassaniti I, Piralla A, Di Sabatino A, Bruno R, Baldanti F. Detection of the SARS-CoV-2 in different biologic specimens from positive patients with COVID-19, in Northern Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31(26): 72-4. doi: 10.1111/PAI.13366
- [67] Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3(5): e208292. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
- [68] Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323(18): 1843–44. doi: 10.1001/JAMA.2020.3786
- [69] Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144(7): 799–805. doi: 10.5858/ARPA.2020-0901-SA
- [70] COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=undefined&source=covid19_landing&usage_type=main_section (accessed May 23, 2022).
- [71] Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med* 2020; 9(2): 538. doi: 10.3390/JCM9020538
- [72] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382(12): 1177–9. doi: 10.1056/NEJMC2001737
- [73] Kong T-K. Longer incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in older adults. *Aging Med* 2020; 3(2): 102-9. doi: 10.1002/AGM2.12114

- [74] Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, Li Y, et al. Factors Associated with Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 799–806. doi: 10.1093/CID/CIAA351
- [75] 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(6): 659–68. doi: 10.1017/ICE.2020.1273
- [76] Mack CD, DiFori J, Tai CG, Shiue KY, Grad YH, Anderson DJ, 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 Med* 2021; 181(7): 960–6. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2114
- [77] Charvadeh YK, Yi GY, Bian Y, He W. Is 14-Days a Sensible Quarantine Length for COVID-19? Examinations of Some Associated Issues with a Case Study of COVID-19 Incubation Times. *Stat Biosci* 2022; 14(1): 175–90. doi: 10.1007/S12561-021-09320-8
- [78] Jones A, Fialkowski V, Prinzing L, Trites J, Kelso P, Levine M. Assessment of Day-7 Postexposure Testing of Asymptomatic Contacts of COVID-19 Patients to Evaluate Early Release from Quarantine — Vermont, May–November 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(1): 12–3. doi: 10.15585/mmwr.mm7001a3
- [79] Archive of CDC Covid Pages. <https://public4.pagefreezer.com/browse/CDC-Covid-Pages/11-05-2022T12:30/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-options-to-reduce-quarantine.html> (accessed May 23, 2022).
- [80] Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgin-yonetimi-evde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html> (accessed May 23, 2022).
- [81] Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35(5): 1545–9. doi: 10.1007/S11606-020-05762-W
- [82] Honein MA, Christie A, Rose DA, Brooks JT, Meaney-Delman D, Cohn A, et al. Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High

Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(49): 1860–7. doi: 10.15585/MMWR.MM6949E2

- [83] Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed: interim guidance, 29 June 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332879> (accessed May 23, 2022).
- [84] Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 5 June 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332293> (accessed May 25, 2022).
- [85] Klompas M, Baker M, Rhee C. What Is an Aerosol-Generating Procedure? *JAMA Surg* 2021; 156(2): 113–4. doi: 10.1001/jamasurg.2020.6643
- [86] Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *PLoS One* 2012; 7(4): 35797. doi: 10.1371/journal.pone.0035797.
- [87] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(6): 669–77. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7
- [88] Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020; 181(3): 379–81. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5313
- [89] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18): 1775–6. doi: 10.1001/JAMA.2020.4683
- [90] T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Durum Raporu Türkiye. 30.6.2022 https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37778/0/covid-19-durum-raporupdf.pdf?_tag1=B647A4A46C8B41228B2C445361452762CAEFD728
- [91] Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Williger D, Stout J, Messick G, Sheppard S, et al. Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population. *Health Psychol* 1985; 4(1): 25–41. doi: 10.1037//0278-6133.4.1.25

- [92] Sanson G, Sadiraj M, Barbin I, Confezione C, De Mateis D, Boscutti G, et al. Prediction of early- and long-term mortality in adult patients acutely admitted to internal medicine: NRS-2002 and beyond. *Clin Nutr* 2020; 39(4): 1092–100. doi: 10.1016/J.CLNU.2019.04.011
- [93] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966. doi: 10.1136/BMJ.M1966
- [94] Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091. doi: 10.1136/BMJ.M1091
- [95] Marquez N, Ward JA, Parish K, Saloner B, Dolovich S. COVID-19 Incidence and Mortality in Federal and State Prisons Compared with the US Population, April 5, 2020, to April 3, 2021. *JAMA* 2021; 326(18): 1865–7. doi: 10.1001/JAMA.2021.17575
- [96] Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected? *Case Reports* 2020; 2(9): 1407–10. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.027
- [97] Johnson HD, Sholcosky D, Gabello K, Ragni R, Ogonosky N. Sex differences in public restroom handwashing behavior associated with visual behavior prompts. *Percept Mot Skills* 2003; 97(3 Pt 1): 805–10. doi: 10.2466/PMS.2003.97.3.805
- [98] Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 2019; 13(1): 2 doi: 10.1186/S40246-018-0185-Z
- [99] Klein SL, Dhakal S, Ursin RL, Deshpande S, Sandberg K, Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathog* 2020; 16(6): e1008570 doi: 10.1371/journal.ppat.1008570
- [100] Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004; 164(20): 2206–16. doi: 10.1001/archinte.164.20.2206
- [101] Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002; 3(1): 1–8. doi: 10.1186/RR172/FIGURES/4_172

- [102] Kode A, Yang SR, Rahman I. Differential effects of cigarette smoke on oxidative stress and proinflammatory cytokine release in primary human airway epithelial cells and in a variety of transformed alveolar epithelial cells. *Respir Res* 2006; 7(1): 132. doi: 10.1186/1465-9921-7-132
- [103] Smith JC, Sasville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell* 2020; 53(5): 514-29.e3. doi: 10.1016/J.DEVCEL.2020.05.012
- [104] Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 315(5): R895–906. doi: 10.1152/AJPREGU.00099.2018
- [105] Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction* 2021; 116(6): 1319–68. doi: 10.1111/ADD.15276
- [106] Noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (accessed May 26, 2022).
- [107] Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> (accessed May 26, 2022).
- [108] Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med* 2020; 288(4): 469–76. doi: 10.1111/JOIM.13119
- [109] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(7): 1195–9. doi: 10.1002/OBY.22831
- [110] Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020; 78: 103411. doi: 10.1016/J.ETAP.2020.103411

- [111] Watanabe MM, Risi R, Tuccinardi D, Baquero CJ, Manfrini S, Gnessi L. Obesity and SARS-CoV-2: A population to safeguard. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3325 doi: 10.1002/DMRR.3325 (Online ahead of print)
- [112] Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2020; 21(2): 1470320320926899 doi: 10.1177/1470320320926899
- [113] Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, Villamizar-Pena R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JB, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101623 doi: 10.1016/J.TMAID.2020.101623
- [114] Sang L, Xi Y, Lin Z, Pan Y, Song B, Li C-A, Zheng X, et al. Secondary infection in severe and critical COVID-19 patients in China: a multicenter retrospective study. *Ann Palliat Med* 2021; 10(8): 8557–70. doi: 10.21037/APM-21-833
- [115] Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence, and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(6): 867–9. doi: 10.1007/S40618-020-01236-2
- [116] Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(9): 782–92. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
- [117] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16): 1574–81. doi: 10.1001/JAMA.2020.5394
- [118] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382(24): 2372–4. doi: 10.1056/NEJMC2010419
- [119] Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing

- Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31(6): 1068-77.e3. doi: 10.1016/J.CMET.2020.04.021
- [120] The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2(8): 113-22. doi: 10.46234/CCDCW2020.032
- [121] The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. <https://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2020.032> (accessed May 26, 2022).
- [122] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5): 259–60. doi: 10.1038/S41569-020-0360-5
- [123] Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Res (Washington, DC)* 2020; 2020:2402961. doi: 10.34133/2020/2402961
- [124] Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations, and treatment considerations in COVID-19. *Heart* 2020; 106(15): 1132–41. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056
- [125] Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 811–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- [126] Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020; 167: 105941. doi: 10.1016/J.RMED.2020.105941
- [127] Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92(10): 1915–21. doi: 10.1002/JMV.25889
- [128] Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, Pradhan K, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a

- New York Hospital System. *Cancer Discov* 2020; 10(7): 935–41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516
- [129] López V, Vazquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, Beneyto I, et al. Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (Covid-19) in kidney transplant patients. *Nefrologia (Engl Ed)* 2020; 40(3): 265–71. doi: 10.1016/j.nefro.2020.03.002
- [130] Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Connors EE, Gharpure R, Yin S, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021; 72(4): 682–5. doi: 10.1093/CID/CIAA799
- [131] 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(6): 1124–6. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.010
- [132] Kolifarhood G, Aghaali M, Saadati HM, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8(1): e41. doi: 10.22037/aaem.v8i1.620
- [133] Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020; 92(6): 568–76. doi: 10.1002/JMV.25748
- [134] WHO Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim guidance, 28 January 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339056> (Accessed May 26, 2022).
- [135] Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pensky BA, George K St, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *MBio* 2020; 11(2): e007222-20 doi: 10.1128/MBIO.00722-20
- [136] Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu D Kw, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveil* 2020; 25(3): 2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

- [137] Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020; 323(22): 2249–51. doi: 10.1001/JAMA.2020.8259
- [138] T.C. Sağlık B, Sağlık Hiz Gen Md, Sağ Kalite, Akred ve ÇH Dai Bşk. SKS Işığında COVID-19 Tanı Laboratuvarları Kalite Yönetimi Rehberi Hakkında....” <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR-66534/sks-isiginda-covid-19-tani-laboratuvarlari-kalite-yonetimi-rehberi-hakkinda.html> (accessed May 26, 2022).
- [139] Duarte ML, Dos Santos LR, de S. Contenças AC, Iared W, Peccin MS, Atallah AN. Reverse-transcriptase polymerase chain reaction versus chest computed tomography for detecting early symptoms of COVID-19. A diagnostic accuracy systematic review and meta-analysis. Sao Paulo Med J 2020; 138(5): 422–32. doi: 10.1590/1516-3180.2020.034306072020
- [140] Gaia C, Chiara CM, Silvia L, Chiara A, Luisa De Cicco M, Giulia B, et al. Chest CT for early detection and management of coronavirus disease (COVID-19): a report of 314 patients admitted to Emergency Department with suspected pneumonia. Radiol Med 2020; 125(10): 931-42. doi: 10.1007/S11547-020-01256-1
- [141] WHO, Communicable Diseases, Guideline Development Group on COVID-19 testing. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
- [142] Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. Ann Intern Med 2020; 172(11): 726–34. doi: 10.7326/M20-1301
- [143] Bayır Ö, Toptaş G, Öner MC, Çadallı Tatar E, Saylam G, Korkmaz MH. Sample Collection Areas and Oropharyngeal-Nasopharyngeal Swab Procedure for COVID-19 Diagnosis. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Derg 2020; 28(2): 31–9. doi: 10.24179/KBBBBC.2020-75595
- [144] WHO 2020. Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA 3.0 IGO license. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 27 February 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331215> (accessed May 26, 2022).

- [145] WHO, Scientific Brief. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19> (accessed May 26, 2022).
- [146] Long QX, Li BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qi JF, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(6): 845–8. doi: 10.1038/S41591-020-0897-1
- [147] Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6(6): CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652
- [148] Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020; 173(6): 450–60. doi: 10.7326/M20-2854
- [149] T.C. Sağlık B, Halk Sağ Gn Md, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. “Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 12.4.2022, Ankara. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>
- [150] Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7(9): e671–8. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9
- [151] Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(8): 1063–8. doi: 10.1016/J.CMI.2020.03.032
- [152] Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 769–7. doi: 10.1093/CID/CIAA272
- [153] Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology* 2020; 296(2): E15–25. doi: 10.1148/RADIOL.2020200490

- [154] Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock* 2002; 18(6): 487–94. doi: 10.1097/00024382-200212000-00001
- [155] Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 33. doi: 10.1038/S41392-020-0148-4
- [156] Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020; 18(1): 1–12. doi: 10.1186/S12967-020-02374-0/figures/7
- [157] Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, Jin J, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res* 2020; 192: 3-8. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.006
- [158] Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, Zhang D, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res* 2020; 21(1): 169. doi: 10.1186/S12931-020-01428-7
- [159] Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30(4): 753-6. doi: 10.1097/00003246-200204000-00005
- [160] Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in Critically Ill Patients: Clinical and Laboratorial Behavior and Its Correlation with Short-term Outcome during Hospitalization. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21(12): 861–4. doi: 10.4103/IJCCM.IJCCM_279_17
- [161] DeLoughery G. Critical care clotting catastrophies. *Crit Care Clin* 2005; 21(3): 531–62. doi: 10.1016/J.CCC.2005.05.003
- [162] Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145–8. doi: 10.1016/J.CCA.2020.03.022
- [163] Bansal A, Singh AD, Jain V, Aggarwal M, Gupta S, Padappayil RP, et al. The association of D-dimers with mortality, intensive care unit admission or

- acute respiratory distress syndrome in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2021; 50(1): 9–12. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.024
- [164] Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Li Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1324–9. doi: 10.1111/JTH.14859
- [165] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 846–8. doi: 10.1007/S00134-020-05991-X
- [166] Thakkar AN, Tea I, Al-Mallah MH. Cardiovascular Implications of COVID-19 Infections. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2020; 16(2): 146–54. doi: 10.14797/MDCJ-16-2-146
- [167] Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, Czarny MJ, Hays AG, Lowenstein CJ, et al. Myocardial Injury in Severe COVID-19 Compared with Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Circulation* 2021; 143(6): 553–65. doi: 10.1161/circulationaha.120.050543
- [168] Mooiweer E, Luijk B, Bonten MJM, Ekkelenkamp MB. C-Reactive protein levels but not CRP dynamics predict mortality in patients with pneumococcal pneumonia. *J Infect* 2011; 62(4): 314–6. doi: 10.1016/J.JINF.2011.01.012
- [169] Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1753466620937175 doi: 10.1177/1753466620937175
- [170] Ataie-Kachoie P, Pourgholami MH, Richardson DR, Morris DL. Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6). *J Clin Pathol* 2014; 67(11): 932–7. doi: 10.1136/JCLINPATH-2014-202493
- [171] Bin Lu Q, Zhang Y, Liuu MJ, Zhang HY, Jalali N, Zhang AR, Li JC, et al. Epidemiological parameters of COVID-19 and its implication for infectivity among patients in China, 1 January to 11 February 2020. *Eurosurveillance* 2020; 25(40): 2000250. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.40.2000250
- [172] Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy* 2018; 38(5): 569–81. doi: 10.1002/PHAR.2112.

- [173] Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, Zhang J. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(47): e23315. doi: 10.1097/MD.00000000000023315
- [174] Ghayda RA, Lee J, Lee JY, Kim DK, Lee KH, Hong SH, et al. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(14): 5026. doi: 10.3390/IJERPH17145026
- [175] Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5): 428–30. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
- [176] Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(4): 335–7. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0
- [177] Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) - StatPearls - NCBI Bookshelf. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jun 30 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> (accessed May 27, 2022).
- [178] Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17(6): 701–9. doi: 10.1016/J.JACR.2020.03.006
- [179] Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(5): 1275–80. doi: 10.1007/S00259-020-04735-9
- [180] Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63(5): 706–11. doi: 10.1007/S11427-020-1661-4
- [181] Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020; 296(2): E41–5. doi: 10.1148/RADIOLOGY.2020200343

- [182] Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; 296(2): E115–7. doi: 10.1148/RADIOL.2020200432
- [183] Taş F, Özüdoğru O, Bolatlı G. Bilgisayarlı Tomografi Bulguları Negatif Olan Covid-19 Hastalarının; Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Sonuçları Açısından Değerlendirilmesi. *Selçuk Sağlık Derg* 2020; 1(Covid-19 Özel): 18-32.
- [184] Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol* 2020; 30(12): 6808–17. doi: 10.1007/S00330-020-07033-Y
- [185] Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) infections from Wuhan, China: Key points for the radiologist. *Radiology* 2020; 295(1): 16–7. doi: 10.1148/radiol.2020200241
- [186] Allinovi M, Parise A, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, et al. Lung Ultrasound May Support Diagnosis and Monitoring of COVID-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol* 2020; 46(11): 2908-17. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.018
- [187] Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol* 2020; 108(1): 17–41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R
- [188] Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 66–70. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.002
- [189] Kim JS, Lee JY, Yang JW, Effenberger M, Szpirt W, Kronbicchler A, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2020; 11(1): 316–29. doi: 10.7150/THNO.49713
- [190] Lim JH, Park SH, Jeon Y, Cho JH, Jung HY, Choi JY, et al. Fatal Outcomes of COVID-19 in Patients with Severe Acute Kidney Injury. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1–15. doi: 10.3390/JCM9061718
- [191] Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute

Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Reports* 2020; 5(8): 1149–60. doi: 10.1016/J.EKIR.2020.06.013

- [192] Phillips T, Stammers M, Leggatt G, Bonfield B, Fraser S, Armstrong K, et al. Acute kidney injury in COVID-19: Identification of risk factors and potential biomarkers of disease in a large UK cohort. *Nephrology* 2021; 26(5): 420–31. doi: 10.1111/nep.13847
- [193] Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46(7): 1339–48. doi: 10.1007/S00134-020-06153-9
- [194] Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(9): 2158–67. doi: 10.1681/ASN.2020050744
- [195] Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner S, Hayek SS, Sutherland A, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(1): 161–76. doi: 10.1681/ASN.2020060897
- [196] Moledina DG, Simonov M, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, et al. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2021; 77(4): 490-99.e1. doi: 10.1053/J.AJKD.2020.12.007
- [197] Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, Jr Greevy RA, Hung AM, Shah SC, et al. Comparison of COVID-19 versus influenza on the incidence, features, and recovery from acute kidney injury in hospitalized United States Veterans. *Kidney Int* 2021; 100(4): 894–905. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.029
- [198] Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors with Severity or Risk of Death in Patients with Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 825–30. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624
- [199] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(25): 2441–8. doi: 10.1056/nejmoa2008975

- [200] Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19-Associated Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13(7): e011222 doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011222
- [201] Shi S, Qin MM, Shen B, Cai Y, Li T, Yang F, Gong W, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 802–10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- [202] Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(33): 2636–48. doi: 10.1093/eurheartj/ehs210
- [203] Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci* 2020; 253: 117723. doi: 10.1016/J.LFS.2020.117723
- [204] de Oliveira Maier SR, Rodrigues JPF, Sudré MRS, Dessotte CAM. Cardiac Complications in Patients with COVID-19: An Integrative Literature Review. *Aquichan* 2020; 20(4): e2043. doi: 10.5294/AQUI.2020.20.4.3
- [205] Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38(7): 1504–7. doi: 10.1016/J.AJEM.2020.04.048
- [206] Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, McElwee SK, Russell DW, Maddox WR, et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *Jacc Clin Electrophysiol* 2020; 6(9): 1189-90. doi: 10.1016/j.jacep.2020.05.015
- [207] Babapoor-Farrokhran S, Rasekhi RT, Gill D, Babapoor S, Amanullah A. Arrhythmia in COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2020; 2(9): 1430-5. doi: 10.1007/S42399-020-00454-2
- [208] Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemec P. Inflammatory Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4087632. doi: 10.1155/2016/4087632
- [209] Yu CM, Wong RSM, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GWK, Soo YOY, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006; 82(964): 140–4. doi: 10.1136/PGMJ.2005.037515

- [210] Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63(5): 682-9. doi: 10.1016/J.PCAD.2020.05.013
- [211] Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, Huang H, Li C. Chest CT Findings in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship with Clinical Features. *Invest Radiol* 2020; 55(5): 257–61. doi: 10.1097/RLI.0000000000000670
- [212] Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(7): 389–91. doi: 10.1038/S41577-020-0343-0
- [213] Ma L, Sahu SK, Cano M, Kuppuswamy V, Bajwa J, McPhatter JN, et al. Increased complement activation is a distinctive feature of severe SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2021; 2021.02.22.432177. doi: 10.1101/2021.02.22.432177
- [214] Begbie M, Notley C, Tinlin S, Sawyer L, Lillicrap D. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost* 2000; 84(2): 216-22. PMID: 10959692 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10959692/> (accessed May 28, 2022).
- [215] Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1738–42. doi: 10.1111/JTH.14850
- [216] Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020; 136(10): 1169–79. doi: 10.1182/blood.2020007008
- [217] Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost* 2020; 18(9): 2118–22. doi: 10.1111/JTH.14960
- [218] Cuker A, Peyvandi F (Eds). COVID-19: Hypercoagulability. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19->

hypercoagulability?search=undefined&source=covid19_landing&usage_type=main_section (accessed May 28, 2022).

- [219] Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1559–61. doi: 10.1111/JTH.14849
- [220] Mansory EM, Srigunapalan S, Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open* 2021; 5(3): e286-94. doi: 10.1055/S-0041-1730967
- [221] Spyropoulos AC, Bonaca MP. Studying the coagulopathy of COVID-19. *Lancet* 2022; 399(10320): 118–9. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01906-1
- [222] Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020; 77(2): 198–209. doi: 10.1111/HIS.14134
- [223] Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; 324(8): 799–801. doi: 10.1001/jama.2020.13372
- [224] Hill JB, Garcia D, Crowther M, Savage B, Peress S, Chang K, et al. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study. *Blood Adv* 2020; 4(21): 5373–7. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003083
- [225] Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020; 3(5): e2010478. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10478
- [226] Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsaillier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1743–6. doi: 10.1111/JTH.14869
- [227] Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients

- receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(1): 211–6. doi: 10.1007/S11239-020-02146-Z
- [228] Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
- [229] TC Sağlık B, Halk Sağ Gn Md, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. 07 Kasım 2020, Ankara. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>
- [230] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–10. doi: 10.1001/JAMA.2016.0287
- [231] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, 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(1): 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
- [232] Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejjire JO, Naar L, Christensen MA, Breen K, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg* 2020; 272(2): e61–2. doi: 10.1097/SLA.0000000000004004
- [233] El Moheb M, Naar L, Christensen MA, Kapoen C, Maurer LR, Farhat M, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients with and Without COVID-19. *JAMA* 2020; 324(18): 1899–901. doi: 10.1001/JAMA.2020.19400
- [234] Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, Gu Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020; 69(6): 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013
- [235] Balaphas A, Gkoufa K, Meyer J, Peloso A, Bornand A, McKee TA, et al. COVID-19 can mimic acute cholecystitis and is associated with the presence

- of viral RNA in the gallbladder wall. *J Hepatol* 2020; 73(6): 1566–8. doi: 10.1016/J.JHEP.2020.08.020
- [236] Liao Y, Wang B, Wang J, Shu J, Zhou W, Zhang H. SARS-CoV-2 in the bile of a patient with COVID-19-associated gallbladder disease. *Endoscopy* 2020; 52(12): 1148. doi: 10.1055/a-1290-7446
- [237] Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7(11): 2221–30. doi: 10.1002/ACN3.51210
- [238] Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, Al-Dalahmah O, Banu MA, Boehme AK, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain* 2021; 144(9): 2696–708. doi: 10.1093/brain/awab148
- [239] Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, Kaya Y, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology* 2020; 297(1): E232–5. doi: 10.1148/radiol.2020201697
- [240] Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence of Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *Laryngoscope* 2021; 131(4): 865–78. doi: 10.1002/LARY.29286
- [241] Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(11): 1555–62. doi: 10.1021/acscchemneuro.0C00210
- [242] Renaud M, Thibault C, Le Normand F, McDonald EG, Gallix B, Debry C, et al. Clinical Outcomes for Patients with Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. *JAMA Netw Open* 2021; 4(6): e2115352. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.15352
- [243] Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11): e2029540. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29540

- [244] Cucchiara BL, Koralnik IJ. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. -UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions> (accessed May 29, 2022).
- [245] Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Sanelli P, Filippi CG, Gribko M, Cerebrovascular Complications of COVID-19. *Stroke* 2020; 51(9): e227-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265
- [246] Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. *JAMA Neurol* 2020; 77(11): 1366–72. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730
- [247] Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, Henninger N, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020; 51(7): 2002–11. doi: 10.1161/strokeaha.120.030335
- [248] Keddie S, Pakpoor J, Mausele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2021; 144(2): 682–93. doi: 10.1093/brain/awaa433
- [249] COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?search=undefined&source=covid19_landing&usage_type=main_section#H2981482681 (accessed May 29, 2022).
- [250] Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020; 6(4): 00542–2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020
- [251] Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(5): 1073–85. doi: 10.1002/ACN3.51350
- [252] Galván Casas C, Catala A, Hernandez GC, Rodriguez-Jimenez P, Fernandez-Nieto D, Lario ARV, 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(1): 71–7. doi: 10.1111/BJD.19163
- [253] Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(5): e212–3. doi: 10.1111/JDV.16387
- [254] Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(1): e57–e60. doi: 10.1016/J.JAAD.2020.04.094
- [255] Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, Fox LP, Rosenbach M, Takeshita J, et al. The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: Crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(2): 509–10. doi: 10.1016/J.JAAD.2020.04.045
- [256] Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1474–84. doi: 10.1056/NEJMOA2109072
- [257] COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults?search=undefined&source=covid19_landing&usage_type=main_section#H1223639893 (accessed May 30, 2022).
- [258] Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED’s Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med* 2020; 27(5): 375–8. doi: 10.1111/ACEM.13994
- [259] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386(15): 1397–408. doi: 10.1056/NEJMOA2118542
- [260] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386(4): 305–15. doi: 10.1056/NEJMOA2116846
- [261] “Fact Sheet for Healthcare Providers Emergency Use Authorization (Eua) of Sotrovimab Authorized Use,” 2022, Accessed: May 30, 2022. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal->

- [262] “Medline® Abstract for Reference 106 of ‘COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults’ - UpToDate.” <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults/abstract/106> (accessed May 30, 2022).
- [263] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385(23): e81. doi: 10.1056/NEJMOA2108163
- [264] Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schhulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385(21): 1951–60. doi: 10.1056/NEJMOA2103784
- [265] Mitjà O, Corbacho-Monne M, Ubals M, Tebe C, Penafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11): E4073–81. doi: 10.1093/CID/CIAA1009
- [266] Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults with Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020; 173(8): 623–31. doi: 10.7326/M20-4207
- [267] Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386(18): 1721-31. doi: 10.1056/NEJMOA2115869
- [268] Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FFS, El Ghafar MSA, et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol* 2021; 166(3): 949–54. doi: 10.1007/S00705-021-04956-9
- [269] Agrawal U, Raju R, Udwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India* 2020; 76(4): 370–6. doi: 10.1016/J.MJAFI.2020.08.004

- [270] RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693–704. doi: 10.1056/NEJMOA2021436
- [271] Adams KK, Baker WL, Sobieraj DM. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Ann Pharmacother* 2020; 54(8): 820–6. doi: 10.1177/1060028020928052
- [272] Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2021; 4(2): e210369. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369
- [273] Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(16): 1620–30. doi: 10.1001/JAMA.2021.4152
- [274] Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicola JC, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385(9): 790–802. doi: 10.1056/NEJMOA2105911
- [275] Peyvandi F, Artoni A, Novembrino C, Aliberti S, Panigada M, Boscarino M, et al. Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica* 2021; 106(5): 1472–5. doi: 10.3324/HAEMATOL.2020.262634
- [276] Martinelli I, Ciavarella A, Abbattista M, Aliberti S, De Zan V, Folli C, et al. Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with Covid-19. *Intern Emerg Med* 2021; 16(5): 1223–9. doi: 10.1007/S11739-020-02585-9
- [277] Connors JM, Brooks MM, Sciurba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients with Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(17): 1703–12. doi: 10.1001/JAMA.2021.17272

- [278] RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2022; 399(10320): 143–51. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01825-0
- [279] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(23): 2950–73. doi: 10.1016/J.JACC.2020.04.031
- [280] Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight S, Norman L, Girvan M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterization Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021; 3(7): e498–e506. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00104-1
- [281] Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020; 370: m3379. doi: 10.1136/BMJ.M3379
- [282] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330–41. doi: 10.1001/JAMA.2020.17023
- [283] Medline® Abstract for Reference 59 of ‘COVID-19: Management in hospitalized adults’ - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults/abstract/59> (accessed May 31, 2022).
- [284] Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(12): 1407–18. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3
- [285] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England) 2020; 395(10229): 1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

- [286] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021; 326(6): 499–518. doi: 10.1001/JAMA.2021.11330
- [287] ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group; Lundgren JD, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(10): 905–14. doi: 10.1056/NEJMOA2033130
- [288] Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(5): 460–70. doi: 10.1001/JAMA.2020.10044
- [289] RECOVERY Collaborative Group; Abani O, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021; 397(10289): 2049–59. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7
- [290] Gümüş Demirbilek S, Sezgin Ç, Gürsoy C. Covid-19 Aşıları ve Anestezi (Covid-19 Vaccines and Anesthesia). *JARSS* 2021; 29(3): 153–58. doi: 10.5222/jarss.2021.93446
- [291] Vaccines – COVID19 Vaccine Tracker. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/> (accessed May 31, 2022)
- [292] Jain S, Batra H, Yadav P, Chand S. COVID-19 Vaccines Currently under Preclinical and Clinical Studies and Associated Antiviral Immune Response. *Vaccines* 2020; 8(4): 649. doi: 10.3390/VACCINES8040649
- [293] Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(10): 615–32. doi: 10.1038/S41577-020-00434-6
- [294] Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol* 2020; 11: 298. doi: 10.3389/FMICB.2020.00298
- [295] Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020; 586(7830): 589–93. doi: 10.1038/S41586-020-2639-4

- [296] Yavuz E. COVID-19 Aşıları. *Türk Aile Hek Derg* 2020; 24(4): 227-34. DOI: 10.15511/tahd.20.00427
[https://www.turkailehekderg.org/jvi.aspx?un= TAHD-88598&volume=](https://www.turkailehekderg.org/jvi.aspx?un=TAHD-88598&volume=) (accessed May 31, 2022).
- [297] Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor Jr MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(12): 747–64. doi: 10.1038/S41581-020-00356-5
- [298] Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98(1): 209–18. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006
- [299] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934–43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- [300] Zhao W, Li H, Li J, Xu B, Xu J. The mechanism of multiple organ dysfunction syndrome in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2022; 94(5): 1886-92. doi: 10.1002/JMV.27627
- [301] Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, Wang X, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(11): 1372–9. doi: 10.1164/RCCM.202003-0543OC
- [302] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study *Lancet* 2020; 395(10223): 507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- [303] Léonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pautet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology* 2020; 296(3): E189–91. doi: 10.1148/RADIOL.2020201561
- [304] Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci* 2020; 41(12): 3437–70. doi: 10.1007/S10072-020-04801-y

- [305] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683–90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- [306] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–9. doi: 10.1001/JAMA.2020.1585
- [307] Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020; 108: 154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262
- [308] Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, Demertzis Z, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 2020; 3(6): e2012270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
- [309] Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91–5. doi: 10.1016/J.IJID.2020.03.017
- [310] Wang Y, Hou H, Wang W, Wang W. Combination of CT and RT-PCR in the screening or diagnosis of COVID-19. *J Glob Health* 2020; 10(1): 010347 doi: 10.7189/JOGH.10.010347