



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**COVID-19 HASTALARINDA
ENFLAMATUVAR VE OKSİDATİF STRES BİYOBELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Samet ÇAM

UZMANLIK TEZİ

**TOKAT
2021**



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

COVID-19 HASTALARINDA
ENFLAMATUVAR VE OKSİDATİF STRES BİYOBELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Samet ÇAM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer KATAR

TOKAT
2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Köksal DEVECİ olmak üzere, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren tez hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer KATAR'a, birlikte çalıştığım Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel Özmen'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

COVID-19, Aralık 2019'da ortaya çıkmış ve pandemiye neden olmuş viral bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak açığa çıkarılamamakla birlikte dünya genelinde araştırılmaya devam edilmektedir. Erken dönemde sıklıkla ateş, öksürük ve nefes darlığı ile başvuran hastaların diğer semptomatik kişilerden ayrımı oldukça güçtür. Bu çalışmanın amacı bazı oksidatif ve enflamatuvar parametreleri kullanarak COVID-19'un erken dönemdeki patofizyolojisini aydınlatmaktır. Ayrıca bu parametrelerin COVID-19 hastalarının benzer semptomlara sahip kişilerden ayrımındaki etkinliğini değerlendirilmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda COVID-19 tanısı almış hastalar ile bu hastalık ile benzer semptomlara sahip olan COVID-19 tanısı dışlanmış hastaların serumlarından TAS ve TOS testleri spektrofotometrik yöntem ile; Neopterin, IL-18, CXCL9 ve S100A12 konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Tam kan sayımıyla elde edilen veriler ile LCR, NMR, PLR ve NLR parametreleri hesaplanmıştır. Tüm parametreler ile birlikte yaş, hastalık şiddet ve rutin laboratuvar verilerinin korelasyon analizi yapılmıştır. Ayrıca parametrelerin tanı performansları değerlendirilmiştir.

PLR, COVID-19 hasta grubunda yüksek bulunmuştur. LCR, CXCL9 ve S100A12 kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. CXCL9 testinin tanı koyma performansı iyi, S100A12 ve PLR'nin orta, LCR'nin zayıf olarak değerlendirilmiştir. Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

COVID-19'un erken döneminde, diğer semptomatik hastalara kıyasla, daha düşük düzeyde hücresel bağışıklık gözlenmemiştir. Oksidatif strese ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. COVID-19'da gözlenen CRP yüksekliği, lenfopeni ve trombositoz; bu hastalarda anlamlı PLR yüksekliğine ve LCR düşüklüğüne neden olmuştur. CXCL9, PLR ve S100A12 COVID-19 hastalarının diğer semptomatik kişilerden ayrımında yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, enflamatuvar biyobelirteçler, oksidatif stres, tam kan sayımı

Destekleyen kurumlar: GOÜ-BAP 2020/87

ABSTRACT

COVID-19 is a viral disease that emerged in December 2019 and caused a pandemic. Although the pathophysiology of the disease has not been fully understood, studies have been conducted worldwide. There are difficulties to distinguish patients who present with fever, cough and shortness of breath in the early stage of this disease from people with similar symptoms. The aim of this study is to clarify the pathophysiology of the early stage of COVID-19 using some oxidative and inflammatory parameters. In addition, it was aimed to evaluate the effectiveness of these parameters in differentiating COVID-19 patients from people with similar symptoms.

From serum samples of patients diagnosed with COVID-19 and those who had similar symptoms with this disease and excluded from the diagnosis of COVID-19, TAS and TOS test were performed using spectrophotometric method; Neopterin, IL-18, CXCL9, S100A12 concentrations were measured by ELISA method. Correlation analysis of age, disease severity and routine laboratory data was performed with all these study parameters. In addition, the diagnostic performances of these parameters were evaluated.

PLR was found to be higher in the COVID-19 patient group. LCR, CXCL9 and S100A12 were high in the control group. The diagnostic performance of the CXCL9 test was good, S100A12 and PLR were moderate, and LCR was poor. No significant difference was found between the groups in other parameters.

In the early stage of COVID-19, compared to symptomatic control, lower levels of cellular immunity were observed and no significant difference was found in oxidative stress. CRP elevation, lymphopenia and thrombocytosis, which were observed in COVID-19, caused higher PLR elevation and lower LCR in these patients. CXCL9, PLR, and S100A12 can help differentiate COVID-19 patients from other symptomatic individuals.

Keywords: Complete blood count, COVID-19, inflammatory biomarkers, oxidative stress,

Supported by: GOÜ-BAP 2020/87

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
TABLolar LİSTESİ	xiii
GRAFİKLER LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. COVID-19	6
2.1.1 Tanım	6
2.1.2 Tarihçe	6
2.1.3 Epidemiyoloji	7
2.1.4 Etiyoloji	9
2.1.5 Patofizyoloji	15
2.1.6 Klinik Belirtileri	22
2.1.7 Laboratuvar Bulguları	27
2.1.8 Radyolojik Bulgular	30
2.1.9 Tanı	32
2.1.10 Tedavi	39
2.1.11 Korunma	44
2.2 Tam Kan Sayımı Parametreleri	48
2.3 Toplam Oksidan ve Antioksidan Durum	49
2.4 İnterlökin-18	51
2.5 Neopterin	52
2.6 S100A12	54
2.7 CXCL9	55
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	57
3.1 Vakalar	57
3.2 Ölçümler	57

3.2.1 Tam Kan Sayımı Analizi	58
3.2.2 CRP Ölçümü	61
3.2.3 ELISA Ölçüm Yöntemi	61
3.2.4 TAS ve TOS Ölçümü	65
3.3 İstatistiksel Analiz	66
4. BULGULAR	67
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7. KAYNAKLAR	83



KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- ABTS: 2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sülfonat)
- ACE2: Anjiyotensin dönüştürü enzim-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2)
- ALT: Alanin aminotransferaz
- ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute respiratory distress syndrome)
- AST: Aspartat aminotransferaz
- AT1R: Anjiyotensin-1 reseptörü
- AUC: Eğri altında kalan alan (Area under the curve)
- BiPAP: İki seviyeli pozitif havayolu basıncı (Biphasic positive airway pressure)
- BT: Bilgisayarlı tomografi
- CD4+: Başkalaşım kümesi-4 positif (Cluster of Differentiation 4 positive)
- CECR1: Kedi gözü sendromu kromozom bölgesi-1 (Cats eye syndrome chromosome region 1)
- CK-MB: kreatin kinaz izoenzim-MB
- CLIA: kemilüminesans immünolojik test (Chemiluminescent immunoassayt)
- CMV: Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus)
- COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019
- CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure)
- CRP: C-reaktif protein
- CV: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation)
- CXCL9: Kemokin (C-X-C) Ligand 9
- CXCR3: CXC reseptör-3
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- EBV: Ebstein-Barr virüs
- ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenasyonu (Extracorporeal membrane oxygenation)
- EKG: Elektrokardiografi
- ELISA: Enzim-bağlı immünosorbent ölçüm (Enzyme-linked immunosorbent assay)
- EN-RAGE: Hücre dışı yeni tanımlanmış ilerlemiş glikasyon son ürünleri reseptörüne bağlanan protein (Extracellular newly identified receptor for advanced glycation end products binding protein)

FCN1+: ficolin-1 pozitif
 FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
 FiO₂: İnspiratuvar oksijen fraksiyonuna
 GGT: Gama-glutamil transferaz
 GTP: Guanosin trifosfat
 HFNO: Yüksek akımlı nazal oksijen (High-flow nasal oxygen)
 HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
 HLA-D: İnsan lökosit antijeni-D
 hMPV: İnsan metapnömovirüs (Human metapneumovirus)
 HRP: Yaban turpu preoksidazı (Horseradish peroxidase)
 ICAM-1: Hücre içi adezyon molekülü 1 (Intracellular adhesion molecule 1)
 INF- α : İnterferon alfa
 IFN- β : interferon beta
 IFN- λ : İnterferon gama
 IgM: İmmünoglobülin M
 IL-1: İnterlökin-1
 IL-18: İnterlökin-18
 IL-18BP: IL-18 bağlayıcı protein
 IL-18R α : İnterlökin-18 reseptör alfa zinciri
 IL-18R β : İnterlökin-18 reseptör beta zinciri
 KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığının
 LCR: Lenfosit-CRP oranı (Lymphocyte to CRP ratio)
 LDH: Laktat dehidrojenaz
 MAS: makrofaj aktivasyon sendromu
 MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1
 MERS: Ortadoğu solunum sendromu (Middle East respiratory syndrome)
 MIG: İnterferon gama ile indüklenen monokin (Monokine induced by gamma interferon)
 MIP1 α : Makrofaj enflamatuvar protein-1 alfa
 NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testi
 NK: Doğal öldürücü (Natural killer)
 NLR: Nötrofil-lenfosit oranı (Neutrophil to lymphocyte ratio)

NMR: Nötrofil-monosit oranıdır (Neutrophil to monocyte ratio)

NSAİİ: non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

NSP: yapısal olmayan proteinler (Non-structural proteins)

NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid

PAAG: Posterior-anterior akciğer grafisi

PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörünü 1

PaO₂: Arteriyel oksijen basıncının

PLR: Platelet-lenfosit oranı (Platelet to lymphocyte ratio)

PRR: Kalıp tanıma reseptörü (Patern recognition receptor)

RAGE: İlerlemiş glikasyon son ürünleri reseptörü (Receptor for advanced glycation endproducts)

RAS: Renin anjiyotensin sistemi

RDT: Hızlı tanı testi (Rapid diagnostic test)

RDW: Eritrosit dağılım genişliği (Red blood cell distribution width)

RNA: Ribonükleik asit

ROC: Alıcı işletim karakteristiği (Reciever operating characteristic)

ROS: Reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species)

rRT-PCR: Gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (Real-time reverse transcriptase-polimerase chain reaction)

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

RTC: replikaz-transkriptaz kompleksi (Replicase-transcriptase complex)

S100A12: S100 kalsiyum bağlayıcı protein A12

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ilişkili Koronavirüse (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ilişkili Koronavirüse 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

SpO₂: Oksijen saturasyonu

TAS: Toplam antioksidan durum (Total antioxidant status)

TF: Doku faktörünün (Tissue factor)

TMB: 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidin

TMPRSS2: Transmembran Serin Proteaz 2 (Transmembrane protease, serine 2)

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

TOS: Toplam oksidan durum (Total oxidant status)

VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (Vascular cell adhesion molecule 1)



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
1. SARS-CoV-2 taksonomisi	10
2. SARS-CoV-2 yapısı	11
3. SARS-CoV-2'nin konak hücre invazyonu ve çoğalması	18
4. Neopterin	53
5. Empedans ölçüm düzeneği	59
6. Trombosit ve Eritrosit Histogramı	59
7. Lazer akım sitometresi ve saçılım grafiği	60
8. Saçılım grafiğinde alanlara karşılık gelen hücre türleri	61
9. ELISA ölçüm yöntemi	62
10. TMB'nin oksidasyonu	63
11. Standart solüsyonlarının seri dilüsyon ile hazırlanması	64

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
1. COVID-19 klinik belirtilerinin görülme sıklığı	23
2. DSÖ hastalık şiddeti tanımları	25
3. COVID-19 laboratuvar bulgularının görülme sıklığı	29
4. Sağlık Bakanlığı Vaka Tanımı	34
5. DSÖ Vaka Tanımı	36
6. Grupların demografik verileri ve karşılaştırması	67
7. Hastalık şiddetine göre vakaların demografik özellikleri	67
8. Grupların klinik belirtilerinin görülme sıklığı	68
9. Grupların laboratuvar bulguları ve görülme sıklığı	68
10. Araştırılan parametrelerin karşılaştırması	69
11. Grupların bulguları ile araştırılan parametrelerin korelasyon analizi	70
12. Gruplar arası anlamlı fark saptanan parametrelerin tanı performansı	72

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik	Sayfa
1. Gruplar arası anlamlı fark saptanan parametrelerin sütun grafiği	71
2. Gruplar arası anlamlı fark saptanan parametrelerin ROC eğrileri	72



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıkıp tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuş viral bir hastalıktır. İlk vakalardan izole edilen hastalık etkeni virüs Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ilişkili Koronavirüse (SARS-CoV) filogenetik yakınlığı nedeniyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Solunum yollarını hedef alan virüs, asemptomatik olabilmekle birlikte akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi şiddetli klinik tablolara da yol açabilmektedir (1).

COVID-19'un ilk hastalarının virüsü Çin'de bir canlı hayvan pazarında satılan yarasalardan aldığı düşünülmektedir. Yarasaların birçok koronavirüs türü için doğal rezervuar olduğu bilinmektedir. SARS-CoV-2'nin yarasalarda bulunan koronavirüsler ile %88 filogenetik yakınlığa sahip olduğu gösterilmiştir (2). İlk vaka kümesini takip eden vakaların ise hayvan pazarından bağımsız olarak ortaya çıkması bu virüsün insandan insana bulaştığını göstermektedir. Çin'de vakaların yayılması nedeniyle şehir karantinaya alınmıştır. Virüsün diğer ülkelerde de saptanması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 salgınına 30 Ocak 2020'de küresel acil sağlık sorunu, 11 Mart 2020'de de pandemi ilan etmiştir (1, 3).

SARS-CoV-2, *coronaviridae* virüs ailesinin bir üyesidir ve SARS-CoV ile birlikte *sarbecovirus* alt cinsi içinde yer alır. Tek zincirli pozitif sarmallı bir ribonükleik asite (RNA) sahiptir (4). Virüs zarfının üstünde yer alan dikensi proteinler (S proteini) virüse kral tacı görünümü verir. S proteinleri sayesinde virüs konak hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak endositoz ile hücre içine girer. Virüs RNA'sı konak hücrenin ribozomlarını kullanarak yapısal olmayan proteinleri sentezler. Bu proteinlerin bir kısmı replikaz-transkriptaz kompleksini (RTC) oluşturur. RTC'de bulunan RNA-bağımlı RNA polimeraz, viral RNA'yı çoğaltır. Bu yeni üretilen RNA'lar ise virüsün yapısal proteinlerini sentezler ve yeni üretilen virüslerin genomunda yerini alırlar. Enfekte dokuda interleukin-1 (IL-1), IL-6, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- λ) gibi sitokinlerin artışı dokuya nötrofilleri, Cluster of Differentiation 4 pozitif (CD4+) yardımcı T hücrelerini ve CD8+ sitotoksik T hücrelerini çağırır. Bağışıklık hücreleri bu dokularda virüs ile savaşırken aşırı disregüle bağışıklık yanıtı gelişmesi halinde doku hasarı ve organ disfonksiyonuna da sebep olabilmektedirler.

Disregüle bağışıklık yanıtında sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromunun (MAS) şiddetli hastalık gelişmesinde rolü vardır. COVID-19'un patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da yürütülen akademik çalışmalar sayesinde tablo gün geçtikçe daha da netleşmektedir (5, 6).

COVID-19'da en sık görülen semptom ateştir. Bunun dışında öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, tat ve koku almanın azalması (hipoguzi ve hipozmi) da sıklıkla görülmektedir. Sindirim sistemi şikayetleri, kas ve eklem ağrıları, göz semptomları ve cilt lezyonları da raporlanmıştır (7-10). DSÖ, COVID-19 vakalarını şiddetine göre hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere 4 gruba ayırmıştır. Oksijen satürasyonu (SpO₂) %90'dan az ve solunum sayısı dakikada 30'dan fazla olan pnömoni vakaları şiddetli vaka olarak tanımlanmaktadır. ARDS, sepsis, septik şok durumları ise kritik vaka olarak tanımlanmaktadır. COVID-19 vakalarının %15'ü şiddetli hastalık geçirirken %5'ü kritik vakadır ve yoğun bakımda tedavi edilmesi gerekmektedir. Şiddetli ve kritik hastalar çoğunlukla 65 yaş ve üzerinde, ek hastalığı olan kişilerdir (11).

COVID-19 hastalarında laboratuvar verileri incelendiğinde C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, IL-6 gibi akut faz reaktanlarında artış gözlenmiştir. IL-6 seviyelerinin mortalite ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Tam kan sayımı analizinde lökositopeni, lenfopeni, trombositoz sıklıkla görülmektedir (12-15). Endotel hücrelerinde ACE2 reseptörü bulunmasından dolayı, COVID-19 pıhtılaşmaya eğilim yaratmaktadır. Bu nedenle D-dimer ve fibrinojen yüksekliği de şiddetli vakalarda gözlenmektedir (16, 17). Laboratuvarın yanı sıra radyolojik tetikler de SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akciğerde yayılımını saptamada ve şiddetinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemi olarak akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve göğüs ultrasonografisi kullanılmaktadır. En yüksek diagnostik sonuçlar BT ile elde edilmektedir. COVID-19 vakalarının %97'sinde BT'de bulgu saptanmaktadır. En sık buzlu cam görülmektedir (18-20).

COVID-19'un tanısında önerilen yöntem nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile SARS-CoV-2 RNA'sının hastanın solunum yolu numunesinde saptanmasıdır. DSÖ COVID-19 tanı kriterlerinde vakalar şüpheli, olası ve kesin vaka olarak tanımlanmaktadır. Bu kriterlere göre NAAT sonucu pozitif olan hastalar kesin vaka kabul edilir. Bunun dışında SARS-CoV-2 hızlı tanı testi (RDT), göğüs

görüntüleme, hastanın semptomları ve temas öyküsü de vaka tanımlarında yer almaktadır (11, 21).

COVID-19'un tedavisi vakanın şiddetine göre belirlenmektedir. Tüm vakaların temas ve damlacık izolasyonunun sağlanması, varsa ek hastalıklarının kontrolü ve kötüleşme bulgularının takibi gerekmektedir. Hafif vakalar için semptomatik tedavi yeterlidir. Şiddetli vakaların hastanede takibi ve oksijen desteği alması gerekmektedir. Farmakolojik tedavi ve profilaktik kullanım amacıyla hidrosiklorokin ve antiviral ilaçlar denenmişti. Ancak yeterli etkinliğe sahip olmadıkları için kullanımı önerilmemektedir (11, 22).

COVID-19 bulaşı temel olarak solunum yolları ile olmaktadır. Bunun dışında aerosol bulaş, fekal-oral bulaş, kontamine yüzeylerin temas ile de bulaşmanın olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle hastalıktan korunmak için sosyal mesafenin korunması, maske kullanılması ve el hijyenine özen gösterilmesi gerekmektedir (23). Kasım 2020'den itibaren birçok COVID-19 aşısı geliştirilmiştir ve kullanım onayı almıştır. Bu tarihten itibaren birçok ülke aşılama başlamıştır. Ülkemizde Ocak 2021'den itibaren bir inaktif aşı olan CoronaVac ve Nisan 2021'den itibaren bir mRNA aşısı olan Pfizer-BioNTech aşısı uygulanmaya başlanmıştır (24, 25).

Tam kan sayımı analizi birçok hastalığın tanısı ve takibine kullanılmaktadır. Kan hücrelerinin sayısı ve büyüklüklerinin yanı sıra farklı hücre tiplerinin birbirine oranları da bazı hastalıkların seyrinde ve prognozunu tayininde kullanımı önerilmiştir. Bu parametrelerden bazıları platelet-lenfosit oranı (PLR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), lenfosit-CRP oranı (LCR) ve nötrofil-monosit oranıdır (NMR). Ulaşılabilirliği yüksek olan bu parametrelerin bir kısmının COVID-19 şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır (26-28).

Bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin arttığı bilinmektedir. Vücudun bu duruma tepki olarak antioksidan enzimlerin ekspresyonunda artış olmaktadır. Birçok RNA virüsü enfeksiyonunun bu oksidan-antioksidan dengesini oksidan yönde bozduğu ve oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında ölçülen toplam oksidan durumu (TOS) seviyeleri sağlıklı gönüllülere kıyasla yüksek ölçülmüş, toplam antioksidan durumu (TAS) ise yoğun bakıma yatışı gerektiren vakalarda yüksek bulunmuştur (29-31).

Salgın başlangıcından itibaren COVID-19 hastalarında farklı enflamatuvar belirteçler tanıya yardımcı olmak, prognozunu tahmin etmek, hastalık patofizyolojisini aydınlatmak ve tedavi hedefi saptamak gibi çeşitli amaçlarla araştırılmaktadır (32).

Hücre aracılı bağışıklık yanıtını tetikleyen IL-18, çoğunlukla makrofajlar tarafından salgılanır. Nötrofil infiltrasyonunu, aktivasyonunu, degranülasyonu ve ROS üretimini tetikleyen bir sitokindir. COVID-19 hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla yüksek saptanmıştır. Ayrıca ölümle sonuçlanan vakalarda, MAS geçiren vakalarda ve ARDS vakalarında diğer vakalara kıyasla daha yüksek ölçülmüştür (33-36).

Neopterin, guanosin trifosfatın (GTP) yıkım ürünüdür. IFN- γ ile uyarılmış monosit ve makrofajlardan salgılanan bu molekül otoimmün hastalıklarda, malignitelerde, allograft rejeksiyonunda ve çeşitli viral hastalıklarda serumda artış göstermiştir. Viral hastalıklar arasında Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarında, akut viral hepatitte ve çocukluk çağı viral hastalıklarında hastalık aktivitesi ile korele olarak arttığı saptanmıştır. COVID-19 vakalarında ise sağlıklı gönüllülerde daha yüksek neopterin seviyeleri ölçülmüştür. Ayrıca şiddetli vakaların hafif vakalardan ayrımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sahip olduğu değerlendirilmiştir (37-40).

S100 kalsiyum bağlayıcı protein A12 (S100A12) nötrofil, monosit ve makrofajlardan salgılanır. Sitokin sekresyonunu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Özellikle lokal enflamasyon durumlarında arttığı saptanmıştır. İltihaplı eklemlerin eklem sıvısında, enflamatuvar barsak hastalıklarında gaitada S100A12 proteini konsantrasyonu yüksek saptanmıştır. Jüvenil idiyopatik artrit, psoriatik artrit ve romatoid artrit S100A12 proteinindeki yükseklik hastalık şiddeti ile korelasyon göstermiştir. COVID-19'un şiddetli vakalarında diğer vakalara kıyasla daha yüksek ölçülmüştür. Şiddetli olmayan vakalarda ise sağlıklı gönüllülere yakın seviyelerde olduğu saptanmıştır (41-43).

C-X-C motifli kemokinler ailesinin bir üyesi olan Kemokin (C-X-C) Ligand 9 (CXCL9); IFN- γ ile uyarılmış T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler, dendritik hücreler, eozinofiller ve makrofajlardan salgılanır. Bu nedenle bir diğer adı IFN- γ ile

uyarılan monokindir (MIG). Tip 1 yardımcı T hücrelerini uyararak hücresel bağışıklık cevabını ve dokuya lenfosit infiltrasyonunu artırır. SARS'ta görülen sitokin fırtınasında ve şiddetli ortadoğu solunum sendromu (MERS) vakalarında yüksekliği saptanmıştır. Şiddetli COVID-19 vakalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek seviyelerde ölçülmüş, ancak şiddetli olmayan vakalarda anlamlı fark saptanamamıştır. (44-47).

COVID-19'un inkübasyon döneminden sonra semptomlar başlamaktadır. Hastalar sıklıkla semptomatik dönemin başında hastaneye başvururlar ve birçoğu üst solunum yolu benzeri belirtilere sahiptirler (48). Bu vakaların COVID-19 tanısının konulabilmesi için NAAT, hızlı tanı testleri veya görüntüleme tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın amacı COVID-19 vakalarının hastaneye ilk başvurusunda benzer belirtilere sahip kişilerden ayrımını kolaylaştırmak ve hastalığın erken dönemindeki patofizyolojisinin açıklanmasına katkı sağlamaktır. Araştırılacak parametreler PLR, NLR, LCR, NMR, TOS, TAS, IL-18, Neopterin, S100A12 proteini ve CXCL9'dur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

COVID-19 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei bölgesinin Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuş viral bir hastalıktır. Basit üst solunum yolu semptomlarından ciddi solunum yetmezliğine kadar değişen klinik tablolara neden olabilmektedir. Etkeni olan virüs SARS-CoV-2'dir (1, 3, 49).

Hastalığın ilk vakaları Wuhan kentindeki Huanan canlı hayvan pazarında çalışan ve pazarı ziyaret eden kişilerde görülmüştür ve bu nedenle zoonotik bir hastalık olabileceği düşünülmüştür. Ancak sonraki vakaların bu pazardan bağımsız olarak ortaya çıkmasıyla insandan insana da bulaştığının farkına varılmıştır (1, 50-52).

2.1.2 Tarihçe

18 Aralık 2019 ile 28 Aralık 2019 arasında nedeni bilinmeyen ARDS nedeniyle Wuhan'daki Jin Yin-tan Hastanesinde tedavi altında olan 5 hastanın bronkoalveolar lavaj örneklerinde yeni bir koronavirüs izole edilmiştir. Hastaların ayrıca Huanan canlı hayvan pazarında bulunma geçmişi olması nedeniyle bu pazardan da örnekler alınmıştır. Virüsün alınan bu örneklerde de izole edilmesini takiben 1 Ocak 2020'de söz konusu pazar kapatılmıştır. 29 Aralık 2019 ile 2 Ocak 2020 tarihleri arasında yine aynı hastanede 41 hastada daha aynı virüsün neden olduğu enfeksiyon saptanmıştır. Yeni vakaların canlı hayvan pazarına ziyareti öyküsü bulunmaması nedeniyle DSÖ 14 Ocak 2020'de hastalığın insandan insana bulaşma ile yayılmasının mümkün olabileceğini bildirmiştir. 11 Ocak 2020'de hastalık nedeni ilk ölüm gerçekleşmiştir (1, 49-51, 53).

Çin sınırları dışındaki ilk vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'da, ikinci vaka 15 Ocak 2020'de Japonya'da saptanmıştır. 22 Ocak 2020 itibarıyla Çin'de 25 bölge ve şehre yayılmış ve toplam 571 COVID-19 vakası saptanmıştır (54). Salgını önlemek amacıyla 23 Ocak 2020'de 11 milyon insanın yaşadığı Wuhan kenti karantinaya

alınmış ve kente tüm giriş-çıkışlar kapatılmış. İlk kıtalararası vaka 21 Ocak 2020’de Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) görülmüştür. Avrupa’da ilk vakalar 24 Ocak 2020’de Fransa’da 3 vaka kümesi şeklinde saptanmıştır. 30 Ocak 2020’de DSÖ COVID-19 salgınını küresel acil sağlık sorunu olarak ilan etmiş, 11 Mart 2020’de ise COVID-19’u pandemi ilan etmiştir. Bu tarihe kadar 5,096 vaka raporlanmış ancak bu sayı 3 gün içinde (14 Mart 2020) iki katını geçerek 10,532’ye ulaşmıştır. Türkiye’de de ilk vaka 11 Mart 2020’de saptanmış, ilk ölüm ise 15 Mart 2020’de gerçekleşmiştir (51, 55-59).

Daha önce “yeni koronavirüs” veya “2019nCoV” olarak anılan hastalık etkeni virüsü, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi 11 Şubat 2020’de SARS-CoV’a filogenetik yakınlığı nedeniyle SARS-CoV-2 olarak yeniden isimlendirdiğini ilan etmiştir. Yine aynı tarihlerde DSÖ, daha önce yayınlanmış hastalık isimlendirme rehberlerine dayanarak hastalığı “COVID-19” olarak adlandırmıştır. Ancak DSÖ basın açıklamalarında virüsten bahsederken “COVID-19’dan sorumlu virüs” veya “COVID-19 virüsü” terimlerini de kullanmaktadır (60).

2.1.3 Epidemiyoloji

10 Haziran 2021 tarihi itibarı ile DSÖ tarafından dünya genelinde 174.061.995 onaylanmış COVID-19 vakası ve 3.758.560 COVID-19 nedenli ölüm açıklanmıştır. DSÖ bu sayıları ülkelerin kendisine raporladığı verilerden elde etmiştir (61).

Bulaşıcı hastalıkların fatalite oranını hesaplamak için farklı hesaplamalar ve terimler tanımlanmıştır. Bunlardan enfeksiyon fatalite oranı Formül 1’de gösterildiği gibi toplam enfeksiyondan ölen kişi sayısının toplam enfekte hasta sayısına bölünmesi ile bulunur. Enfekte kişi sayısının bulunabilmesi için söz konusu popülasyonun COVID-19 açısından serolojik incelenmesi gerekmektedir (62, 63). Dünya genelinde toplum taraması yapan ülkelere elde edilen veriler hastalığın enfeksiyon fatalite oranının %0,5 ile %1 arasında olduğunu göstermiştir (64).

Formül 1: Enfeksiyon fatalite oranının hesaplanması

$$\text{Enfeksiyon Fatalite Oranı} = \frac{\text{Enfeksiyondan ölen kişi sayısı}}{\text{Enfekte olan kişi sayısı}}$$

Vaka fatalite oranı, enfeksiyon fatalite oranından farklı olarak Formül 2’de gösterildiği gibi enfeksiyondan ölen kişi sayısının toplam onaylanmış vaka sayısına bölünmesi ile bulunur. Var olan veriler ile vaka fatalite oranının hesaplanması yüksek hata payına neden olabilir. Çünkü bu hesaplama göre güvenilir bir vaka fatalite oranının elde edilebilmesi için söz konusu tüm vakaların sonuçlanmış olması ve yeni vakaların ortaya çıkmaması gerekmektedir (62, 65).

Formül 2: Vaka fatalite oranının hesaplanması

$$\text{Vaka Fatalite Oranı} = \frac{\text{Enfeksiyondan ölen kişi sayısı}}{\text{Onaylanmış vaka sayısı}}$$

Devam eden pandeminin vaka fatalite oranının daha az hata payı ile hesaplanabilmesi için bu formül yerine Formül 3’teki gibi enfeksiyondan ölen kişi sayısının enfeksiyondan iyileşen kişi sayısı ile enfeksiyondan ölen kişi sayısının toplamına bölünmesi sonucunda elde edilebilir. DSÖ’nün verileri kullanıldığında vaka fatalite oranı %2,16 olarak hesaplanmaktadır. Ancak her ülke iyileşen hasta sayısına DSÖ’ye bildirmediği gibi vaka tanımlarının da ülkeden ülkeye değişmesi nedeniyle bu hesaplama da yeterli güvenilirliğe sahip olmayacaktır (61, 62).

Formül 3: Devam eden pandemide vaka fatalite oranının hesaplanması

$$\text{Vaka Fatalite Oranı} = \frac{\text{Enfeksiyondan ölen kişi sayısı}}{\text{Enfeksiyondan ölen kişi sayısı} + \text{İyileşen kişi sayısı}}$$

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın açıkladığı verilere göre ülkemizde 10 Haziran 2021 tarihi itibarıyla toplam 5.313.098 vaka saptanmıştır. Bunların 5.186.728’i iyileşmiş, 48.524’ü ise ölümle sonuçlanmıştır (66). Bu veriler kullanılarak vaka fatalite oranı %0,93 olarak hesaplanmıştır. Sağlık Bakanlığının 2 Mayıs 2020 itibarıyla açıkladığı fatalite hızı %2,6’dır (67).

COVID-19'un farklı özellikteki popülasyon gruplarında farklı klinik tablolar yarattığı ve bu nedenle bazı gruplarda fatalite oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmalar yaş arttıkça fatalite oranının arttığını ve 65 yaş üstü popülasyonun en yüksek ölüm oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Erkek cinsiyetin fatalite oranının daha yüksek seyrettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (68). Ek hastalıklara sahip popülasyonun da COVID-19'a daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı gibi ek hastalıklara sahip bireylerde ölüm oranları olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (69).

2.1.4 Etiyoloji

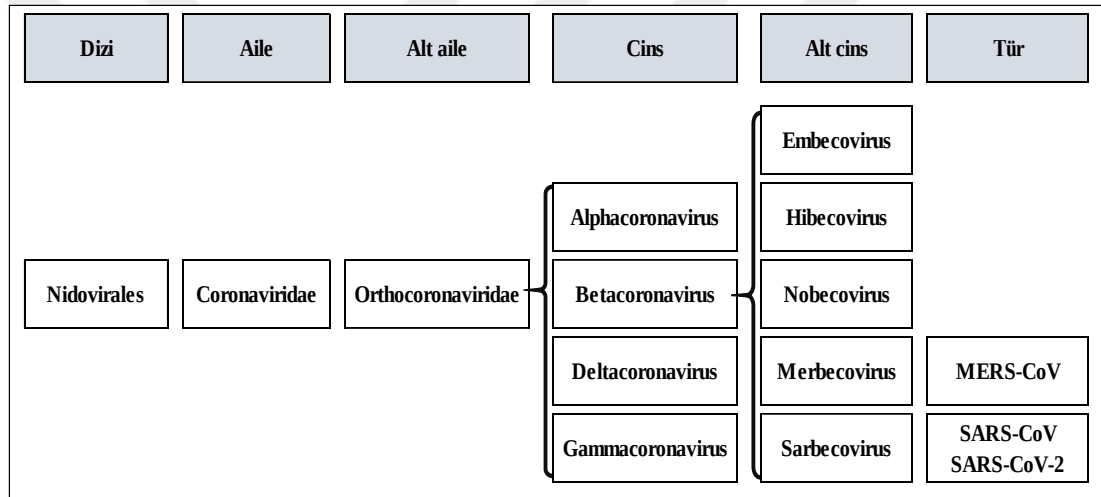
Aralık 2019'da saptanan ilk vakalardan izole edilen SARS-CoV-2, 2006'da ortaya çıkan SARS-CoV ve 2012'de ortaya çıkan MERS-CoV ile aynı koronavirüs ailesinin üyesidir (70). İlk vakalardan alınan örneklerden elde edilen viral genom ile SARS-CoV'un genomu kıyaslandığında korunmuş replikaz alanlarının sekans kimliği %90'dan daha az benzerlik gösterdiği için bu virüsün SARS-CoV'dan farklı bir virüs olduğu sonucuna ulaşılmıştır (71).

SARS-CoV-2 insanda hastalık yapan 7. koronavirüs olmuştur. SARS-CoV ve MERS-CoV'un yanı sıra HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 da insanları enfekte edebilen koronavirüsler arasındadır. SARS-CoV ve MERS-CoV yüksek mortalite ile giden klinik tablolara sebep olurken diğer enfektif koronavirüsler hafif üst solunum yolu hastalıklarına sebep olmuştur (72).

COVID-19 ile birlikte koronavirüsler son 20 yılda 3. salgınını gerçekleştirmiştir. Yeni tür koronavirüslerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran etmenlerin başında farklı tür koronavirüslerin aynı canlıda bir arada bulunması ve bu durumun genetik rekombinasyona yol açması gelmektedir (70, 73, 74). Koronavirüslerde bulunan RNA-bağımlı RNA polimerazın stabilitesinin zayıf olması bu aileye ait virüslerin mutasyona yatkın olmasına neden olmaktadır. Bu durum koronavirüslerin genetik çeşitliliğinin fazla olmasına ve birden fazla doğal konağa sahip koronavirüs türlerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Böylelikle aynı canlıda birden fazla türde koronavirüs bulunma ihtimali artmış ve bu özellik, virüs ailesi içi ve türleri arası gen rekombinasyonuna olanak sağlamıştır (70, 73, 75).

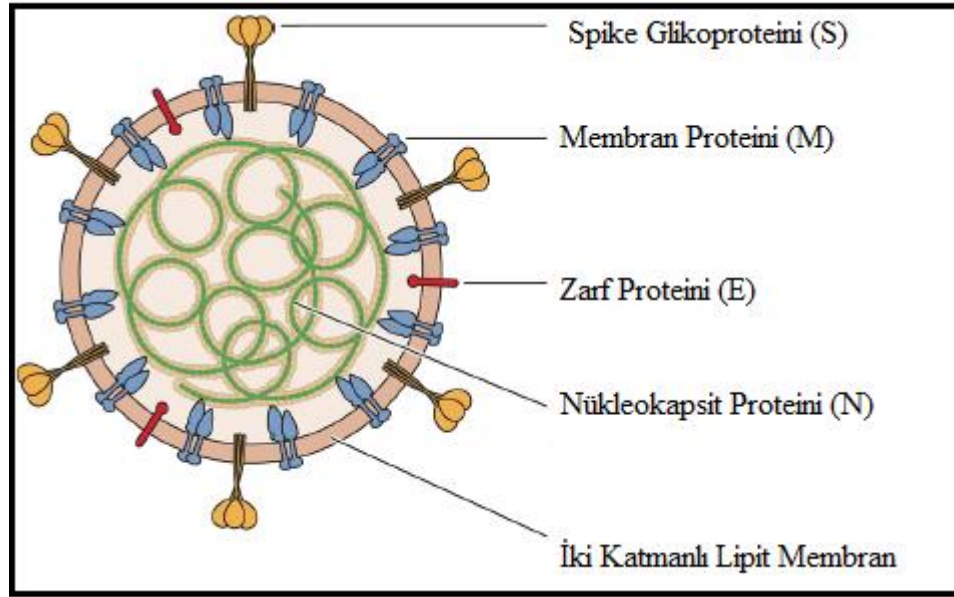
Filogenetik çalışmalardan elde edilen bilgilere göre SARS-CoV-2, yarasalardan elde edilen SARS-benzeri koronavirüslerden bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21 ile %88 benzerlik göstermiştir. Bu genetik benzerlik virüsün zoonotik kökenli olabileceğini düşündürmüştür. Bunun yanı sıra SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile de %50 genetik benzerliği bulunmaktadır (2, 76, 77).

SARS-CoV-2'nin taksonomisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre SARS-CoV-2, *Nidovirales* virüs dizisi içinde, *Coronaviridae* virüs ailesinin *Orthocoronavirinae* alt ailesinin *Betacoronavirus* cinsinin *Sarbecovirus* alt cinsinde yer almaktadır. Aynı alt cins içinde SARS-CoV da bulunmaktadır. MERS-CoV ise yine *Betacoronavirus* cinsinde bulunan *Merbecovirus* alt cinsi içinde yer alır. (78).



Şekil 1: SARS-CoV-2 taksonomisi

SARS-CoV-2 yapısal olarak zarflı, segmentsiz, tek zincirli, pozitif sarmallı (polariteli) bir RNA virüsüdür (77). 4 ana yapısal protein ve birçok yapısal olmayan yardımcı protein içerir. Ana yapısal proteinleri; nükleokapsit proteini (N protein), spike protein (S protein), membran proteini (M protein) ve zarf proteini (E protein) (70).



Şekil 2: SARS-CoV-2 yapısı (70)

N proteini virüs içinde en fazla korunmuş, en stabil proteindir. Virüs RNA'sına bağlı durumda bulunur. Viral proteinlerin transkripsiyonunu arttırmada ve virionun oluşturulmasında görevlidir. Virüsün konak hücre toksisitesinden sorumlu moleküllerden birisidir. Viral genom ile M proteininin etkileşiminde de rol oynar (79, 80). S proteini SARS-CoV-2'nin en dış kısmında bulunan dikensi çıkıntıları oluşturur. Bu protein virüse kral tacı benzeri görüntüsü verir ve bu nedenle bu tip protein taşıyan virüsler koronavirüs olarak adlandırılırlar. S proteini temel olarak virüsün konak hücreye tutunmasında görevlidir. Virüsün konak dokuya özgüllüğünü ve konak çeşitliliğini belirler. S proteinini kodlayan genlerdeki mutasyonlar virüsün farklı doku veya konaklara tutunmasını sağlayabilir ya da bu özelliğini kaybettirebilir. S proteini yapısal olarak glikoproteindir ve transmembrandır (81). M proteini SARS-CoV-2'de miktar olarak en çok bulunan proteindir. Konak hücre içinde çoğalması sırasında nükleokapsite bağlanarak virüsün şekillenmesinde merkezi düzenleyici olarak görev yapar. Virüsün zarfına son şeklini verir (82). SARS-CoV-2 içinde bulunan en küçük protein E proteindir. Virüs zarfının üzerinde bulunur ve iyon kanalı (viroporin) işlevi görür (70).

SARS-CoV-2'nin kaynağı incelendiğinde, genetik olarak yarası rezervuarındaki koronavirüs türlerine (bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21)

yakınlığı nedeniyle yarasalardan insanlara bulaştığı öne sürülmüştür (83). Yarasalar koronavirüslerin doğal rezervuarlarındandır. SARS-CoV-2'nin insanlara bulaşı yarasalarla direk temas ile olabileceği gibi bir ara konak vasıtası ile de mümkündür. Dünya genelinde yapılan çeşitli araştırmalar birçok vahşi ve evcil hayvanın ara konak olabileceğini göstermiştir. Ancak şimdiye kadar yarasalardan insanlara ya da ara konaklardan insanlara bulaşın olduğunu gösteren kesin bir kanıt bulunmamaktadır. SARS-CoV-2'nin konak hücre içine girişi ACE2 reseptörü aracılığı ile olduğu için ara konak araştırmaları çoğunlukla ACE2 reseptörü taşıyan canlı türlerini incelemektedir. Yakın zamanda pangolinlerden izole edilen bir virüsün SARS-CoV-2 ile %92,4 homoloji gösterdiği bulunmuştur. Evcil hayvanlardan kediler, gelincikler, hamsterler ve vizonların SARS-CoV-2 ile enfekte olabileceği ve enfeksiyonun mortalite ve morbiditeye sebep olabileceği raporlanmıştır. Özellikle kedilerin kolay enfekte olduğu, genellikle asemptomatik olduğu, diğer kedilere bulaştırabileceği ve yüksek miktarlarda virüs saçabildiği gösterilmiştir. Hollanda, Danimarka ve İspanya'da vizon çiftliklerinde SARS-CoV-2 salgını saptanmış ve kontrol edilemezse vizonların virüs için yeni rezervuar olabileceği üzerinde durulmuştur. Tavuk, hindi ve ördeklerin ise virüse duyarlı olmadığı bulunmuştur. ACE2 reseptörü taşıdığı halde domuzların da virüse duyarlı olmadığı gösterilmiştir (84, 85).

SARS-CoV-2'nin temel bulaşma yolu insandan insana ve solunum yolu ile olmaktadır. Bulaş, enfektif kişilerin solunum yollarından saçılan sekresyonlar ya da damlacıkların diğer insanların üst solunum yoluna ulaşması ile gerçekleşir. Damlacığın çapı 5 ile 10 μm arasındadır. Çapı 5 μm 'den küçük olanlara damlacık çekirdeği ya da aerosol denir. Hastalık semptomlarından öksürme ve hapşırma bulaşı hızlandıran faktörlerdendir. Bunun dışında konuşmak ve nefes vermekle de enfektif solunum sıvıları saçılabilir. Enfekte kişilerle yakın temas ve temasın süresi de bulaşı etkileyen önemli faktörlerdendir (23).

SARS-CoV-2'nin aerosol yol ile de bulaşabileceği üzerinde durulmuştur. Aerosol bulaşı, damlacık çekirdeklerinin uzun süre havada asılı kalması ve uzun mesafeler kat edebilmesi nedeniyle yakın temas olmadan da gerçekleşebilir. Özellikle havalandırma şartları kötü olan kapalı ortamlarda daha sık olmaktadır. Bulaşın gerçekleşmesi için enfektif dozda virüsün üst solunum yoluna ulaşması

gerekmektedir. Diğer solunum yolu virüslerinin aerosol yolu ile enfeksiyona neden olması için gereken enfektif dozları araştırılmıştır. Ancak SARS-CoV-2'nin bu yol ile bulaşması için gereken enfektif dozu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarının bulunduğu ortamdan alınan hava örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı saptanmıştır. Ayrıca virüsün aerosol içinde 3 ile 16 saate kadar kalabileceği gösterilmiştir (23, 86, 87).

Solunum sekresyonları ve damlacıklar, yüzeyleri ve cisimleri kontamine edebilmektedir. Bu kontamine yüzey ve cisimlere fomit denir. Alınan örneklerde SARS-CoV-2 virüsünün veya RNA'sının fomitler üzerinde saatlerce hatta günlerce kalabildiği saptanmıştır. Bu nedenle fomitler aracılığı ile bulaş yolunun da COVID-19 için mümkün olabileceği gösterilmiştir. Bu yol ile bulaşın olduğunu gösteren direkt bir kanıt bulunmamasına rağmen benzer virüslerin bu yolla bulaştığı bilinmektedir. Özellikle toplu bulaşların yaşandığı mekanlarda solunumsal ve aerosol yolun yanı sıra fomit ile bulaşında da rol oynayabileceği düşünülmektedir (23).

İnce bağırsakta ACE2 reseptörlerinin fazla olması nedeniyle COVID-19'un fekal-oral yolla bulaşabileceği de öne sürülmüştür. Bu zamana kadar fekal-oral bulaşı gösteren kesin bir kanıt bulunamamıştır. Gaitada SARS-CoV-2 RNA'sı sıklıkla tespit edilebilmektedir ancak enfektif virüsün izolasyonu nadirdir. Wuhan'daki bir hastanede hasta tuvaletlerinden alınan hava örneklerinde düşük seviyelerde viral RNA saptanmıştır. Bu durum virüsün direk fekal-oral yolla bulaşmasından ziyade gaitada bulunan virüsün aerosolizasyonu ile fekal-aerosol bulaşın daha mümkün olabileceğini göstermiştir. Ancak virüslerin bu yolla bulaşmasının nadir bir durum olduğu değerlendirilmiştir (88).

Virüsün yayılmasında bir diğer şüpheli etken de gıdalardır. Çeşitli ülkelerde market ve gıda işleme tesislerinde salgınların olması gıda ürünlerinin virüsü taşıyabileceğini düşündürmüştür. Çin'de kontrollerde somon ve karides paketlerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmiştir. Ancak kontamine gıdaların bulaşa neden olduğu ile ilgili kanıt bulunmamaktadır (84).

SARS-CoV-2'nin cinsel temasla ya da kan yoluyla bulaştığı raporlanmamıştır. Kanda, beyin omurilik sıvısında, perikardiyal sıvıda, plevral sıvıda, idrarda, semende, tükürükte, korneada, gözyaşında konjunktival salgılarda, orta kulak ve mastoidde virüsün varlığı tespit edilmiştir. Ancak bu tespit, hastalığın

bu yollarla bulaştığı kanıtlanamamaktadır. Anneden bebeğe vertikal bulaş raporlanmıştır. COVID-19 anneden doğan yenidoğanların %6,3'ünde virüs tespit edilmiştir. Anne sütünde viral partiküller saptanmış ancak çoğalma kapasitesine sahip virüs bulunamamıştır (89).

SARS-CoV-2 bulaşının bir kısmı da hastanelerde gerçekleşmektedir. Hastaneye başvurudan sonraki 7 gün içinde tanı alan vakalar nozokomiyal enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Nozokomiyal bulaş salgının ilk dönemlerinde Wuhan'da %44 olarak raporlanmıştır. İlk COVID-19 vaka grubuna maruz kalan sağlık çalışanları arasında temas ve damlacık bulaşına karşı uygun koruyucu önlemler almış olanlarında nosokomiyal enfeksiyona rastlanmamıştır. İngiltere'de Kasım 2020'ye kadar saptanan COVID-19 vakalarının %17'sinin nozokomiyal enfeksiyon olduğu raporlanmıştır (23).

SARS-CoV-2 temel olarak vakaların semptomatik döneminde bulaşmaktadır. Ancak semptomların başlamasından önceki 1-3 günlük presemptomatik dönemde de bulaştırıcılığı vardır. Hastalığı semptomsuz geçiren vakaların bulaştırıcı olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamaktadır. Salgının başlangıcında Wuhan'da asemptomatik vakalar ile temas etmiş kişilerin test sonuçları negatif çıkmıştır. Vakalardan alınan örneklerin virüs kültürlerinin de negatif çıkması bu vakaların bulaştırıcılığının olmadığını göstermektedir (90).

Bulaştırıcılık hastanın viral yüküne, ne kadar virüs saçtığına, temas türüne ve alınan koruyucu önlemlere bağlı olarak değişir. Hastalığın inkübasyon süresi 5-7 gün arasındadır. Viral yük semptomların başlamasında 1 gün önce en yüksek seviyeye ulaşır ve sonrasındaki 7 gün boyunca azalır. Semptomatik olunan ilk haftada üst solunum yolunda viral yük daha yüksek iken sonraki dönemlerde alt solunum yollarında daha yüksek görülür. Şiddetli vakalarda hafif vakalara göre daha yüksek viral yük vardır. Asemptomatik vakaların viral klerens hızı daha yüksek bulunmuştur. Sürüntü örneklerinde viral yükü yüksek olan vakaların semptomatik hastalık geçirme sıklığı daha fazladır ve inkübasyon dönemleri daha kısa sürmektedir (91, 92).

Ortalama viral saçılım süresi üst solunum yolunda 17 gün, alt solunum yolunda 15 gündür. En uzun viral saçılım süresi 126 gün ile gaitada ölçülmüştür. Ancak viral saçılım enfektiviteyi göstermez. Hafif ve orta şiddetteki vakalarda 10.

günden sonra, şiddetli ve kritik vakalarda 20. günden sonra enfektif virüs saçılımı saptanamamıştır (91).

Bulaşıcı bir hastalığın bulaşıcılığını ifade etmek için bulaşma katsayısı kullanılır ve R_0 ile gösterilir. R_0 değerinin 1 olması her enfekte kişinin hastalığı enfekte olmayan bir kişiye daha bulaştırdığı anlamına gelir. COVID-19 için dünyanın farklı yerlerinde farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda farklı R_0 değeri saptanmıştır. En son veriler hastalığın bulaşma katsayısını 2,87 olarak hesaplamıştır. Bu değerin hesabında sadece insandan insana bulaş dahil edilmiştir. SARS ve MERS'in R_0 değeri daha düşüktür. Toplum sağlığı önlemleri alındıkça COVID-19'un R_0 değerinin düşme eğiliminde olduğu gözlenmiştir (48, 93, 94).

2.1.5 Patofizyoloji

COVID-19'un patofizyolojisi henüz tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Ancak dünya genelinde yürütülen birçok çalışma sayesinde mekanizması her geçen gün daha da netleşmektedir. SARS-CoV-2, *Sarbecovirus* alt cinsinin bir diğer üyesi olan SARS-CoV ile benzer mekanizmaları kullanarak klinik tabloya yol açmaktadır. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'dan ayrılan özellikleri ise onu daha bulaşıcı olmasına ve daha geniş spektrumda hastalık tabloları yaratmasına neden olmaktadır (4).

SARS-CoV-2'nin konak hücreye tutunması, SARS-CoV'daki gibi, hücre zarındaki ACE2 reseptörleri aracılığı ile olmaktadır. COVID-19'un klinik tablosu ve hastalık şiddeti ACE2 reseptörlerinin vücuttaki dağılımına bağlıdır. Yapılan çalışmalar SARS-CoV-2'nin bu reseptöre SARS-CoV'a kıyasla 10 kat daha sıkı bağlandığını göstermiştir. Ayrıca virüsün üst solunum yoluna afinitesi daha yüksektir ve bu durum bulaşıcılığını arttırmaktadır. SARS-CoV-2'nin vücuda girişi üst solunum yolu aracılığı ile olsa da ACE2 reseptörleri miyokardiyal hücreler, böbreğin proksimal tübül hücreleri, mesane ürotelyal hücreleri, ileum ve özofagus epitel hücrelerinde de bulunmaktadır. COVID-19'un solunum sistemi dışı semptomların gelişmesinin nedenlerinden birinin de vücuttaki ACE2 reseptör yerleşiminden kaynaklı olabileceği üzerinde durulmaktadır. SARS-CoV-2'nin muhtemel bulaş yollarından biri olan fekal-oral bulaşın sindirim sisteminde yoğun olarak bulunan ACE2 reseptörleri vasıtası ile olabileceği düşünülmektedir (95, 96). Nazal epiteldeki ACE2 reseptörleri virüsün vücuda en sık giriş noktalarından birisidir. Çocuklarda

nazal epitel hücrelerinde ACE2 ekspresyonu yetişkinlere kıyasla daha azdır. ACE2 ekspresyonunun yaş ile birlikte artış gösterdiği de raporlanmıştır. Bu bulgular çocuklarda vaka sayısındaki azlığın, nazal epitelde daha az ACE2 reseptörü bulunmasından kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. ACE2 ekspresyonunun miktarının cinsiyet ya da astım ile bir ilişkisi bulunamamıştır (97).

ACE2, vücutta sıvı ve elektrolit dengesini ve kan basıncını regüle eden renin anjiyotensin sisteminin (RAS) bir parçasıdır. ACE, anjiyotensin II üretir. Anjiyotensin II ise vazokonstriktif ve pro-enflamatuvar etkilere sahip bir peptittir. RAS'ın aşırı aktivasyonu; hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmezliği, renovasküler bozukluklar, pulmoner hipertansiyon, pnömoni, fibroz ve sepsisin patofizyolojisinde rol oynamaktadır. ACE2 ise bu sistemin negatif regülatörüdür. Anjiyotensin II'yi yıkarak bir heptapeptid olan anjiyotensin (1-7) oluşmasını sağlar. Anjiyotensin (1-7) ise anjiyotensin II'nin aksine vazodilatördür ve anti-enflamatuvar etkiler gösterir.

SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücre içine girmesi konak hücrede bu reseptörlerin downregülasyonuna neden olmaktadır. Bu durumun vücutta ACE2 aktivitesinin azalışına, anjiyotensin II'nin artışına ve RAS dengesinin vazokonstriksiyon ve enflamasyon lehine bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarından alınan plazma örneklerinde anjiyotensin II seviyeleri yüksek bulunmuştur. Hastalık şiddeti ile anjiyotensin II seviyeleri arasında da korelasyon gözlenmiştir. Diğer yandan virüse karşı üretilen interferon alfa (IFN- α) ve IFN- λ havayolu epitelinde ACE2 ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu mekanizma ile virüsün dolaylı yoldan hücreleri invazyona daha duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir (98-101).

Diyabet, obezite, hipertansiyon, solunum veya kardiyovasküler hastalıklarda ACE ve anjiyotensin II yolağının aşırı aktivasyonu söz konusudur. Bu durumu dengelemek için vücutta ACE2 ekspresyonu artmaktadır. ACE2 reseptörlerindeki bu yükselme, SARS-CoV-2'nin hücrelere girişini kolaylaştırıp daha fazla hücrenin invazyonuna neden olabilmektedir. Bu mekanizmanın, bu hastalıklara sahip kişilerin şiddetli hastalık geçirmelerinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (100).

SARS-CoV-2 ile invaze akciğer hücrelerinde ACE2 azalışını takiben doku içinde anjiyotensin II artışına neden olması söz konusudur. Akciğerdeki lokal anjiyotensin II'nin pulmoner kapiller geçirgenliğini anjiyotensin-1 reseptörü (AT1R)

aracılığı ile arttırdığı ve ARDS gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Bu durum akciğerdeki virüslerin damar yolu ile vücuda yayılıp ACE2 reseptörü taşıyan diğer dokuların enfekte etmesinin önünü açmaktadır. Böylelikle ACE2 seviyesi daha da azalıp bir pro-enflamatuvar olan anjiyotensin II'nin daha da artmasına yol açabileceği ve şiddetli vakalarda görülen sitokin fırtınasının nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir (100).

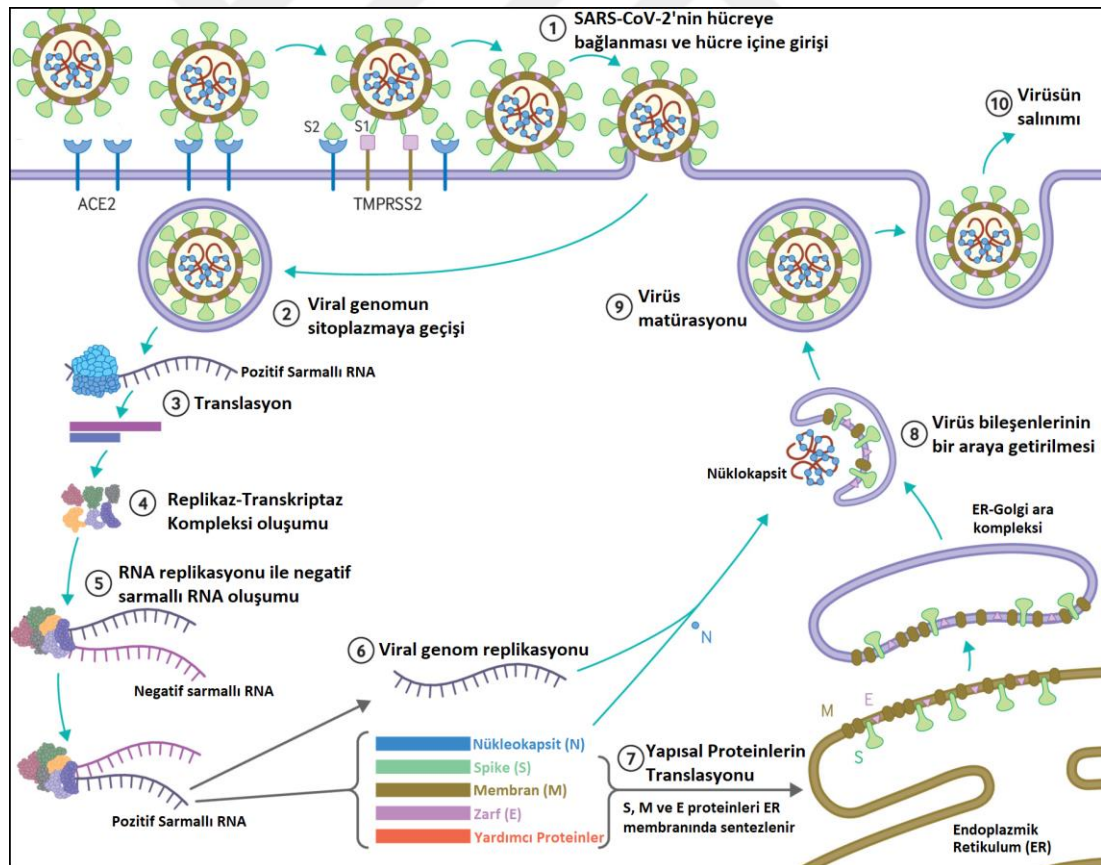
Hafif şiddette COVID-19 hastalarının kanında SARS-CoV-2 RNA'sı saptanabiliyor iken asemptomatik vakaların kanında saptanamamıştır. Ayrıca kanda viral RNA'nın varlığının hastanın klinik kötüleşmesinde belirleyici olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastaların postmortem incelemelerinde akciğer dışında farinks, kalp, karaciğer, beyin ve böbreklerde SARS-CoV-2'ye rastlanmıştır. Bu bulgular virüsün kan yoluyla diğer duyarlı dokulara ulaşarak, COVID-19'da görülen akciğer dışı semptomlara ve organ disfonksiyonlarına neden olduğu söylenebilir (100).

COVID-19'da görülen karaciğer hasarı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Karaciğer dokusunda ACE2 ekspresyonu seviyesi düşüktür. Bu nedenle karaciğer hasarının, SARS-CoV-2'nin karaciğer hücrelerini direkt invazyonunun yanında, sistemik enflamasyondan veya hastalık seyrinde kullanılan ilaçlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Beyindeki glial hücrelerde, nöronlarda, endotelial ve arteriyel düz kas hücrelerinde ACE2 ekspresyonu olduğu bilinmektedir. Bunların dışında santral sinir sisteminde nörofilin-11 ve CD147'nin de virüsün hücreye girişini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. SARS-CoV-2'nin santral sinir sistemine girişi kan yoluyla, lenfatik yolla, beyin-omurilik sıvısı ile ya da direk olfaktör yol ile olabilmektedir. Virüsün direkt invazyonuna alternatif olarak, karaciğer dokusunda olduğu gibi, sistemik enflamasyonun etkisiyle de nörolojik semptomlar gelişebilmektedir (100).

Bu zamana kadar elde edilen bilgiler ışığında SARS-CoV-2'nin konak hücre invazyonu ve replikasyonu Şekil 3'te gösterilmiştir. Genel olarak diğer koronavirüslerle benzerlik göstermektedir. Virüsün zarfında bulunan S glikoproteininin S1 altbirimi ACE2 reseptörünün peptidaz bölgesine bağlanır. Bu glikoproteinin aktifleşmesi için S1 ve S2 alt birimlerine ayrılması gerekmektedir. Ayrılma konak hücre zarında bulunan transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2)

aracılığıyla gerçekleşmektedir. Alternatif olarak sistein proteazları olan katepsin B ve katepsin L de S proteinin aktifleşmesinde rol oynayabilir ancak TMPRSS2 kadar esansiyel değildir. Diğer koronavirüslerden farklı olarak SARS-CoV-2'nin S proteininde furin-aracılı bölünme bölgesi bulunmaktadır. Furinler öncül proteinleri fonksiyonel proteinlere proteolitik reaksiyonlar vasıtasıyla dönüştüren enzimlerdir. SARS-CoV-2'nin S proteinini S1 ve S2 alt birimlerine ayırabilmektedirler. TMPRSS2 ve furin inhibitörlerinin S proteinin ayrışmasını engelleyebildiği ve virüsün konak hücre içine girişini önleyebildiği gösterilmiştir (5, 102, 103).

Siyahi insanların nasal epitelinden alınan örneklerde TMPRSS2 ekspresyonu diğer ırklara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanında siyahi insanlarda COVID-19 vakaları daha şiddetli seyretmektedir. Bunun nedeninin yüksek TMPRSS2 ekspresyonundan dolayı SARS-CoV-2'nin nazal epiteli daha kolay invaze etmesinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (104).



Şekil 3: SARS-CoV-2'nin konak hücre invazyonu ve çoğalması (4)

S proteini proteolitik ayrılma ile S1 ve S2 alt birimlerine bölünmesinin ardından S2 alt biriminin füzyon peptidine yakın bir bölgede ikinci bir bölünme gerçekleşir. İlk bölünme S2 alt ünitesini bağlandığı bölgeye stabilize eder. İkinci bölünme ise S proteininde konformasyonel değişikliklere yol açarak reseptör aracılı endositozu başlatır. Virüsün içinde bulunduğu endozomun membranı ile virüsün zarfının füzyonu sonucu viral nükleokapsit sitoplazmaya aktarılmış olur. Nükleokapsitte bulunan pozitif sarmallı virüs RNA'sından konak hücre ribozomları kullanılarak yapısal olmayan proteinler (NSP) sentezlenir. Bunların büyük bir kısmı RTC'nin yapısına katılır. Koronavirüs RTC'sinde RNA işleme, modifikasyon ve hata düzeltme fonksiyonları mevcuttur. RTC'de bulunan RNA bağımlı RNA polimeraz kullanılarak pozitif sarmallı RNA'nın transkripsiyonu ile negatif sarmallı RNA'lar sentezlenir. Elde edilen negatif sarmallı RNA'lar, yeni üretilecek virüslerdeki pozitif sarmallı RNA'ların sentezinde kalıp olarak kullanılır. Yeni sentezlenen pozitif sarmallı RNA'lar yapısal proteinlerin ve yeni RTC'lerin sentezinde de görev alırlar. N proteininin translasyonu sitoplazmada meydana gelirken; S, M ve E proteinlerinin translasyonu endoplazmik retikulumda meydana gelir ve burada post-translasyonel modifikasyona uğrayarak son şeklini alırlar. Sentezlenen yapısal proteinlerden N proteini daha önce üretilmiş pozitif sarmallı viral RNA'lara tutunur. M proteini, RNA-N proteini kompleksinin endoplazmik retikuluma entegrasyonuna aracılık eder. Endoplazmik retikulumun membranı oluşan yeni nükleokapsitlerin çevresini kaplayarak virüsün zarfını oluşturur. Oluşan yeni virüsler golgi vezikülleri vasıtasıyla ekzositoz ile hücre dışına atılırlar (5, 6, 105).

Koronavirüslerdeki RNA bağımlı RNA polimeraz türleri arasında büyük ölçüde korunmuştur. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin RNA bağımlı RNA polimerazları %95'ten fazla benzerlik göstermektedir. Diğer koronavirüslere karşı etkili olan RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörlerinden favipiravir ve remdesivirin COVID-19'un tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Ülkemizde yayımlanan COVID-19 hasta yönetimi rehberinde remdesivirin tedavide kullanımı önerilmektedir (6).

SARS-CoV-2'nin replikasyon aşamaları SARS-CoV ile benzer olmasına rağmen üretilen virüs miktarları farklı zamanlarda artış göstermektedir. SARS-CoV-2 en yüksek viral yük seviyesine semptomatik dönemin başında ulaşmaktadır. SARS-

CoV'da ise en yüksek seviye semptomatik dönemin 2. haftasında gerçekleşmektedir. Bu durum SARS hastasının en bulaştırıcı döneminden çok daha önce tanı almasına, hastanın izole edilmesine ve SARS bulaşının daha erken sınırlandırılmasına olanak sağlamaktadır. COVID-19'da ise hasta tanı alıp izole edilmeden önce virüsü çevresine yoğun bir şekilde saçmış olacağından hastalığın yayılması SARS'tan daha hızlı olmaktadır (91).

SARS-CoV-2'nin üst solunum yolu invazyonu klinik olarak asemptomatik dönemde gerçekleşmektedir. Virüse karşı üst solunum yolunda CXCL10, IFN- λ ve interferon beta (IFN- β) salınımı olur. Bu sitokinler semptomatik evrenin ilk günlerinde görülen ateş, halsizlik, öksürük gibi semptomlara neden olmaktadır. Hastaların çoğunda ilk bağışıklık tepkisi, enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almak için yeterli olduğu için hastaların çoğu bu fazın ötesine geçmez. Ancak hastaların beşte birinde virüs alt solunum yollarına ilerler ve tip 2 alveolar epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörleri vasıtasıyla akciğerleri enfekte eder. Virüs yüklü pnömositler, IL-1, IL-6, IL-8, IL-120, IL-12, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), IFN- λ , IFN- β , CXCL10, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj enflamatuvar protein-1 alfa (MIP1 α) gibi birçok farklı sitokin salgılar. Bu sitokinler; nötrofiller, CD4+ yardımcı T hücreleri ve CD8+ sitotoksik T hücreleri için kemoatraktan özelliğe sahiptir ve bu hücrelerin dokuda birikmelerine sebep olurlar. Hücreler dokuda virüs ile savaşırken enflamasyon ve doku hasarına da neden olurlar. Ayrıca salgıladıkları IFN- λ 'nın akciğer hücrelerinde ACE2 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmişti. Bu durum dokunun virüse karşı daha duyarlı hale gelmesine ve klinik tablonun daha da şiddetlenmesine neden olabilir. Diğer yandan enfekte akciğer hücreleri doku içine yeni üretilen virüsleri saçmaya devam eder. Sonuçta akciğer içinde hücre kaybına, yaygın alveolar hasara ve ARDS gelişimine neden olur. SARS-CoV-2'nin şiddetli hastalığa neden olmasında üst solunum yollarında gecikmiş interferon cevabı nedeniyle virüsün alt solunum yollarına geçmesinin ve burada disregüle pro-enflamatuvar bağışıklık yanıtına yol açmasının rolü vardır (5, 6, 101).

SARS-CoV'un sitokin yanıtını baskılamak için kullandığı bazı mekanizmalar arasında viral RNA'nın tanınmasını engellemek, kalıp tanıma reseptörü (PRR) sinyal yolağını ve interferon sinyal yolağını inhibe etmek yer almaktadır. Bu

mekanizmaların tamamının ya da bir kısmının SARS-CoV-2’de de korunmuş olabileceği ileri sürülmüştür (106, 107).

SARS-CoV-2 sitopatik bir virüstür ve enfekte ettiği hücreleri piroptoz ile öldürür. Piroptozis aşırı inflamatuvar yanıtı neden olan bir programlı hücre ölümüdür. Hücre ölümü sırasında yoğun sitokin salınımı olur. Bu nedenle COVID-19 vakalarında görülen aşırı immün yanıtı katkı sağlayan faktörlerden birinin de virüsün hücreleri piroptozis ile öldürmesi olabileceği öne sürülmüştür (106).

Şiddetli olmayan vakalarda virüsün dokulardan temizlenmesini takiben bağışıklık cevabı azalır ve doku onarımı başlar. Ancak şiddetli COVID-19 vakalarında disfonksiyonel bağışıklık yanıtı oluşabilmektedir. Bu yanıt yaygın akciğer hasarına ve sitokin fırtınasına neden olmaktadır. Yoğun bakım ihtiyacı olan şiddetli vakalarda plazma IL-6 seviyelerinin hastalık seyri boyunca artmaya devam ettiği ve bu artışın mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca şiddetli vakaların bronkoalveolar lavaj örneklerinde yüksek miktarda ficolin-1 pozitif (FCN1+) makrofaj hücreleri, kan örneklerinde ise artmış CD14+ CD16+ monosit hücreleri saptanmıştır. Bu hücrelerin MCP1, CXCL10 ve MIP1 α salgılayarak sitokin fırtınasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (108-110).

Bağışıklık hücreleri enfekte dokuyu infiltre ettiğinde enfeksiyona karşı savaşırken aynı zamanda doku hasarı da yaratır. Kontrolsüz bağışıklık cevabı gelişmesi durumunda ise bu doku hasarı organ yetmezliğine dahi neden olabilir. Doku hasarının nedenlerinin başında bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan proteazlar ve reaktif oksijen radikalleri gelir. Sonuçta akciğerlerde difüz alveolar hasar, alveolar hücre dökülmesi, hiyalen membran oluşumu ve pulmoner ödem gelişir. Bu durum gaz değişimini engelleyerek akciğer yetmezliğine neden olur ve ikincil bakteriyel enfeksiyona yatkınlığını artırır (111).

COVID-19’un şiddetli vakalarında sıklıkla tromboembolik durumlar gözlenmektedir. D-dimer, fibrinojen ve trombosit artışı vakalarda sıklıkla rastlanan laboratuvar bulgularındandır. D-dimer’deki artış mortalite ile doğru orantılı bulunmuştur. Koagülopatinin nedenlerinden birinin aşırı miktarda salınan sitokinlerin koagülasyonu tetiklemesi olabileceği öne sürülmektedir. IL-6 ve IFN- λ trombosit üretimini arttıran sitokinlerdir. IL-6 aynı zamanda koagülasyon kaskadının ekstrensik yolağını başlatan doku faktörünün (TF) ekspresyonunu artırır. Bu

mekanizmanın yanı sıra virüsün hücreyi infiltre etmek için harcadığı ACE2 reseptöründeki azalışının da koagülopatide rolü vardır. ACE2 aktivitesindeki azalış anjiotensin II'nin yıkılamamasına ve birikmesine neden olmaktadır. Artmış anjiotensin II ise bir fibrinoliz inhibitörü olan plasminojen aktivatör inhibitör 1'i (PAI-1) aktive eder. Sitokin fırtınasında salınan IL-2 de aynı şekilde PAI-1'i aktive edebilmektedir. Sonuç olarak fibrinoliz engellenmiş olur ve oluşan pıhtı yıkılamaz. ACE2 reseptörü endotel hücrelerinde de bulunmaktadır. Otopsi çalışmalarında akciğerde vaskülit, mikrotrombotik anjiopati, şiddetli endotel hasarı, atipik pnömosit hiperplazisi ve hiyalen membran oluşumu görülmektedir. Bu bulguların nedeninin SARS-CoV-2'nin akciğerdeki endotel hücrelerini invaze etmesi ve oluşan endotel hasarının pıhtılaşmayı tetiklemesi olabileceği öne sürülmüştür (112-114).

COVID-19 vakalarının otopsi çalışmalarında akciğerde mikrotrombüslerin yanı sıra arteriyel ve venöz tromboembolilere de rastlanmaktadır. Bunun dışında eksudatif difüz alveolar hasar, bronkopnömoni ve alveolar hemoraji de görülmektedir. Akciğer bulguları dışında kardiyak dilatasyon, miyokardiyal iskemi ve tromboz, karaciğerde hücre nekrozu raporlanmıştır. Kalp, akciğer, böbrekler ve karaciğerde lenfositik endotelitis gözlenmiştir (4).

2.1.6 Klinik Belirtiler

Asemptomatik vakalar olmakla birlikte COVID-19 hastalarında en sık görülen semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı, tat alma kaybı ve koku alma kaybıdır. Daha nadir olarak yorgunluk, kas ve eklem ağrıları, baş dönmesi, baş ağrısı, göğüs ağrısı, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, rinore, balgam ve ishal görülmektedir (7).

Dünya genelinde farklı zaman ve bölgelerde yürütülmüş prevelans çalışmaları, semptomların görülme sıklıklarında farklı oranlar raporlamıştır. Ancak birçok semptom için benzer sonuçlara rastlamak mümkündür (7, 69, 115, 116). COVID-19'un klinik karakteristiğini araştırıldığı meta-analiz çalışmalarından elde edilen bilgiler Tablo 1'de bir araya getirilmiştir. Buna göre en sık görülen semptom ateştir. 37,5 C°'den yüksek vücut sıcaklığının olması ateş olarak tanımlandığında COVID-19 vakaların %76,7'sinde ateş saptanmıştır (7). Pediatrik vakalarda ateşin görülme sıklığı ise yetişkinlere göre çok daha düşük bulunmuştur (117). Bazı klinik

araştırmalarda ilk hastaneye başvuruda vakaların %44'ünde ateş varken, daha sonraki takiplerde bu oran %89'a çıkmıştır (118).

Tablo 1: COVID-19 klinik belirtilerinin görülme sıklığı (7-10, 116, 119)

Semptom	Görülme Sıklığı (%)	%95 Güven Aralığı (%)
Ateş	76,7	64,9 – 85,4
Öksürük	67,8	60,1 – 74,6
Koku alma kaybı	40,8	20,3 – 65,1
Nefes Darlığı	37,5	26,2 – 50,3
Tat alma kaybı	34,5	18,8 – 54,5
Yorgunluk	29,9	14,2 – 52,4
İştahsızlık	22,3	11,2 – 34,6
Balgam	17,9	9,3 – 31,7
Kas Ağrısı	17	14 – 19
Boğaz ağrısı	16,2	10,1 – 25
Baş Ağrısı	13	10 – 16
İshal	12,4	8,2 – 17,1
Göz Semptomları	11,6	5,5 – 17,8
Eklemler Ağrısı	11	8 – 14
Baş Dönmesi	11	6 – 16
Konfüzyon	11	7 – 15
Bulanıklık / Kusma	9	5,5 – 12,9
Burun Akıntısı	8	5 – 12
Karın Ağrısı	6,2	2,6 – 10,3
Cilt Lezyonları	5,7	1,9 – 16
Burun Tıkanıklığı	5	3 – 7
Kulak Ağrısı	4	4 – 11
Hemoptizi	2	0 – 11,4

COVID-19 hastalarında 2. en sık görülen semptom öksürüktür. Vakaların %67,8'inde saptanmıştır (7). Çocuklarda bu oran yine yetişkinlere göre daha düşük bulunmuştur (117). Genelde balgam üretmeyen kuru öksürük şeklinde olmasına

rağmen vakaların %17,9'unda balgam üretimi de görülmüştür (7). Daha nadir olarak vakaların yaklaşık %2'sinde kanlı balgam (hemoptizi) olduğu raporlanmıştır (116).

Nefes darlığı COVID-19 vakalarının %37,5'inde görülmüştür (7). Ateş ve öksürük hastalığın sıklıkla ilk görülen semptomları iken nefes darlığı hastalığın başlangıcından ortalama 8 gün sonra ortaya çıkmaktadır (49). Hastaların %15'i oksijen desteği gerektiren nefes darlığı gelişmiş, %5'inde akut şiddetli solunum sıkıntısı (ARDS) nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkmıştır (11). Nefes darlığının dışında diğer çalışmalarda hastaların %22,9'unda göğüs sıkışması ve %7'sinde göğüs ağrısı görüldüğü raporlanmıştır (8, 120). Pediatrik vakalarda nefes darlığı görülme sıklığı %7,7 iken yenidoğan vakalarında %40 sıklıkta görülmüştür. Yenidoğan vakalarının en sık klinik belirtisi nefes darlığı, ikinci en sık belirtisi ise ateştir (121). Yaşlı popülasyonda nefes darlığı ya da hiperventilasyon gibi solunum sıkıntısı bulguları olmadan da hipoksi (oksijen satürasyonunun %90'nın altında olması) geliştiği gözlenmiştir (122). DSÖ, COVID-19 vakalarını şiddetine göre Tablo 2'de gösterildiği gibi dörde ayırmıştır. Şiddetin belirlenmesinde klinik bulgulardan ateş, öksürük, nefes darlığı ve hiperventilasyon sıklıkla kullanılmıştır (11).

Tablo 2: DSÖ hastalık şiddeti tanımları (11)

Hafif Hastalık		Viral pnömoni ya da hipoksi dışındaki semptomlar
Orta Şiddette Hastalık	Pnömoni	Oda havasında oksijen Saturasyonu (SpO2) $\geq$ % 90 olan, dakikadaki solunum sayısı 30'un altında olan ve pnömoni bulguları (ateş, öksürük, nefes darlığı, hızlı nefes alma) olan hasta
Şiddetli Hastalık	Şiddetli Pnömoni	Oda havasında oksijen Saturasyonu (SpO2) $<$ % 90 olan, dakikadaki solunum sayısı 30'dan yüksek olan ve pnömoni bulguları (ateş, öksürük, nefes darlığı, hızlı nefes alma) olan hasta
Kritik Hastalık	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu	Göğüs görüntülemesinde başka bir neden ile açıklanamayan bilateral opaklık olması ile birlikte sıvı yüklenmesi ya da kalp yetmezliğine bağlı olmayan solunum yetmezliği
	Sepsis	Ani gelişen, enfeksiyona karşı bozulmuş bağışıklık yanıtı nedeniyle hayati tehdit eden organ disfonksiyonu
	Septik Şok	Sıvı resüsitasyonuna rağmen düzelmeyen, ortalama arter basıncı $\geq$ 65 mmHg olması için vazopresör gerektiren inatçı hipotansiyon ile birlikte serum laktat > 2 mmol/L olması

Koku alma kaybı ve tat alma kaybının vakalarda görülme sıklığı çalışmalar arasında çok fazla değişkenlik göstermektedir. Bazı çalışmalar ise bu semptomlara klinik veriler içinde yer vermemiştir. Verileri raporlayan çalışmalar arasında ise çok farklı oranlar mevcuttur. Bu çalışmalar hesaba katılarak yapılan meta-analiz çalışmasında ortalama görülme sıklığı koku alma kaybı için %40,8 tat alma kaybı ise %34,5 olarak hesaplanmıştır. Ancak dahil edilen çalışmalarda vakalarda koku alma kaybı sıklığının %3,2 ile %98,3 aralığında değişmekte iken tat alma kaybının sıklığı %5,6 ile %62,7 arasındadır (7, 123).

Koku ve tat alma kaybı COVID-19'da görülen diğer semptomlara kıyasla hastalığa özgüllüğü daha yüksektir. Bazı çalışmalar yeni başlayan koku veya tat alma kaybı bulgularının COVID-19 tanısı için yaklaşık %42 duyarlılıkta ve %95 özgüllükte olduğunu saptamış ve tanı konulmasında yardımcı olabileceğini öne sürmüştür. Hastalığın tanısının konulmasında, koku ve tat alma kaybının bulgusunun,

COVID-19 vakası ile yakın temas öyküsünün olması kadar belirleyici olduğu gösterilmiştir (124, 125). İngiliz Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Derneği koku ve tat alma kaybı semptomlarının COVID-19 tarama araçları arasına eklenmesini önermiştir (126). DSÖ vaka kriterlerine göre, kişinin başka bir sebebe bağlı olmayan ve yeni gelişmiş koku alma kaybı ya da tat alma kaybının olması o kişiyi muhtemel COVID-19 vakası olarak tanımlamak için yeterlidir (21, 123).

Vakaların yaklaşık %29,9'unda yorgunluk şikayeti görülmüştür. Çeşitli çalışmalarda daha nadir olarak hastaların kas ağrısı ve eklem ağrısına sahip olduğu raporlanmıştır. Bu semptomların raporlandığı çalışmaların bir araya getirilip değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında kas ağrısı görülme oranı %17, eklem ağrısı görülme oranı %11 olarak hesaplanmıştır (8). Çok nadir de olsa artrite neden olan COVID-19 vakaları da yayınlanmıştır (118, 127, 128).

Basit viral üst solunum yolu enfeksiyon benzeri diğer semptomlar COVID-19 vakalarında da rastlanmaktadır. Boğaz ağrısı vakaların %16,2'sinde özellikle hastalığın başlangıç safhasında rastlanmıştır (7). Daha nadir olarak baş dönmesi vakaların %11'inde, burun akıntısı %8'inde, burun tıkanıklığı %5'inde, kulak ağrısı %4'ünde görüldüğü raporlanmıştır (8).

Göz ve göz çevresi ile ilişkili semptomlar COVID-19 vakalarının %11,6'sında rastlanmıştır. Bu semptomlar en sık ağrı şeklinde olmuştur. Daha az sıklıkla akıntı, kızarıklık ve foliküler konjunktivit olarak kendini göstermiştir. Genellikle hafif seyirli olup hastalığın başlangıcında görülmektedir (10). Çocuklarda daha sık göz şikayetleri görüldüğü ve en sık konjunktival akıntı şeklinde olduğu raporlanmış (129).

Dünya genelinde yayınlanan klinik semptom prevalans çalışmalarından elde edilen bir başka COVID-19 ilişkili semptom ise cilt lezyonlarıdır. Vakaların %5,7'sinde rastlanmıştır. Sıklıkla ekzantem benzeri lezyonlar ya da makülopapüller döküntüler şeklinde görülür. Daha nadir olarak vezikülobüllöz lezyonlara da raporlanmıştır. Genellikle hastalığın ilk evresinde görülmektedir. Bazı vakalarda ise hastalığın tek semptomu cilt lezyonları olabilmektedir (9, 130).

Gastrointestinal sistem semptomları COVID-19 vakalarında sıkça görülmektedir. Bu semptomları raporlayan araştırmaların incelendiği meta-analiz çalışmasında her 5 vakanın birinde gastrointestinal sistem ile ilişkili en az bir

semptomun olduğu belirlenmiştir. Bunlar arasında iştahsızlık %22,3, ishal %12,7, bulantı ve/veya kusma %9, karın ağrısı %6,2 sıklıkta görülmektedir. Avrupa'daki vakaların Çin'deki vakalardan daha sık gastrointestinal semptom görüldüğü hesaplanmıştır. Ancak bu durumun pandeminin ilk dönemlerinde Çin'de bu tip şikayetlerin hastalar tarafında daha nadir raporlanmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (119). Bir başka çalışmada ateş, koku ve tat alma kaybı, iştah kaybı ile birlikte ishalin olmasının %99 özgüllükte tanı konulmasına olanak sağladığı hesaplanmıştır (131). Gastrointestinal semptomlar ile hastalığın şiddetini araştıran başka bir meta-analiz çalışmasında bu semptomlara sahip olan vakaların hastalık seyrinin daha şiddetli olduğu bulunmuştur. Bu vakaların daha sık solunum sıkıntısı yaşadığı, yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve ölüm ile sonuçlandığı gösterilmiştir (132). Pediatrik COVID-19 vakalarında yetişkinlerden daha sık gastrointestinal şikayet saptanmıştır (121).

COVID-19 hastalarında santral sinir sistemi ile ilgili semptomlar da görülmektedir. Vakaların %13'ünde baş ağrısı, %11'lik bir kısmında ise konfüzyon izlenmiştir (8). Daha önceki salgınlarda da gözleendiği gibi COVID-19 pandemisinden etkilenenlerde psikiyatrik hastalıklarda artış görülmüştür. Bunların başında depresyon, anksiyete, insomniya ve travma sonrası stres bozukluğu gelmektedir. COVID-19 vakası olarak tanımlanan kişilerde ve pandemi sırasında aktif çalışan sağlık görevlilerinde bu durum araştırılmıştır. Salgından etkilenen kişiler arasında yürütülen çalışmaların incelendiği analizlerde depresyon prevalansı %16, anksiyete %15, insomnia %24, travma sonrası stres bozukluğu ise %22 bulunmuştur. Sağlık çalışanları ile diğer pandemiden etkilenen bireylerin karşılaştırılması sonucunda sağlık çalışanlarında insomnia 2 katından fazla sıklıkta görülmüş, diğer semptomlarda anlamlı fark saptanmamıştır (133).

2.1.7 Laboratuvar Bulguları

COVID-19 vakalarının laboratuvar incelemelerinde biyokimya, hematoloji ve koagülasyon testlerindeki birçok parametrede anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Klinik belirtilerin araştırıldığı çalışmalarda da olduğu gibi, farklı yer ve zamanlarda yürütülmüş çalışmalardan elde edilen laboratuvar verileri arasında benzerlikler ve farklılıklar mevcuttur. Çalışmalarda laboratuvar incelemesi yapılan vakalar

genellikle semptomatik olup büyük bir kısmı hastanede yatarak tedavi görmüş, hatta yoğun bakım ihtiyacı duymuş hastalardır. Bununla birlikte çalışmalara dahil edilen her vakadan her parametre analiz edilmemiştir. Bu nedenle çalışmalar arasında karşılaştırılabilirlik sınırlıdır. Laboratuvar bulgularının araştırıldığı çalışmalardan elde edilen veriler ışığında bulguların görülme sıklığı Tablo 3'te gösterilmektedir. COVID-19'da izlenen en sık laboratuvar bulgusu albümin yüksekliği olmuştur. Bunun dışında enflamatuvar belirteçlerin yüksekliği sıklıkla gözlenmektedir. Ancak söz konusu çalışmalardaki vakaların hastaneye yatış oranlarının %81'e, mortalite oranlarına ise %6'ya kadar ulaştığı göz önüne alınmalıdır (12, 134, 135).

Bazı laboratuvar bulgularına şiddeti vakalarda daha sık rastlanmaktadır. DSÖ'nün vaka tanımı dikkate alınarak şiddetli olan ile şiddetli olmayan vaka gruplarının laboratuvar verileri kıyaslandığında şiddetli vakalarda prokalsitonin, CRP, D-dimer, ferritin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT) ve laktat dehidrojenaz (LDH) daha yüksek, lenfosit ve trombosit değerleri ise daha düşük bulunmuştur. COVID-19 vakalarının mortalitesi ile laboratuvar verileri arasındaki ilişki incelendiğinde ölüm ile sonuçlanan vakaların sağ kalanlara kıyasla IL-6, lökosit, ferritin, toplam bilirübin ve LDH değerleri daha yüksek, lenfosit değeri daha düşüktür (13, 14).

COVID-19'un takibinde enflamatuvar biyobelirteçler arasında en sık kullanılan testlerden biri CRP'dir. Vakaların hastaneye ilk başvuruındaki CRP değerleri ile hastalığın seyri sırasında oluşan komplikasyonlar ve ölüm oranları karşılaştırılmıştır. CRP değeri yükseldikçe venöz tromboembolik olay, akut böbrek hasarı, yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite artmıştır (15). Bir diğer enflamatuvar biyobelirteç olan prokalsitoninin yüksekliğinin sekonder bakteriyel enfeksiyon oluşumunun habercisi olabileceği gösterilmiştir (136). Mortalite ile ilişkisi bulunan IL-6, viral aşırı immün yanıt nedeniyle artmaktadır. IL-6 değeri yüksek seyreden vakalarda bir IL-6 reseptör blokörü olan tocilizumab kullanılması önerilmektedir (137). Akut faz reaktanlarından olan ferritin; diyabet, trombotik komplikasyonlar, kanser gibi komorbid durumlara sahip vakalarda daha yüksek bulunmuştur (14).

Tablo 3: COVID-19 laboratuvar bulgularının görülme sıklığı (12, 134, 135, 138, 139)

Laboratuvar Bulgusu	Görülme Sıklığı (%)	%95 Güven Aralığı (%)
Albümin Düşüklüğü	81,0	72 – 87
LDH Yüksekliği	69,3	58 – 83
ESR Yüksekliği	61,2	41,3 – 81
Trombosit Yüksekliği	61,0	41 – 78
Eozinofil Düşüklüğü	58,4	46,5 – 69,8
Lenfosit Düşüklüğü	57,5	42 – 79
IL-6 Yüksekliği	56,0	42 – 62
CRP Yüksekliği	32,0	19,7 – 46,5
D-Dimer Yüksekliği	30,1	20,4 – 39,7
RDW Yüksekliği	29,5	–
Lökosit Düşüklüğü	28,0	21 – 33
ALT Yüksekliği	22,5	17,8 – 28
AST Yüksekliği	21,9	17,5–26,3
Kreatin Kinas Yüksekliği	21,3	3,2 – 39,4
Lökosit Yüksekliği	18,3	6,4 – 25,6
Trombosit Düşüklüğü	13,0	5 – 30
NT-pro-BNP Yüksekliği	12,5	–
Bilirubin Yüksekliği	10,7	0 – 25,1
Myoglobin Yüksekliği	10,6	–
Troponin-I Yüksekliği	9,9	–
Prokalsitonin Yüksekliği	9,4	5,5 – 16,1
Kreatinin Yüksekliği	4,5	1,0 – 8,0
Kütle CK-MB Yüksekliği	3,7	–

Vakaların tam kan sayımı analizlerinde lenfopeni, lökositopeni, trombositoz sıkça görülmektedir. Lenfosit alt grupları incelendiğinde özellikle CD4+ ve CD8+ T-

hücreleri diğer hücre alt gruplarına kıyasla daha çok azalmıştır ve bu azalış hastalığın prognozunu belirleyicilerinden biri olmuştur (13, 140). Hastaneye başvuru da eritrosit dağılım genişliği (RDW) yüksek olan vakalarda ve hastanedeki yatışı sırasında RDW'deki artışın devam ettiği hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (141).

COVID-19 daha çok solunum sistemini hedef alan bir enfeksiyon olarak kabul edilse de koagülasyon bozukluğuna sıkça neden olmaktadır. Hastaneye ilk başvurusunda pozitif D-dimer sonucuna sahip COVID-19 vakalarının mortalitesi 4 kat, şiddetli hastalık geçirme oranı 2 kat daha yüksektir (16). Bir başka koagülasyon parametresi olan fibrinojenin hastalığın erken dönemindeki yüksekliği ve ileri dönemindeki düşüklüğü mortaliteyi arttırmaktadır (17).

COVID-19'un etkilediği bir diğer sistem kardiyovasküler sistemdir. Daha önce SARS ve MERS salgınlarında da akut myokardit ve akut myokardiyal infarksiyon görülmüştür. Kardiyak hasarını gösteren parametrelerden miyogloblin, troponin-I, N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) ve kreatin kinaz izoenzim-MB (CK-MB) şiddetli vakalarda ve ölüm ile sonuçlanan vakalarda daha yüksek bulunmuştur (139).

2.1.8 Radyolojik Bulgular

SARS-CoV-2 ilk olarak solunum sistemine yerleşmekte ve sıklıkla solunum yetmezliği ile ölümlere sebep olmaktadır. Bu nedenle akciğer görüntüleme tetkikleri COVID-19'un tanısında, hastalık şiddetinin tayininde ve klinik seyrinin takibinde önemli bir yere sahiptir. Tetkik olarak posterior-anterior akciğer grafisi (PAAG), BT ve ultrason kullanılmaktadır. DSÖ orta veya daha şiddetli vakalarda göğüs görüntüleme yapılmasını önermektedir. Ayrıca tanı koymada temel olarak kullanılan NAAT testinin yapılma imkanının olmadığı ya da testin yeterli süre içinde sonuçlanamayacağı durumlarda göğüs görüntüleme yapılmasını desteklemektedir (142).

PAAG, düşük radyasyon dozu ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle akciğer hastalıklarında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ancak birçok hastalık için BT'ye göre özgüllük ve duyarlılığı daha düşüktür. COVID-19 için de bu durum geçerlidir. COVID-19'u inceleyen klinik çalışmalarda görüntüleme yöntemi

olarak PAAG'den çok BT bulguları yayınlanmaktadır. PAAG incelemesi yapılan vakaların %59,1'inde radyolojik bulgu saptanmıştır. Hastaların %20,1'inde buzlu cam görünümü, %28,1'inde lokal yama şeklinde gölgelenmeler, %36,5'inde bilateral yama şeklinde gölgelenmeler saptanmıştır (118, 143).

BT görüntülemesi COVID-19 vakalarında daha iyi diagnostik sonuç vermektedir. Hastanede tedavi gören COVID-19 vakalarının %97'sinin BT görüntülemesinde radyolojik bulgu saptanmaktadır. Vakaların %56,4'ünde buzlu cam görünümü, %41,9'unda lokal yama şeklinde gölgelenmeler, %51,8'inde bilateral yama şeklinde gölgelenmeler, %14,7'sinde interstisyel tutulum saptanmıştır. Bunun dışında daha nadir olarak kaldırım taşı görünümü, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, septal kalınlaşmalar, hava bronkogramları ve lenfadenopatiler de görülmektedir. Vakaların ilk başvuruındaki BT görüntülemelerinde buzlu cam görünümü daha sık iken ilerleyen zamanlarda buzlu cam ile birlikte konsolidasyonlar ve kaldırım taşı görünümü hakim olmaktadır. Hastalığın iyileşme döneminde ise yama şeklinde fibroz alanları görülebilmektedir (19, 118, 144). Asemptomatik vakaların %41,1'inde de BT'de radyolojik bulgular saptanmıştır ve genellikle buzlu cam görünümündedir (145). BT'nin COVID-19 tanısı koyma duyarlılığı %94, özgüllüğü %37 olarak hesaplanmıştır. Pozitif prediktif değeri %1,5 ile %30,7 arasında iken negatif prediktif değeri %95,4 ile %99,8 arasındadır. Ancak Hastalığın şiddeti ve komorbid durumlar BT'nin duyarlılığının etkilemektedir. 18 yaşın altındaki vakalarda ise BT'nin duyarlılığı %66'ya düşmüştür (18, 20).

Ultrasonografi COVID-19 vakalarının tanısında daha nadir başvuru olan bir görüntüleme yöntemidir. Çeşitli çalışmalarda yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olsa da bu çalışmaların kanıt değeri düşüktür. Ultrason tetkikini yapacak olan radyoloğun hasta ile belli bir süre yakın temasta olması gerekliliği nedeniyle sağlık çalışanları için BT ve PAAG'ye kıyasla daha yüksek bulaş riski taşımaktadır. DSÖ, ultrasonu COVID-19 tanısında öncelikli görüntüleme yöntemi olarak kullanılmasından ziyade yardımcı ya da alternatif tetkik olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Radyasyon maruziyetine yol açmadığı için çocuk ve hamile vakalarda ultrason daha güvenli bir görüntüleme yöntemi olarak tercih edilebilir. Ayrıca hastalık seyri sırasında oluşabilecek plevral efüzyon veya kalp hastalığı gibi komplikasyonları tespit etmede daha faydalıdır (142). COVID-19

hastalarında en sık görülen akciğer ultrason bulguları %97 sıklıkla görülen B çizgileri, %70 sıklıkla görülen anormal plevral hat ve %54 sıklıkla görülen plevral kalınlaşmalardır. Daha nadir olarak %39 sıklıkla subplevral veya pulmoner konsolidasyonlar ve %14 sıklıkla plevral efüzyon bulgularının da görüldüğü raporlanmıştır (146).

2.1.8 Tanısı

COVID-19 tanısı konurken farklı ülkeler ve organizasyonlar farklı vaka tanımları kullanmışlardır ancak birçok kriter ortaktır. Hastanın kesin vaka olarak değerlendirilmesi için solunum yolu örneğinin NAAT ile incelenip SARS-CoV-2'ye ait RNA saptanması kriteri neredeyse hepsinde mevcuttur. NAAT olarak gerçek zamanlı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) yöntemi kullanılmaktadır. Testin hedefi E, RdRP, N veya S gen bölgeleri olmalıdır (11, 67, 147-149).

Üst solunum yolu örneği nasofarinks ya da orofarinksten alınmalıdır. Örnek alımı steril dakron ya da rayon uca sahip esnek çubuk (swab) ile yapılmalı, pamuklu uç kullanılmamalıdır. Semptomların başlangıcından 3 gün öncesinde dahi virüs saptanabilmektedir. Semptomlar başladığı zaman en yüksek viral konsantrasyona ulaşır ve sonrasında giderek azalır. Nasal sürüntü, dil sürüntüsü, oral sürüntü ve saliva örneğinin yeterli doğrulukta sonuç verdiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu çalışmalar arasında performans farklılıklarının fazla olması ve çalışmaların örneklem büyüklüklerinin yetersizliği nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir (147).

Alt solunum yolu örneği, üst solunum yolu örneğine kıyasla özellikle hastalığın geç döneminde daha sık pozitif çıkmaktadır. Ancak balgam, bronkoalveolar lavaj veya endotrakeal aspirasyon ile elde edilmesinin her zaman mümkün olmaması ve örnek elde edilirken bulaş riskinin fazla olması nedeniyle kullanımı daha sınırlıdır. Üst solunum yolu örneği negatif çıkmış, klinik şüphesi devam eden, şiddetli vaka tanımına uyan ve halihazırda alt solunum yolu örneği alınabilen durumlarda başvurulmaktadır. Halihazırda alt solunum yolu örneği alınabilen durumlar, hastanın mekanik ventilasyon alması veya balgam üretiminin olmasıdır. Balgam indüksiyonu önerilmemektedir. Hastalığın ileri evresinde alt ve

üst solunum yolu örneklerinin negatif olduğu durumlarda klinik şüphe devam ediyor ise fekal örnek incelemesi de önerilmektedir. Bu durumda örnek toplama ve analiz metodunun fekal örneğe göre düzenlenmesi gerekmektedir (147).

DSÖ, belirlediği klinik kriterleri karşılayan hastalara NAAT yapılmasını, negatif sonuca sahip hastalarda klinik kriterleri karşılıyorsa ikinci kez örnek alınıp çalışılmasını önermektedir. İkinci numunenin de negatif sonuçlanması durumunda serolojik testlere başvurulabileceğini belirtmektedir. Ancak serolojik testlerin tek başına tanı yöntemi olarak kullanımını önermemektedir. DSÖ'nün belirlediği klinik kriterler; ani başlayan ateş ile birlikte öksürük olması ya da ani başlayan ateş, öksürük, yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, nefes darlığı, ishal, iştahsızlık/bulantı/kusma, bilinç durum değişikliği semptomlarından herhangi üçü ya da daha fazlasının olmasıdır. İştahsızlık, bulantı ve kusmadan herhangi birinin olması tek bir semptom olarak sayılır (148).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı rehberde, belirttiği vaka tanımına uyan tüm hastaların NAAT ile SARS-CoV-2 varlığının gösterilmesi, negatif çıkan hastalarda 24-48 saat sonra tekrar örnek alınıp çalışılması önerilmektedir. Söz konusu vaka tanımları Tablo 4'te gösterilmiştir. Tabloya göre hastanın kesin vaka olarak tanımlanabilmesi için SARS-CoV-2 varlığının gösterilmesi gereklidir. Olası vaka tanımında önemli noktalar ise hastanın semptomatik olması, temas öyküsü ve klinik tablosunun başka bir neden ile açıklanamıyor olmasıdır (67).

Tablo 4: Sağlık Bakanlığı Vaka Tanımı (67)

Olası Vaka	A, B, C veya D kriterlerinden birinin karşılanması
A	Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü
B	Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden
C	Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* VE Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
D	Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.
Kesin Vaka	Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.
*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları): son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği	

DSÖ vaka tanımlamalarında olası ve kesin vakanın yanı sıra şüpheli vaka tanımı da yer almaktadır. Ağır akut solunum yolu enfeksiyonunun olması ya da asemptomatik hastanın SARS-CoV-2 antijeni taşıdığına RDT ile gösterilmesi hastayı şüpheli vaka kategorisine sokar. Ayrıca klinik kriterlerin ve epidemiyolojik kriterlerin karşılandığı durumlar da şüpheli vaka tanımına girer. Epidemiyolojik kriterler Tablo 5'te belirtildiği gibi son 14 gün içinde yüksek bulaş riskine sahip alanlarda bulunmayı kapsamaktadır. DSÖ'nün kesin vaka tanımı NAAT veya hızlı tanı testi pozitif olan asemptomatik kişileri de kapsamaktadır (21).

DSÖ'nün temas tanımı; olası ya da kesin vaka olan bir kişi ile o kişinin semptomlarının başlangıcından 2 gün öncesi ve 14 gün sonrasındaki zaman aralığı içinde direk fiziksel temasta bulunmak, kişisel koruyucu ekipman kullanmadan sağlık hizmeti vermek veya yüz yüze 15 dakika boyunca 1 metreden az mesafede bulunmaktır. (150).

DSÖ'nün kriterlerinde yer alan SARS-CoV-2 Antigen-RDT'ler, lateral akım formatına sahip sandviç immünolojik testlerdir (LFI). Test kiti çoğunlukla plastik kasetten ve tampon çözeltisinden oluşur ve kasetin üzerinde numunenin ve tamponun aktarıldığı bir kuyu bulunur. Testte ölçülecek madde genellikle virüsün nükleoproteinidir. Nükleoproteine özgü antikorlar, kasetin içindeki nitroselülöz matriks stribinde yer alır ve örnekteki viral nükleoproteini yakalar. Hasta örneği olarak nazal sürüntü, nazofarinks sürüntüsü, saliva veya oral sıvı kullanılabilir. Genellikle 10 ile 30 dakika içinde sonuç verirler ve hasta başında uygulanabilirler. Bu zamana kadar üretilen testlerin çok az bir kısmı denetleyici kurumların incelemesinden geçmiş ya da performans çalışması yayınlanmıştır. İncelenen testlerin özgüllükleri genellikle $>97\%$ olarak hesaplanmaktadır ancak duyarlılıkları $90\%-94\%$ arasında değişmektedir. Viral yükün yüksek olduğu durumlarda daha yüksek duyarlılığa sahip oldukları raporlanmıştır. Bu nedenle testin semptomların başlamasından önceki 3 gün ve sonraki 7 gün içinde uygulanması önerilmektedir. DSÖ'ye göre, vaka tanımında kullanılacak Antigen-RDT'lerin en az 80% duyarlılığa ve 97% özgüllüğe sahip olması gerekmektedir (151).

Tablo 4: DSÖ Vaka Tanımı (21)

Şüpheli Vaka	
A	Klinik VE Epidemiyolojik kriterlerin karşılanması
	Klinik Kriterler: 1 Ani başlayan ateş ve öksürük VEYA 2 Ani başlayan ateş, öksürük, genel güçsüz/yorgunluk ¹ , baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, nefes darlığı, iştahsızlık/bulantı/kusma ¹ , ishal, bilinç durum değişikliği semptomlarından en az üçü
	Epidemiyolojik Kriterler: 1 Semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde virüs bulaşma riskinin yüksek olduğu bir bölgede (kapalı yerleşim yerleri, kamp ve kamp benzeri insani yardım alanları) ikamet etmek veya çalışmak VEYA 2 Semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde toplumsal bulaşın olduğu bir bölgede ikamet etmek veya o bölgeye seyahat etmek.
B	Ağır akut solunum yolu enfeksiyonu (SARI) ² olan hasta
C	Pozitif SARS-CoV-2 Antigen-RDT sonucu olan epidemiyolojik kriterlere uymayan asemptomatik kişi
Olası Vaka	
A	Klinik kriterleri karşılayan VE olası ya da kesin vaka ile yakın teması olmuş veya COVID-19 kümesi ³ ile bağlantısı olmuş hasta
B	COVID-19 bulguları gösteren göğüs görüntülemesi ⁴ olan şüpheli vaka
C	Başka bir neden ile açıklanamayan yeni gelişen koku veya tat alma kaybı olan kişi
D	Başka bir neden ile açıklanamayan solunum sıkıntısı nedenli ölüm VE olası ya da kesin vaka ile yakın teması olmuş veya COVID-19 kümesi ³ ile bağlantısı olmuş hasta.
Kesin Vaka	
A	Pozitif NAAT sonucu olan kişi
B	Pozitif SARS-CoV-2 Antigen-RDT sonucu olan VE olası vaka kriterlerinden herhangi birini karşılayan veya şüpheli vaka kriterlerinde A veya B kriterini karşılayan kişi
C	Pozitif SARS-CoV-2 Antigen-RDT sonucu olan VE olası veya kesin vaka ile yakın teması olmuş asemptomatik kişi.
¹ Eğik çizgi (/) ile ayrılan semptomların herhangi birinin olması tek semptom sayılır. ² Ağır akut solunum yolu enfeksiyonu (SARI): hastaneye yatışı gerektiren, son 10 gün içinde ateş $\geq 38\text{ C}^\circ$ ve öksürük ³ COVID-19 kümesi: yer, zaman ve maruziyet bağlantısı olan, en az birinin NAAT ile kesin tanı almış ya da en az ikisinin Pozitif SARS-CoV-2 Antigen-RDT sonucu olan semptomatik kişiler grubu. ⁴ COVID-19 bulguları gösteren göğüs görüntülemesi Göğüs Radyografisi: periferik ve alt akciğer yerleşimli puslu yuvarlak opasiteler. Göğüst BT: periferik ve alt akciğer yerleşimli multiple bilateral buzlu cam opasiteleri Göğüs Ultrason: plevral hat kalınlaşmaları, B çizgileri (aynık, iç içe geçmiş ya da multifokal), konsolidatif görüntüler (hava bronkogramları olan veya olmayan)	

NAAT'ın uygulanmadığı ya da sonucunun öğrenilmesinin gecikeceği durumlarda tanı koymak için Antigen-RDT kullanılabilir, ancak örnekler aynı zamanda NAAT yapabilecek bir laboratuvara da gönderilmelidir. Ayrıca toplu bulaş şüphesinin olduğu alanlarda bulunmuş olan kişileri, toplu yaşam alanlarında ikamet edenleri ve sağlık çalışanları gibi yüksek riskli popülasyonları taramada kullanımı önerilmektedir (151). Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), Antigen-RDT'nin COVID-19 prevelansı düşük bölgelerde kullanılmasının daha sık yanlış pozitif sonuçlara neden olacağını belirtmiştir. (152).

COVID-19'da serolojik testler tek başına tanı koymada yeterli değildir. SARS-CoV-2'te karşı gelişen antikorlar en erken semptomların başlamasından 2 hafta sonra oluşmaya başlamakta ve 3-4. haftalarda en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Şiddetli vakalarda serokonversiyon, hafif ve asemptomatik vakalara kıyasla daha sık ve daha çabuk olmaktadır. Hastalığın başlangıcında antikor oluşmadığı için COVID-19 belirtileri gösteren hastaların tanısını koymada ya da tanısını dışlamada faydalı değildir. Çünkü hastalar serolojik testler ile zamanında tanı alamayacaktır ve test sonucu, tedavi planlamasına yardımcı olamayacaktır. NAAT ve Antigen-RDT sonuçları negatif çıkmış ancak klinik olarak COVID-19 şüphesi yüksek olan vakalarda geriye dönük tanı koymak amacıyla hastalığın iyileşme safhasında serolojik testlerin yapılması daha uygundur. Erken safhada pozitif çıkan seroloji, geçirilmiş COVID-19 nedeni olabilir (147, 153).

Serolojik test olarak immünoglobülin M (IgM), IgA ve IgG analiz edilmektedir. Enzime bağlı immünosorbent test (ELISA), kemilüminesans immünolojik test (CLIA) veya LFI yöntemleri kullanılmaktadır. Testlerin performansını inceleyen çalışmalar 15-21. günler arasında yapılan serolojik testlerin özgüllüğünü %98,7, duyarlılığını %94,4 olarak hesaplanmışlardır. Hastalığın seyrinde IgM ve IgG'nin yakın zamanlarda oluştuğu saptanmıştır. Bu nedenle aktif hastalıkta IgM'nin tanıda IgG'ye karşı avantajı sınırlıdır. En iyi performans IgM ve IgG'nin birlikte kullanıldığı testler ile elde edilmiştir. Serolojik testlerin pozitifliği çapraz reaksiyon kaynaklı da olabilmektedir. Diğer koronavirüs hastalıklarının değerlendirildiği çalışmalarda hamilelik ve otoimmün hastalıkların yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği gösterilmiştir (147, 154).

Antikoron hedefi genellikle S proteini ya da nükleoproteindir. COVID-19 için geliştirilen aşılarnın hedefi S proteini olduğu için bu proteine karşı gelişen antikorların değil, nükleoproteine karşı gelişen antikorların saptanması tanıda daha faydalı olacaktır. Aşılanan kişilerin serokonversiyon oranlarını saptamak için S proteinine karşı gelişen antikorların analizi kullanılabilir. Ancak herhangi bir antikoron pozitif çıkması bağışıklığın değerlendirilmesinde yeterli değildir (155).

COVID-19'in popölasyon taraması için de NAAT yapılması önerilmektedir. Ancak testin hızlı sonuçlanmaması nedeniyle diğey yardımcı laboratuvar testleri de tarama amaçlı kullanılmaktadır. Laboratuvar testleri dışında özellikle kalabalık ortamlara giriş ve çıkışlarda vücut sıcaklığı ölçümü sıkça kullanılan bir yöntemdir. Temassız kızılötesi termometreler genellikle ateş i tespit etmek için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler. Ancak analitik performansları sıcaklık ve nem gibi çevresel faktörlere göre değışir. Makyajlı bölgeden alınan ölçümlerde, terleyen kişilerde yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Hamile, adet gören veya hormon replasmanı alan, fiziksel aktivite yapan, yakın zamanda alkol veya sıcak içecek tüketen kişilerde de yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. Ayrıca, asemptomatik ve subfebril semptomatik vakaları saptayamamaktadır. Temassız kızılötesi termometrelerin dışında termal kameralar da kullanımdadır. Yapılan çalışmalarda termal kameralar temassız kızılötesi termometrelere yakın analitik performans göstermiştir ancak pandemi koşullarında duyarlılığı daha düşük bulunmuştur (156).

COVID-19 geniş bir spektrumda klinik belirtiler ve bulgular gösterdiği için diğey solunum sistemi hastalıklarından ayırımı özellikle pandemi sürecinde oldukça zordur. NAAT sonucu negatif ve temas öyküsü olmayan hastalarda ayırıcı tanılara yönelinmelidir. Bu gibi durumlarda tanı için balgam ve kan kültürlerinin de alınması önerilmektedir. Ayırıcı tanıda bakteriyel pnömoniler, diğey viral pnömoniler, soğuk algınlığı, influenza ve tüberküloz düşünölmelidir. Ancak COVID-19 ile birlikte ko-enfeksiyon ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Toplum kaynaklı pnömonilerde kültürde sıklıkla etken olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Heamophilus influenza* ve *Staphylococcus aureus* üremektedir. Bu tip pnömonilerde hastalığın seyri COVID-19'a göre daha hızlıdır. Üst solunum yolu semptomları daha az görülürken pürölan balgam daha sıktır. Göğüs BT'de COVID-19'dan farklı olarak sentrilöbüler nodüller, bronşial duvar kalınlaşması ve mukoid impaksiyonlar görülebilir. Tutulum belli bir

segment ya da lobda sınırlı olabilir (157). İnfluenza enfeksiyonunda ise hastalık daha kısa sürer ve üst solunum yolu semptomları COVID-19'dan daha sık görülür. Ayrıca koku ve tat alma kaybı COVID-19'da daha sıktır. Göğüs görüntüleme bulguları ise influenzada daha nadirdir. Soğuk algınlığının ise hafif COVID-19 olgularından ayrımı NAAT dışında mümkün değildir. SARS ve MERS enfeksiyonları COVID-19'dan daha şiddetli hastalık tablosuna neden olur ve prognozu daha kötüdür. Ancak salgına neden olduğu dönem ile sınırlı kaldığı için ayırıcı tanıda göz önüne alınmazlar (158). COVID-19 şüphelenilen vakalarda uzun süren klinik tablo ile birlikte gece terlemesi ve kilo kaybının olması tüberkülozu düşündürmelidir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve endemik bölgelerde yaşayan hastalarda balgam kültürü ve göğüs görüntüleme hastalığın ayırıcı tanısına yardımcı olur. Göğüs görüntülemesinde üst ve orta lobları tutan fibronodüler opaklık, kaviteler ve hiler lenfadenopati bulguları ile COVID-19'dan ayrımı yapılabilmektedir (159).

2.1.8 Tedavi

COVID-19'un tedavisi ve yatış kararı hastalık şiddetine göre verilmektedir. Hastalık şiddetinden bağımsız olarak, tanı alan tüm hastaların evde ya da hastanede tedavi alacağı süre boyunca temas ve damlacık izolasyonunun sağlanması gerekmektedir. Şüpheli ve olası vakaların tanısı doğrulanana kadar COVID-19 hastası olarak kabul edilmeli ve ona göre tedavisi düzenlenmelidir. COVID-19 dışında olası diğer hastalıkların, özellikle kronik hastalıklar ve endemik bulaşıcı hastalıkların tanısı ve tedavisine yönelik işlemler de eş zamanlı yürütülmelidir (22).

DSÖ, COVID-19 hasta yönetimi rehberlerini yayınlamasının yanı sıra, ülkelerin ulusal hasta yönetimi algoritmalarını belirlemesini ve uygulamasını önermektedir. DSÖ'nün hasta yönetimi rehberine göre izolasyon kararı verilen kişinin izolasyonda kalma süresi en az 10 gün olmalıdır. Bu süre pozitif SARS-CoV-2 testinden sonra başlamalıdır. Semptomatik hastalarda bu süre 13 güne uzamaktadır. Semptomları 10 günden uzun süren vakalar için izolasyon süresi semptomların bitiminden sonraki 3. güne kadar uzamalıdır (11 gün semptomatik hastanın izolasyon süresi 14 gün olmalıdır). İzolasyonu sona erdirmeye kararının PCR testi ile verilmesini uygun gören ülkeler için ikinci PCR örneğinin ilk örnekten en az 24 saat sonra alınması önerilmektedir (22).

Aseptomatik ve hafif şiddette semptomatik COVID-19 vakalarında izolasyon ve semptomatik tedavi yeterlidir. İzolasyon yeri, belirlenen ulusal hasta yönetim algoritmasına uygun olarak sağlık kuruluşlarında, toplu yaşam alanlarında ya da hastanın kendi evinde olabilir. Semptomatik hastalarda ateş ve ağrı şikayetlerinin giderilmesi için non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanılmasında bir sakınca bulunmamıştır. Antibiyotik tedavisi veya profilaksi önerilmemektedir. Hastane dışında izolasyon kararı verilen tüm hastaların hastalığın şiddetlenme bulguları hakkında bilgilendirilmesi ve bu bulgulara sahip olduğunda tekrar başvurmasının istenmesi önerilmektedir. Hastalığın şiddetlenme bulguları; baş dönmesi, nefes almada zorlanma ve dehidratasyondur. (22, 160).

Pnömoni bulgularına sahip orta şiddette COVID-19 vakalarının hastaneye yatışının kararı hastanın şiddetli hastalık geçirme riskinin değerlendirilmesiyle verilmelidir. Şiddetli hastalık geçirme risk faktörleri; 60 yaş ve üzeri olmak, sigara içmek, diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, demans, mental bozukluklar, kronik böbrek hastalığı, bağışıklığın baskılanması, obezite ve kanserdir. Şiddetli hastalık geçirme riski yüksek hastaların hastaneye yatışı planlanmıyorsa evde izolasyonu sırasında nabız oksimetre ile kendini monitörize etmesinin faydalı olabileceği de belirtilmiştir. Ancak uygulanabilmesi için hastaya yeterli eğitim verilmeli ve yeterli sayıda nabız oksimetre cihazı bulunmalıdır. Bakteriyel enfeksiyon bulgusu olmadıkça antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Ancak 5 yaşın altındaki vakalarda ya da bakım evlerinde kalan yaşlı hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi tercih edilebilir. Bu durumda geniş spektrumlu antibiyotiklerden ziyade toplum kaynaklı etmenlere etkili ve direnç gelişme potansiyeli düşük antibiyotikler tercih edilmelidir. Hastanede tedavi alan vakaların vital bulgularının monitörizasyonu ve hastalığın şiddetlenme belirtileri mümkün olduğunca sık kontrol edilmelidir (22).

DSÖ, şiddetli COVID-19 vakalarının tedavi aldığı alanlarda; SpO₂ monitörizasyonu, oksijen destek sistemi ve tek kullanımlık oksijen maskesi veya nazal kanül bulunması gerektiğini belirtmiştir. Acil solunum sıkıntısı bulgularına sahip hastalarda SpO₂ hedefi ≥ 94 , diğer hastalarda ise hedef > 90 olmalıdır. Acil solunum sıkıntısı bulguları; tıkanık nefes alma, nefes alamama, santral siyanoz, şok, koma, konvülziyon ve şiddetli solunum yetmezliğidir. Oksijen desteği alan ya da

non-invaziv ventilasyon alan bilinç durumu yerinde olan hastaların yüzükoyun pozisyonda yatmasının daha faydalı olabileceği belirtilmiştir. Vakaların klinik kötüleşme bulguları mümkün olduğunca sık sorgulanmalı ve aşırı sıvı replasmanından kaçınılmalıdır (22, 161).

ARDS gelişen COVID-19 vakalarında oksijen desteğinin ARDS'nin şiddetine göre belirlenmesi önerilmektedir. ARDS şiddetini belirlemede arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) inspiratuvar oksijen fraksiyonuna (FiO_2) oranı hesaplanarak belirlenir. PaO_2/FiO_2 200 ile 300 mmHg arasında ise hafif, 100 ile 200 arasında ise orta, 100'den küçük ise şiddetli ARDS olarak sınıflandırılır. Hafif ARDS'de yüksek akımlı nazal oksijen desteği (HFNO), sürekli pozitif havayolu basınçlı (CPAP) veya iki seviyeli pozitif havayolu basınçlı (BiPAP) non-invaziv ventilasyon kullanılabilir. Bu yöntemlere 1 saat boyunca cevap vermeyen vakalarda veya hipokseminin daha kötüye gitmesi durumlarında entübasyon ve mekanik ventilasyona geçilmelidir. Şiddetli ARDS vakalarında günde 16 saat yüzükoyun ventilasyon önerilmektedir. Üçüncü trimester gebelerde bunun yerine lateral dekubit pozisyon önerilmektedir. Hipoperfüzyon bulguları olmadığı durumlarda yüksek miktarda sıvı replasmanından kaçınılmalıdır. PaO_2/FiO_2 oranının 3 saat boyunca 50 mmHg altında veya 6 saat boyunca 80 mmHg altında olduğu durumlarda ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO) gerekliliği göz önüne alınmalıdır (22, 162, 163).

Şiddetli ve kritik COVID-19 vakalarında sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmekte olup orta ve hafif şiddette vakalar için ise önerilmemektedir. Tercih edilen kortikosteroid rejimi deksametazon 6 mg/gün 7-10 gün boyunca oral ya da intravenöz şeklindedir. Şiddetli vakalarda ampirik antibiyotik tedavisi de başlanmalıdır. Tedaviye başlamadan önce kan kültürü alınmalıdır. Antibiyotik seçimi, kültür sonucu ve hastanın kliniği ile beraber tekrar değerlendirilmelidir (22).

Hastanede tedavi alan COVID-19 hastalarına tromboemboli profilaksisi de önerilmektedir. Hastanede tedavi aldığı süre boyunca profilaksinin devam edilmesi gerekmektedir. Profilaksiye başlamadan önce kanama bulguları sorgulanmalıdır. 7 günden daha kısa süren yatışlarda profilaksi 7 güne tamamlanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin, unfraksiyone heparin ya da fondaparinuxs önerilen ilaçlar

arasındadır. Profilaksiye başlanmadan önce hastanın başka bir nedenle antikoagülan kullanımı sorgulanmalıdır (22, 164).

Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı ulusal COVID-19 vaka yönetimi rehberleri, solunum sıkıntısı olmayan ve akciğer görüntülemesi normal olan semptomatik hastaları komplike olmamış vaka olarak tanımlar. Bu vakalar evde ya da il veya ilçe sağlık müdürlüklerinin belirlediği izolasyon alanlarında izole edilmelidir. Hastalığın şiddetlenmesi, nefes darlığının gelişmesi veya ateşin düşmemesi durumunda hastanın tekrar hastaneye başvurması önerilir. PCR testi negatif çıkan ve şikayetleri devam eden ya da artan hastalardan ikinci kez örnek alınıp çalışılmalıdır. Hastaneye yatışının kararı hastanın klinik tablosu, destek tedavi gereksinimi, şiddetli hastalık gelişme risk faktörlerine sahip olmasına göre verilmelidir. Bu risk faktörleri; 65 yaş ve üzeri olmak, bağışıklığın baskılanması, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), obezite ve gebeliktir (165, 166).

Kötü prognoz bulgusu bulunmayan, dakikadaki solunum sayısı 24'ün altında ve SpO₂ %93'ten yüksek olan hafif pnömoni vakaları komplike olmamış vakalar gibi yönetilebilir, evde ya da izolasyon alanlarında izole edilebilir. Kötü prognoz ölçütleri; CPR'nin normal üst sınırın 10 katından yüksek olması, ferritin >500ng/ml ve D-dimer >1000 ng/ml, kan lenfosit sayısının <800/μl, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulum olması durumlarıdır. Pnömoni bulguları ile birlikte solunum sayısı ≥30/dakika, oda havasında SpO₂ <%90 ve bilateral yaygın tutulum olması durumunda vaka ağır pnömoni olarak değerlendirilir ve hastanede tedavi edilir. PaO₂/FiO₂ <300, oksijen tedavisine rağmen SpO₂ <%90 veya PaO₂ <70 mmHg olan, laktat >2 mmol, troponin yüksekliği, aritmi akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi, akut organ yetmezliği bulgularına sahip olan hastaların yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (165).

Sağlık Bakanlığı tüm COVID-19 vakaları için profilaksi olarak hidroksiklorokin 2 x 200 mg/gün kullanımını önermektedir. Hidroksiklorokin ilk olarak sıtma tedavisi için geliştirilmiştir. Günümüzde dermatomiyozit, lupus eritematozis, porfira kütena tarda, Sjögren sendromu, romatoid artrit, sarkoidoz gibi romatolojik hastalıklarda da kullanılmaktadır. Hidroksiklorokinin antiviral etkisini

virüsün hücre içine girişini engelleyerek, sialik asit reseptörünü bloke ederek ve pH aracılı S protein bölünmesini önleyerek gerçekleştirebileceği öne sürülmüştür. Uzun süreli kullanımı kardiyomiyopati, retinopati, miyopati ve sindirim sistemi yan etkilerine neden olabilmektedir. Hidroksiklorokin QT uzamasına eğilim oluşturduğu için diğer QT uzaması eğilimi yaratan durumlar sorgulanmalıdır. Bunlar 65 yaş ve üzerinde olmak, diüretik kullanımı, QT uzaması eğilimi yaratan diğer ilaçların kullanımı gerekliliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp hastalığı öyküsü, hipokalemi ve hipokalsemidir. Bu risklere sahip olan vakaların elektrokardiografi (EKG) çekilmesi gerekir. Düzeltilmiş QT süresinin 500 milisaniyeden uzun olması durumunda hidroksiklorokin kullanımından kaçınılır. Azitromisin QT uzaması eğilimi yarattığı için sekonder bakteriyel enfeksiyon durumlarında azitromisin kullanılmamalıdır. Hidroksiklorokinin gebelerde kullanımı güvenlidir (165, 167-170).

Hidroksiklorokin'e ek olarak antiviral profilaksisi de önerilmektedir. İlk tercih edilmesi gereken rejim Favipiravir 2 x 1600 mg yükleme dozunu takiben 5 gün boyunca 2 x 600 mg/gündür. Favipiravir RNA virüslerinde bulunan RNA-bağımlı RNA polimeraz enziminin inhibitörüdür. Bu enzimin substratı gibi davranarak aktivitesini engeller. Ayrıca virüs RNA'sına bağlanıp ve virüste ölümcül mutageneze neden olarak virüsidal etkiye de neden olmaktadır. İnfluenza, ebola virüsü, arenavirüsler, bunyavirüsler ve filovirüsler gibi diğer RNA virüslerine de etki edebilen geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. İnfluenza'ya karşı etkili olması nedeniyle COVID-19 ile birlikte influenza ko-enfeksiyonu olduğu durumlarda hastaya fayda sağlamaktadır. Ancak favipiravir gebelerde, lohusalarda ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. Onun yerine lopinavir veya ritonavir tercih edilebilir. Lopinavir ve ritonavir proteaz inhibitörleridir. Viral proteazlar, hücre içinde sentezlenen viral poliproteinlerin fonksiyonel viral proteinlere dönüşümünü sağlayan posttranslasyonel proteoliz reaksiyonunu gerçekleştirirler. Proteaz inhibitörleri bu reaksiyonun gerçekleşmesini ve fonksiyonel viral protein oluşumunu engeller. Lopinavirin SARS-CoV ve MERS-CoV'a karşı etkinliği gösterilmiştir. HIV enfeksiyonunda da lopinavir-ritonavir kombine tedavisi kullanılmaktadır (165, 171, 172).

2.1.9 Korunma

COVID-19'dan korunma yöntemleri izolasyon, hijyen, aşı ve risk faktörlerinin azaltılmasıdır. İzolasyonda hedef en az temas ve damlacık izolasyonu olmalı, mümkünse aerosol izolasyonunun da içermelidir. DSÖ, öncelikle ulusal ya da yerel olarak belirlenmiş bulaşıcı hastalık kontrol ve korunma protokollerinin oluşturulmasını ve uygulanmasını önermiş, bunun dışında bir takım tavsiyelerde bulunmuştur (173, 174).

Şüpheli ya da kesinleşmiş COVID-19 vakaların sağlık kuruluşlarında tedavi edilmesi gerektiği durumlarda bu vakaların diğer hastalardan izole edilmesi gerekmektedir. Vakalar yeterli havalandırmaya sahip tek kişilik odalara alınmalı ve eğer yoksa maskeleri tedarik edilmelidir. Tek kişilik odaların müsait olmadığı durumlarda vakalar en az 1 metre mesafe ile ve maske takılı halde ortak bir odada durmalıdır. Sağlık çalışanlarının bu odaya eldiven, maske, önlük, yüz maskesi takılı halde girmelidir. Sağlık hizmeti verilirken uygulanan işlemlerde kullanılacak ekipmanlar tek kullanımlık ya da sterilize edilebilir olmalıdır. Kişisel koruyucu ekipmanların verimli kullanılması amacıyla vakalarla temas etmesi gereken sağlık personeli sayısının en düşük seviyede tutulması önerilmektedir. Trakeal entübasyon, non-invaziv ventilasyon, manuel ventilasyon, trakeotomi, kardiyopulmoner resüsitasyon, bronkoskopi ve balgam indüksiyonu aerosol üretimine yol açan prosedürler olarak tanımlanırlar. Bu prosedürler sırasında aerosol izolasyonu sağlanmalı ve negatif basınçlı odalarda yapılmalıdır. Prosedürü uygulayan sağlık personeli sayısı en az seviyede tutulmalı ve N95 maske, FFP2 maske ya da muadili kullanılmalıdır. Kesitsel çalışmalarda uygun kişisel koruyucu ekipmanlar kullanarak aerosol üretimine yol açan prosedürler uygulayan sağlık çalışanlarında SARSCoV-2'ye rastlanmamıştır. Vakalardan alınan tüm biyolojik örnekler laboratuvar tarafından enfeksiyöz materyal olarak işlem görmelidir. Numunenin alındığı konteyner (tüp, kap) dışında sızıntı yapmayan ikinci bir poşete konulup laboratuvara taşınmalıdır. Mümkünse numuneler laboratuvara el ile teslim edilmeli, pnömatik taşıma sistemi kullanılmamalıdır. Numunenin COVID-19 vakasından alındığı, ilgili laboratuvara bildirilmelidir (173, 175).

Hastane ortamındaki tüm hasta ve sağlık çalışanlarının maske takması, sosyal mesafeyi koruması ve el hijyenine özen göstermesi gerekmektedir. Aerosol üretimine

yol açan prosedürler dışındaki durumlarda kullanılması gereken maske medikal maske, cerrahi maske, FFP1 veya muadili olmalıdır. Bu maskeler tek kullanımlıktır ve bir günden uzun süre kullanılmamalıdır. Islanma, nemlenme, biyolojik sıvılar ile temas (öksürme, hapşırma) halinde değiştirilmelidir. Maskenin ağız ve burun açıklığını tam kapatacak şekilde takılması ve maskenin filtre etmediği havanın girişini engelleyecek şekilde burun, çene ve yanaklara yerleştirilmesi gerekmektedir. Yeterli sosyal mesafenin sağlanması ve bulaşın minimuma indirilmesi için hastaneye giriş ve çıkışlar en düşük seviyede tutulmalıdır. Çift maske kullanımının maskenin yüze uyumunu arttırdığını ve daha yüksek koruma sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Hastaneye girişlerde triaj birimi bulunmalı, COVID-19 semptomları ve epidemiyolojik risk faktörleri sorgulanmalıdır. Şüpheli durumlarda ilgili birimlere yönlendirilmelidir. Gerekli görülmedikçe hasta yakınlarının ve ziyaretçilerin hastaneye girişi engellenmelidir. Refakatçilerin şiddetli hastalık geçirme risk faktörlerine sahip olmamasına özen gösterilmelidir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin yüz yüze yapılması yerine mümkünse telefon ya da video konferans yoluyla yapılması düşünülmelidir. Sağlık çalışanlarının iş gücünü, hastane yataklarını ve ekipmanlarını verimli kullanmak amacıyla pandemi döneminde elektif cerrahi girişimler mümkünse ertelenmelidir ancak acil girişimler ertelenmemelidir. Elektif cerrahi girişimlerin ertelenemediği durumlarda hasta COVID-19 teması, semptomları ve risk faktörleri açısından değerlendirilmeli, şüpheli bir bulgu varsa test yapılmalı ve ilgili birimlere yönlendirilmelidir. Sağlık sisteminin test yapma kapasitesi yeterli ise cerrahi girişim düşünülen tüm hastalara test yapılması da önerilmektedir (173, 176, 177).

COVID-19 ve diğer yakın temas ile bulaşan hastalıklardan korunmak veya yayılmasını önlemek için el hijyeni büyük önem taşımaktadır. Sağlık kuruluşlarında el hijyeninin ve diğer koruyucu önlemlerin öneminin sık aralıklarla hatırlatılması için uygun yerlere afişler asılmalı ve el antiseptiği yerleştirilmelidir. El hijyeni ellerin alkol bazlı el antiseptiğiyle ovalanması ya da su ve sıvı sabun ile yıkanması ile sağlanır. El antiseptiğinin alkol oranı en az %70 olmalıdır. El yıkamada eller su ve sabun ile en az 20 saniye uygun teknikler ile ovalandıktan sonra kağıt havlu ile kurulmalıdır. Uygun el yıkama tekniklerini gösteren afişler lavabolarda asılı olmalıdır. 2009'da DSÖ'nün başlattığı "Hayat Kurtarın: Ellerinizi Yıkayın"

kampanyasında belirttiği gibi eller 5 durumda yıkanmalıdır: hastaya dokunmadan önce, temiz ya da aseptik prosedürlere başlamadan önce, vücut sıvılarıyla temastan sonra, hastaya dokunduktan sonra ve hastanın çevresindeki eşyalara dokunduktan sonra. Eğer ellerde gözle görülür kir mevcut ise el hijyeni el antiseptiği ile değil el yıkama ile sağlanmalıdır. Hastanelerde el ile sık temas edilen yüzeyler düzenli olarak dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon için 1/100 sulandırılmış çamaşır suyu kullanılmalıdır. Çamaşır suyu klor içerdiği için klora dayanıksız yüzeylerin temizliğinde %70 alkol içeren dezenfektanlar kullanılabilir. Lavaboların temizliğinde 1/10 sulandırılmış çamaşır suyu kullanılmalıdır. Stetoskop, kan basıncı ölçüm cihazı gibi hastaya temas edilerek kullanılan ekipmanlar %70 alkol içeren dezenfektanlar ile dezenfekte edilmedir (174, 178).

SARS-CoV-2; yaşlı, ek hastalığı olan veya bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha şiddetli ve ölümcül hastalığa neden olmaktadır. Hastanede tedavi alan vakaların büyük bir kısmını bu özelliklere sahip hastalar oluşturmaktadır. Sağlık sisteminin hasta yükünün azaltılması adına bu popülasyonun virüsten korunması pandemi ile mücadele açısından önemlidir. Mesafe, maske ve hijyen kurallarına ek olarak bu kişilerin zorunlu olmadıkça evden dışarı çıkmamaları, dışarıdan temin etmesi gereken ihtiyaçlarını, şiddetli hastalık geçirme risk faktörlerine sahip olmayan yakınları tarafından karşılanması önerilmektedir. Ülkemizde 65 yaş üstü kişiler için belli gün ve saatlerde sokağa çıkmalarına izin verilmekte, onun dışındaki zamanlarda zorunlu olmadıkça sokağı çıkmamaları istenmektedir. Aşılamanın başladığı ülkelerde öncelikli aşılanan gruplar sağlık çalışanları ile birlikte şiddetli hastalık geçirme riski taşıyan kişiler olmuştur. Sigara kullanımı ve obezite değiştirilebilir risk faktörlerindendir. Sigarayı bırakmanın ve fiziksel egzersizin desteklenmesinin salgınla mücadeleye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıkların kontrol altında tutulması hem bu hastalıklar nedenli hastane başvurularını azaltarak sağlık sisteminin yükünü hafifletebilir hem de COVID-19'un şiddetli geçirilme riskini azaltabilir (179, 180).

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren aşı geliştirmeye yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Bu zamana kadar geliştirilen aşılarından 13'ü bir ya da birden fazla ulusal denetleyici kurumdan kullanım onayı almıştır. Aşılamalar 2020 sonunda başlayıp günümüzde hala devam etmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

(FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) aşılarda onay alabilmesi için etkinliğinin en az %50 olmasını istemektedir. Etkinlik hesabı, aşı olan popülasyonun aşı olmayan popülasyona göre vaka görülme sıklığının karşılaştırılması ile hesaplanır. Aşı olan popülasyon aşı olmamış popülasyonun yarısı kadar vaka görülüyorsa bu durum aşının %50 etkinlikte olduğunu göstermektedir. Bir popülasyonda hastalığın tamamen ortadan kalkması için %80 etkinlikte bir aşı ile popülasyonun %75'inin aşılanması gerekmektedir. Farklı ülkelerde farklı popülasyonlar üzerinde yürütülen aşı çalışmalarında test edilen aşılarda birçoğunun şiddetli hastalık geçirmeye karşı %80 koruduğu, COVID-19 nedeniyle ölümden %100'e yakın koruma sağladığı bildirilmiştir. Hafif ve orta şiddetli hastalığa karşı koruma %60 ile 95 arasında değişmektedir. Kullanım onayını henüz almamış olan 300'den fazla aşının klinik faz öncesi çalışmaları devam etmektedir (24, 25, 181-185).

Aşı üretiminde amaç SARS-CoV-2'nin S proteinine karşı vücudun immünoglobulin üretimini tetiklemektir. Bu amaçla aşı üretiminde birkaç farklı yöntem kullanılır. Konvansiyonel yöntem olarak kabul edilen inaktive virüs aşısı virüsün hücre kültüründe çoğaltılıp sıcaklık ya da formaldehit kullanılarak inaktive edilmesi ile elde edilir. İnaktive edilmiş virüs partikülleri bağışıklık sistemini uyatarak koruyucu immünoglobulin üretimine neden olur. Uzun zamandır bilinen ve kullanılan bir aşı üretim yöntemi olduğu için diğer yöntemlere kıyasla daha güvenilirdir ve daha az yan etki oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. CoronaVac, BBIBP-CorV, Covaxin ve CoviVac bu yöntem ile üretilen aşılarıdır. Türkiye'de de CoronaVac kullanım onayı almıştır ve ilk aşılamaya bu aşı ile başlamıştır. Aşı 28 gün ara ile 2 doz uygulanmakta ve 2-8 °C'de saklanmaktadır. CoronaVac'ın Türkiye'de yürütülen faz 3 çalışmaları sonucu aşının %83,5 koruma sağladığı, şiddetli hastalık ve hastane yatışlarını %100 oranında engellediği bildirilmiştir (24, 186).

COVID-19 için geliştirilmiş bir diğer aşı çeşidi de altünite aşılarıdır. Bu aşılarda viral partikülün tamamını değil bir ya da birkaç antijenini içermektedir. Genellikle protein, peptid ya da polisakkarit yapıda altünite kullanılır. EpiVacCorona ve RBD-Dimer onay almış altünite aşılarıdır. Altünite aşıları virüsün tamamını içermediği için inaktive aşıdan daha güvenilir olarak kabul edilir. Ancak genellikle bağışıklık

sistemini daha zayıf uyarırlar ve etkin bağışıklık cevabı yaratmaları için birden fazla doz uygulanması gerekmektedir (182).

COVID-19 RNA aşıları ilk kullanım onayı almış aşılardır. Aşı lipit nanopartikülleri içerisinde viral antijen kodlayan mRNA'dan oluşur. Lipit partikülleri hücre içine alınır ve virüs proteininin sentezi gerçekleşir. Sentezlenen proteine karşı immünoglobulin oluşumu tetiklenir ve böylece bağışıklık yanıtı oluşur. Bulaşıcı hastalıkların yanı sıra kanser hücrelerine karşı bağışıklık yanıtı oluşturarak kanser tedavisi için de kullanımı mevcuttur. Pfizer-BioNTech ve Moderna aşıları RNA aşılardanındır. Alerjik reaksiyonlar nadir de olsa görülmektedir ve genellikle içerdikleri lipit nanopartiküllerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Pfizer-BioNTech aşısı ülkemizde uygulanan bir diğer aşıdır. Aşılamadan 5 gün öncesine kadar -80 °C'ta saklanması gerektiği için uygulaması diğer aşılarla göre daha zordur (25, 185).

Viral vektör aşıları da COVID-19'a karşı geliştirilen aşı türlerindendir. Genellikle vektör olarak adenovirüs kullanılır. Vektör virüsün içinde bağışıklık kazanılması istenilen virüsün antijenini kodlayan DNA bulunmaktadır ve çoğalma özelliği yoktur. Hücre içine giren virüs DNA'sı viral antijen sentezlemeye başlar ve bu antijen bağışık sistemini tetikleyerek immünoglobulin sentezini uyarır. Oxford–AstraZeneca COVID-19, Sputnik V, Convidecia ve Johnson & Johnson aşıları bu tür aşılardandır. Convidecia ve Johnson & Johnson aşıları tek doz aşılarıdır ve bu nedenle uygulaması ve kullanılabilirliği daha kolaydır (183, 185).

2.2 Tam kan sayımı parametreleri

Tam kan sayımı klinik laboratuvarlarda kan hücrelerinin sayısını, büyüklüklerini ve alt türlerini analiz eden testlerdir. Lökosit sayısı, lökosit türlerinin sayısı, eritrosit ve trombosit sayı ve büyüklükleri birçok hastalığın tanı, tedavi ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu parametrelerin yanı sıra hücre sayılarının birbirine oranlarının bazı hastalıkların klinik seyri ve prognozu ile korelasyon gözlenmiştir. Platelet-lenfosit oranı (PLR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), lenfosit-CRP oranı (LCR), nötrofil/monosit oranı (NMR) bu parametrelerden bazılarıdır.

COVID-19 hastalarının hastanede yatış süreleri ile PLR ve platelet sayıları arasında korelasyon bulunmuştur. NLR ve PRL kronik obstruktif akciğer hastalığının (KOA) akut alevlenmesinde hayatını kaybedenlerde hayatta kalanlara kıyasla daha

yüksek çıkmıştır. NLR için 6,24 değeri sınır değeri kabul edildiğinde bu hastalarda mortalite tahmini %81 duyarlılığa ve %69 özgüllüğe sahiptir. KOAH'ın pulmoner tüberküloz komplikasyonun saptanmasında da PLR parametresi değerlendirilmiştir. Sınır değeri 216.82 kabul edildiğinde PLR testi KOAH hastalarında %92 duyarlılıkta ve %85 özgüllükte pulmoner tüberküloz saptayabildiği gözlenmiştir (187-189).

LCR ve NLR pandeminin erken döneminde COVID-19 hastalarında araştırılmıştır. Şiddetli hastalık geçiren vakaların şiddetli hastalık geçirmeyen vakalara kıyasla NLR değerleri daha yüksek, LCR değerleri daha düşük bulunmuştur. Bir başka çalışmada yüksek NLR ve düşük LCR değerlerine sahip hastalarda mortalite ve invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 dışında, akciğer kanseri hastalarında tedavi öncesi ölçülen LCR değerleri, hastaların sağ kalımının korele olduğu gösterilmiştir. Düşük LCR değerlerinde mortalite daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca transarteriyel kemoembolizasyon uygulanan hepatoselüler karsinoma hastalarının prognozunu belirlemede PLR'nin kullanılabileceği gösterilmiştir (26, 27, 190).

NMR değerlerinin hastanede tedavi alan COVID-19 hastalarının mortalitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ölen hastalarda NMR 2 katına kadar daha yüksek bulunmuştur. NMR sınır değeri 17,75 alındığında %90 duyarlılıkta ve %80 özgüllükte mortalite tahmini yapılabilmektedir. Sepsis hastalarında yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesindeki ilk günü ile 3. günü arasındaki NMR değişiminin hastaların bağışıklık disfonksiyonu, sitokin ekspresyonu, insan lökosit antijeni-D (HLA-D) ilişkili monosit ekspresyonu ve organ yetmezliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Lupus nefriti hastalarında, enfeksiyon ile lupus alevlenmesi ayrımında NMR kullanımı test edilmiştir. NMR değeri, enfeksiyonu olan lupus nefriti hastalarında, lupus alevlenmesine göre daha düşük ölçülmüştür (28, 191, 192).

2.3 Toplam Oksidan ve Antioksidan Durum

Reaktif oksijen radikalleri vücutta devamlı üretilen, diğer organik moleküllerle reaksiyona giren ve onların işlevinin azalmasına veya bozulmasına yol açan moleküllerdir. Bu moleküller vücutta bulunan antioksidan mekanizmalar ile daha az zararlı moleküllere çevrilmekte ya da nötralize edilmektedirler. Oksidatif stres, ROS'un üretimini arttırdığı ve antioksidatif mekanizmaların bu molekülleri

dengelemekte yetersiz kaldığı durumlarda oluşur. Oksidatif stres; yaşlanma, iyileşme bozuklukları ve birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıklar arasında diyabet, kanser, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon ve enfeksiyonlar bulunmaktadır. Enfeksiyon etkenleri arasında özellikle virüslerin, sentezlediği viral proteinler ile oksidatif stres oluşturduğu gösterilmiştir. HIV-1, hepatit virüsleri, herpes virüsleri ve diğer birçok RNA virüsünün oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir (30, 192).

Bağışıklık sisteminde nötrofillerin uyarılması sonucu ROS üretildiği ve enfeksiyöz ajanların bu moleküller vasıtasıyla inaktive edildiği bilinmektedir. Oksidatif stresin arttığı bu gibi durumlarda redoks-duyarlı transkripsiyon faktörü aktive olur ve antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliği artar. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), insan metapnömovirüs (hMPV) ve influenza virüsü gibi solunumsal virüslerinin bu transkripsiyon faktörünü inhibe ederek antioksidan enzimlerin sentezini engellerler. Bu durum oksidatif stresin artışına neden olur. COVID-19 hastalarının akciğerinde, bir antioksidan enzimi olan süperoksit dismutaz-3'ün ekspresyonunda azalış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında Bir RNA virüsü ve respiratuvar virüs olan SARS-CoV-2'nin de oksidan-antioksidan dengesini oksidan lehine bozarak oksidatif strese neden olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 vakaların ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada vakaların daha yüksek TOS seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir. TAS seviyelerinde ise yoğun bakıma yatışı gerekmeyen hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı farka rastlanmazken yoğun bakımda tedavi görmüş hastalarda TAS seviyeleri daha yüksek saptanmıştır (29, 31, 193).

Nötrofillerin ROS üretiminin özellikle yaşlılarda daha yüksek olduğu ve çocuklarda nötrofillerin daha az reaktif olduğu bilinmektedir. COVID-19'un yaşlılarda şiddetli hastalık oluşturmamasının sebeplerinden birinin de bu farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte akciğer dokusunda nötrofiller tarafında üretilmiş oksidan moleküllerin antioksidanlar ile dengelenmediği durumlar alveolar membran hasarı ve endotel hasarı oluşturabilir. Bu durum COVID-19 hastalarında gözlenen hipoksi ve pıhtılaşma bozuklarının nedeni olabilmektedir (29).

Vücudun oksidan durumunu ve antioksidan kapasitesini değerlendirmek için oksidan ve antioksidan moleküllerinin ayrı ayrı analiz edilmesi gerekmektedir. Ancak bu zaman alan ve pratik olmayan bir yaklaşımdı. Ayrıca bu moleküllerin toplam oksidan ve antioksidan duruma olan etkilerinin, birbirleri ile etkileşimde oldukları için değerlendirilmesi güçtür. Bu nedenle serum ya da plazmanın toplam oksidan ve antioksidan kapasitesini değerlendiren testler geliştirilmiştir. Bu testler toplam oksidan ve antioksidan durumu kantitatif ifade etmek için bir referans oksidan veya antioksidan molekülün konsantrasyonunu birim olarak kullanırlar. Toplam oksidan durumu (TOS) testi, numunenin oksidatif durumunu belirtirken bir reaktif oksijen radikali olan hidrojen peroksit molekülünün konsantrasyonunu kullanır. TOS'un birimi litredeki mikromol hidrojen peroksit eşdeğeridir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L). Toplam antioksidan durumu (TAS) testinde ise bir vitamin E analogu olan Trolox (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) molekülü numunenin antioksidan kapasitesini belirtmek için kullanır. TAS, litrede milimol Trolox eşdeğeri (mmol Trolox Equiv./L) şeklinde ifade edilir (194, 195).

2.4 İnterlökin-18

IL-18, IL-1 sitokin ailesinin bir üyesidir ve IL-1 β ile yapısal benzerlik gösterir. Çoğunlukla makrofajlar tarafından üretilmekle birlikte diğer hücre türleri tarafından da salgılanır. IL-18, hücre aracılı tip 1 bağışıklık yanıtına neden olan pro-enflamatuvar bir sitokindir. T hücreleri ve NK hücrelerinin IFN- γ üretimini indüklediği için IFN- γ indükleyici faktör olarak da bilinir. IL-1 β 'da da olduğu gibi IL-18 inaktif öncü molekül olarak sentezlenir ve aktifleşmesi için kaspas-1 aktivitesine ihtiyaç duyar. Etkisini göstermesi için aktive edilmiş IL-18'in IL-18 reseptör alfa zinciri (IL-18R α) ve IL-18 reseptör beta zincirine (IL-18R β) bağlanması gerekmektedir. Birçok hücrede IL-18R α bulunurken IL-18R β çoğunlukla T hücreleri ve dendritik hücrelerde bulunur. Bu IL-18 reseptör kompleksi IL-12 ile upregüle olurken IL-4 varlığında downregüle edilmektedir. IL-18, T ve NK hücre olgunlaşmasını, sitokin üretimini ve sitotoksitelerini artırır. Nötrofil aktivasyonunu, reaktif oksijen radikali sentezini, sitokin salınımını ve degranülasyonunu artırır. Endotel hücrelerinde hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1'i (VCAM-1) indükler. IL-12 varlığında IL-18, IFN γ salınımını

tetikleyip B hücrelerinde IgE üretimini inhibe ederken IgG2a üretimini artırır (33, 34).

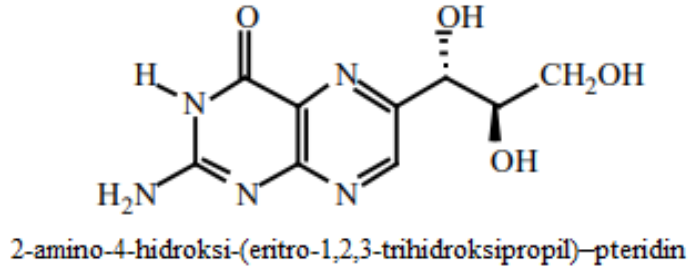
IL-18'in doğal inhibitörü IL-18 bağlayıcı proteindir (IL-18BP). IL-18BP üretimi IFN γ ile indüklenebilmektedir ve böylece IL-18 aktivitesinin negatif geri besleme ile sınırlandırılması mümkündür. IL-18 ile IL-18BP arasındaki dengesizlik serum IL-18 seviyesini arttırabildiği için hastalık şiddeti ile ilişkili olabilmektedir. IL-18 çeşitli otoimmün hastalıklar, miyokardiyal fonksiyon, amfizem, metabolik sendromlar, sedef hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı, hemofagositik sendromlar, makrofaj aktivasyon sendromu, sepsis ve akut böbrek hasarı ile ilişkili bulunmuştur (34).

COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda IL-18 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca ferritin, CRP, prokalsitonin, D-dimer, fibrinojen ve troponin ile IL-18 seviyeleri arasında korelasyon gözlenmiştir. Şiddetli pnömoni vakalarında, MAS geçiren vakalarda ve ARDS vakalarında diğer vakalara kıyasla daha yüksek IL-18 seviyeleri ölçülmüştür. Yoğun bakım ihtiyacı olan veya ölümlle sonuçlanan vakalarda diğer vakalara kıyasla 4 kata yakın daha yüksek IL-18 konsantrasyonları gözlenmiştir (35, 36).

2.5 Neopterin

Neopterin guanosin trifosfatın (GTP) yıkım ürünüdür. 2-amino-4-hidroksi-(eritro-1,2,3-trihidroksipropil)-pteridin olarak ifade edilir (Şekil 4). Doğal floresan özelliğe sahiptir. 353 nm dalga boyunda uyarılır ve 438 nm dalga boyunda yayılım yapar. GTP, GTP siklohidrolaz 1 enzimi ile Dihidroneopterin trifosfata dönüşür. Dihidroneopterin trifosfat, monosit ve makrofajlar dışındaki hücrelerde piruviltetrahidropterin sentetaz enzimi ile 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin dönüşür. 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin, fenilalaninden tirozine, tirozinden L-dopaya ve triptofandan 5-hidroksitriptofana dönüşüm reaksiyonlarında elektron donörü olarak görev yapar. Ancak monosit ve makrofajlarda piruviltetrahidropterin sentetaz enzimi olmadığı için dihidroneopterin trifosfat, fosfataz ile hidrolize olup dihidroneopterin ve neopterin dönüşür. IFN- γ , GTP siklohidrolaz 1 enzim aktivitesini güçlü stimule eder. Neopterin insanda IFN- γ ile uyarılmış monosit ve

makrofajlardan salgılanır. T1 yardımcı hücre aracılı hücresel bağışıklığın aktivesini gösteren bir biyobelirteçtir. (37-39).



Şekil 4: Neopterin (37)

Neopterinin hücresel bağışıklık cevabında birçok fizyolojik özelliği tanımlanmıştır. Hücre içi patojenlerin endojen folat sentez inhibitörü olabileceği öne sürülmüştür. Hidrojen peroksit ve kloramin-T aktivitesini bazık ortamda (pH 7,5) aktive eder. Hayvan deneylerinde neopterin ve dihidroksineopterin alveolar epitel hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda düz kas hücrelerinde indüklenebilir nitrik oksit sentetaz enziminin gen ekspresyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Dihidroksineopterin redoks-duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği ve HIV-1 genini indüklediği gösterilmiştir. Neopterin okside formunun melanoma hücrelerinde uzun-dalga ultraviyole ışığının (UV-A) neden olduğu hasarı arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu özelliği sayesinde neopterin UV-A ile tedavi edilen tümörlerin tedavi etkinliğinin arttırılması için kullanılabileceği öne sürülmüştür (38).

Vücut sıvılarındaki neopterin seviyeleri enfeksiyonlarda, otoimmün hastalıklarda, malignitelerde, allograft rejeksiyonunda, kalp ve böbrek yetmezliğinde, koroner arter hastalığında ve miyokardiyal enfarktüste yükselir. Neopterin ölçümü hücre aracılı immün yanıtın takibinde, oksidatif stresin değerlendirilmesinde, hastalığın seyrinin izlenmesinde ve prognozunun tahmininde yardımcı olmaktadır. Akut viral hepatitte, EBV ve CMV enfeksiyonlarında kızamık, kabakulak, su çiçeği, kızamıkçık ve influenza hastalıklarında hastalığın aktivitesi ile korele bir şekilde arttığı gözlenmiştir. İmmünoglobulin üretiminin başlamasıyla neopterin azalmaya

başlamaktadır. Hastalık semptomları olmadan da inkübasyon periyodunda neopterin artışının görülebilmektedir (37, 39).

COVID-19 vakaları ile sağlıklı gönüllüler arasında yapılan karşılaştırmada neopterin seviyeleri vakalarda 4 kat daha yüksek saptanmıştır. Şiddetli vakalarda hafif vakalara kıyasla daha yüksek ölçülmüştür. Şiddetli vakaların diğer vakalardan ayırımında %100 duyarlılık ve %76 özgüllüğe sahip olduğu raporlanmıştır (40).

2.6 S100A12

S100A8 ve S100A9 ile birlikte S100A12, kalsiyum bağlayan S100 proteinleri ailesinin bir alt ailesi olan kalgranülinlerin bir üyesidir. S100A12, kalgranülin C olarak da adlandırılır. İlerlemiş glikasyon son ürünleri reseptörüne (RAGE) bağlandığı gösterildiği için hücre dışı yeni tanımlanmış ilerlemiş glikasyon son ürünleri reseptörüne bağlanan protein (EN-RAGE) olarak da isimlendirilir. S100A12 vücutta homodimer halde bulunur kalsiyuma bağlanarak aktive olur. Neredeyse tamamı Nötrofil, monosit ve makrofajlardan salgılanır. S100A12 pro-enflamatuvar bir moleküldür. RAGE reseptörüne bağlanarak sitokin sekresyonunu uyarır ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Ayrıca çöpçü reseptörlere de bağlanma özelliğine sahiptir ve monosit ve makrofajlar için kemoatraktandır. Bakır molekülüne bağlanarak reaktif oksijen radikalleri üretebildiği için pro-oksidan bir moleküldür (41, 42, 196).

S100A12, özellikle lokal enflamasyonda üretildiği için birçok enflamatuvar durumda artmaktadır. İltahaplı eklemlerin sinoviyal sıvılarında, juvenil idiyopatik artrit, psoriatik artrit, romatoid artrit S100A12’de artış saptanmış ve hastalık şiddeti ile korelasyon gözlenmiştir. Fekal S100A12 ölçümünün inflamatuvar barsak hastalığında hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde noninvaziv biyobelirteç olarak kullanımı önerilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve irritable barsak sendromu ayırımında yine fekal S100A12 tayininin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar ve aterosklerozda serum S100A12 seviyesinde yükseklik gözlenmiştir. S100A12’nin RAGE üzerinden kronik ve sürekli enflamatuvar süreçlerdeki karsinogenezde rolü olduğu öne sürülmüştür. Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarda S100A12 artışı saptanmıştır. İltahaplı akciğerden alınan bronkoalveolar lavaj örneğinde de yüksek konsantrasyonda S100A12 ölçülmüştür.

COVID-19 hastalarında şiddetli vakalarda şiddetli olmayan vakalara kıyasla daha yüksek S100A12 seviyeleri tespit edilmiştir (41-43).

2.7 CXCL9

CXCL9, CXC kemokin ailesinin bir üyesidir. α -kemokinler olarak da bilinen CXC kemokin ailesi, N-terminalinde 2 sistein arasında bir aminoasit bulunduğu için CXC motifine sahiptir ve bu nedenle bu şekilde adlandırılırlar. Bu kemokin ailesi, CXC motifi öncesinde glutamat-lösin-arjinin (ELR) dizisi bulunanlar ve bulunmayanlar olmak üzere ELR-pozitif ve ELR-negatif şeklinde ikiye ayrılmaktadır. CXCL-9, ELR-negatif bir kemokindir. CXC kemokin ailesi temel olarak bağışıklık hücrelerinin kemotaksisinde görevlidir. ELR-pozitif kemokinler dokuya sıklıkla nötrofilleri çekerken, ELR-negatif kemokinler lenfositleri çeker (44).

CXCL9 çoğunlukla T hücreleri, NK hücreleri, dendritik hücreler, eozinofiller ve makrofajlar tarafından sentezlenmektedir. Bağışıklık hücrelerinin dışında ayrıca karaciğer uydu hücreleri, tiroit hücreleri, adiposit öncü hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve hatta tümör hücreleri tarafından da salgılanmaktadır. Hücreler CXCL9'u IFN- γ uyarımıyla salgılamaktadır ve bu salgılanma TNF- α varlığında artmaktadır. Bu nedenle CXCL9 aynı zamanda IFN- γ ile indüklenen monokin (MIG) olarak da isimlendirilmektedir. ELR-negatif olan CXC kemokinlerinden CXCL9, CXCL10 ve CXCL11'in ortak reseptörü CXC reseptör-3'tür (CXCR3). CXCR3 sıklıkla T hücreleri, NK hücreleri, dendritik hücreler ve tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunmaktadır. Temel olarak bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu, farklılaşmasını ve göçünü sağlar. Tip 1 yardımcı T hücrelerini uyarak hücrel bağışıklık cevabını artırırken tip 2 yardımcı T hücrelerini göçünü önler. CXCL9'un ayrıca tümör dokusunda lenfosit infiltrasyonunu artırarak ve angiogenezi baskılayarak tümörün büyümesini sınırladığı gösterilmiştir (44, 197, 198).

SARS-CoV enfeksiyonunda görülen ARDS'de sitokin fırtınasında artan proinflatuvar kemokinlerden biri de CXCL9'dır. MERS-CoV enfeksiyonunda da şiddetli vakalarda, orta ve düşük şiddette vakalara kıyasla, yine CXC kemokin ailesi üyelerinden CXCL8 ve CXCL10 konsantrasyonları yüksek saptanmıştır. COVID-19 şiddetli vakalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek CXCL9 konsantrasyonu ölçülmüştür. Şiddetli olmayan vakalarda ise şiddetli vakalara kıyasla

enfeksiyonun ilk haftasında anlamlı farka rastlanmazken 2. ve 3. haftasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu bazı şiddetli pediatrik vakalarda multisistem enflamatuvar sendroma yol açmaktadır ve bu hastalarda diğer pediatrik COVID-19 vakalarına kıyasla plazma CXCL9 konsantrasyonu daha yüksek saptanmıştır. Karaciğer transplantasyonunun akut hücresel rejeksiyonunun saptanmasında da serum CXCL9 konsantrasyonunun kullanımı değerlendirilmiştir. Transplantasyon sonrası postoperatif birinci günde serum CXCL9 konsantrasyonu, akut hücresel transplantasyon rejeksiyonu gözlenen hastalarda, gözlenmeyenlerden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (45-47, 199).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Vakalar

Vakalar Mart 2020 ile Aralık 2020 arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran hastalar arasından seçilmiştir. DSÖ tanı kriterlerine göre olası veya kesin vaka tanımına uyan kişiler COVID-19 hasta grubuna dahil edilmiştir. Vaka kriterini karşılamayan ancak COVID-19'da görülen semptomlara (ateş, öksürük, nefes darlığı vs.) sahip olan ve RT-PCR negatif, RDT negatif veya radyolojik görüntüleme tetkiklerinde COVID-19 ile uyumlu bulgulara saptanmayan kişiler kontrol grubunu oluşturmaktadır. Gebeliği olan, 18 yaşın altında olan, kronik akciğer hastalıkları, romatizmal hastalıkları, otoimmün hastalıkları veya bilinen kronik enfeksiyonu olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta grubunun hastalık şiddetinin belirlenmesinde DSÖ'nün COVID-19 hastalık şiddeti tanımları kullanılmıştır. Buna göre hastalar hafif, orta, şiddetli ve kritik vaka olarak değerlendirilmiştir. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20-KAEK-141 proje numarası ile onay alınmıştır.

3.2 Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen hastaların platelet, lökosit, lenfosit, nötrofil ve monosit sayıları; CRP, prokalsitonin, ALT, AST, LDH ve kreatinin değerleri; hasta yaşı, cinsiyeti ve klinik belirtileri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Gerekli izinler ilgili kurumun başhekimliğinden alınmıştır. Hastanın ilk başvurusunda verdiği kan örneklerinin sonuçları kullanılmıştır. Hastaların DSÖ tanı kriterlerine uyumluluğu hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilen veriler ile değerlendirilmiştir.

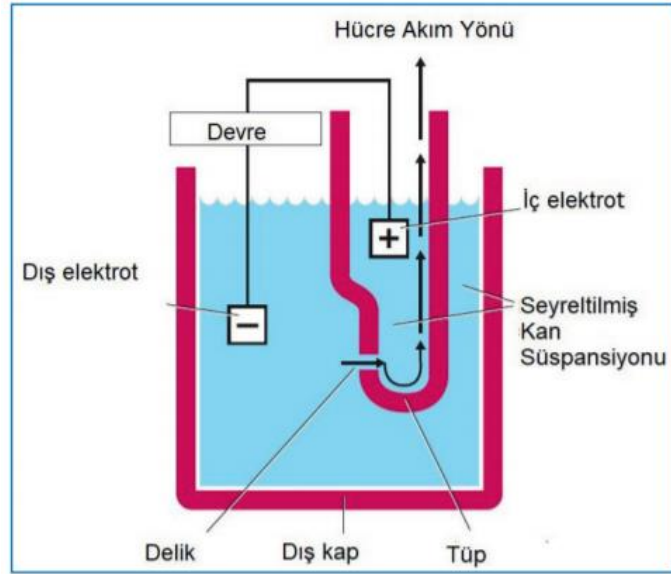
IL-18, S100A12, CXCL9 ve Neopterin ölçümleri hastanın ilk başvurusunda rutin tetkik amacı ile alınan venöz kan örneklerinden yapılmıştır. Venöz kanlar pıhtı aktivatörlü tüpler ile toplanıp 15-20 dakika pıhtılaşmanın tamamlanması beklendikten sonra dakikada 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlar elde edilmiştir. Rutin tetkikler sonuçlandıktan sonra kalan serum örnekleri analiz gününe kadar -80 C°'de saklanmıştır. Tüm analizler numuneler çözündükten sonraki 5 gün

içinde yapılmıştır. Bu 5 gün içinde analizlerin yapılmadığı sürelerde numuneler 2-8 C°’de saklanmış, tekrar dondurulmamıştır.

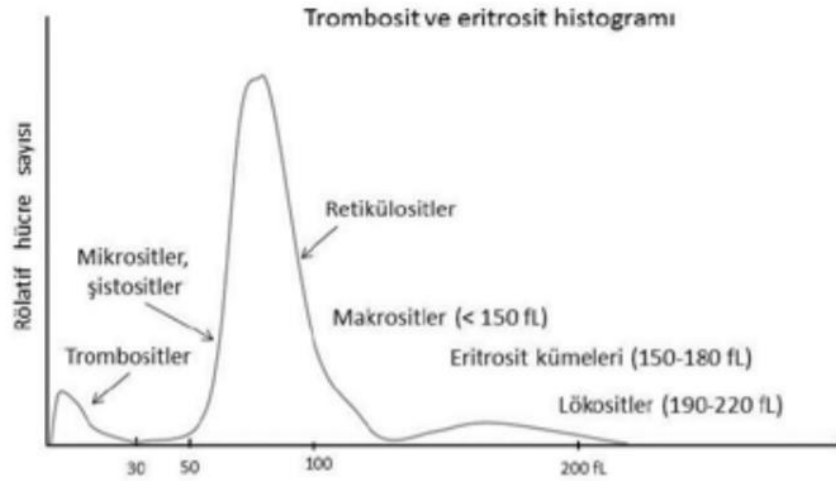
3.2.1 Tam Kan Sayımı Ölçümleri

Platelet, lökosit, lenfosit, nötrofil ve monosit sayıları Celltag G-5 Diff (Nihon Kohden, Tokyo, Japonya) otomatik hematoloji analizörü ile ölçülmüştür. Platelet ve toplam lökosit sayıları elektriksel direnç algılama yöntemi ile hesaplanmıştır. Lenfosit, nötrofil ve monosit sayıları lazer akım sitometresinde geçen ve saçılan ışık ölçümü ile oluşturulan saçılım diyagramı kullanılarak hesaplanmıştır. Platelet sayısı ölçümünün varyasyon katsayısı (CV) %4, lökosit sayısının CV’si %2, lenfosit sayısının CV’si %8, nötrofil sayısının CV’si %8 ve monosit sayısının CV’si %20’dir.

Elektriksel direnç algılama yöntemi; empedans yöntemi, Coulter yöntemi ya da Coulter sayacı olarak da bilinir. Şekil 5’teki gibi bir düzenekte dış kapta bulunan numune hücre akımı yönünde tüpteki delikten geçer. Aynı zamanda dış kap ile tüp arasına elektrotlar vasıtası ile akım uygulanır. Her bir hücre delikten geçerken bir direnç oluşturur ve direncin büyüklüğü geçen hücrenin büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Direnç sayısı hücre sayısını verirken direnç büyüklüğü o hücrenin hacmi ile doğru orantılıdır. Elde edilen veriler ile Şekil 6’daki gibi hücre sayısı – hacim grafiği oluşturulur ve buna histogram denir. Hacmi 30 fL’den küçük olan hücreler plateletler, 50-150 fL arasındakiler eritrositler kabul edilir ve hücre sayıları hesaplanır. Toplam lökosit sayısı, eritrositlerin non-iyonik bir deterjan ile uzaklaştırıldıktan sonra ayrı bir düzenekte aynı yöntem ile oluşturulan histogramda hesaplanır.



Şekil 5: Empedans ölçüm düzeneği (200)

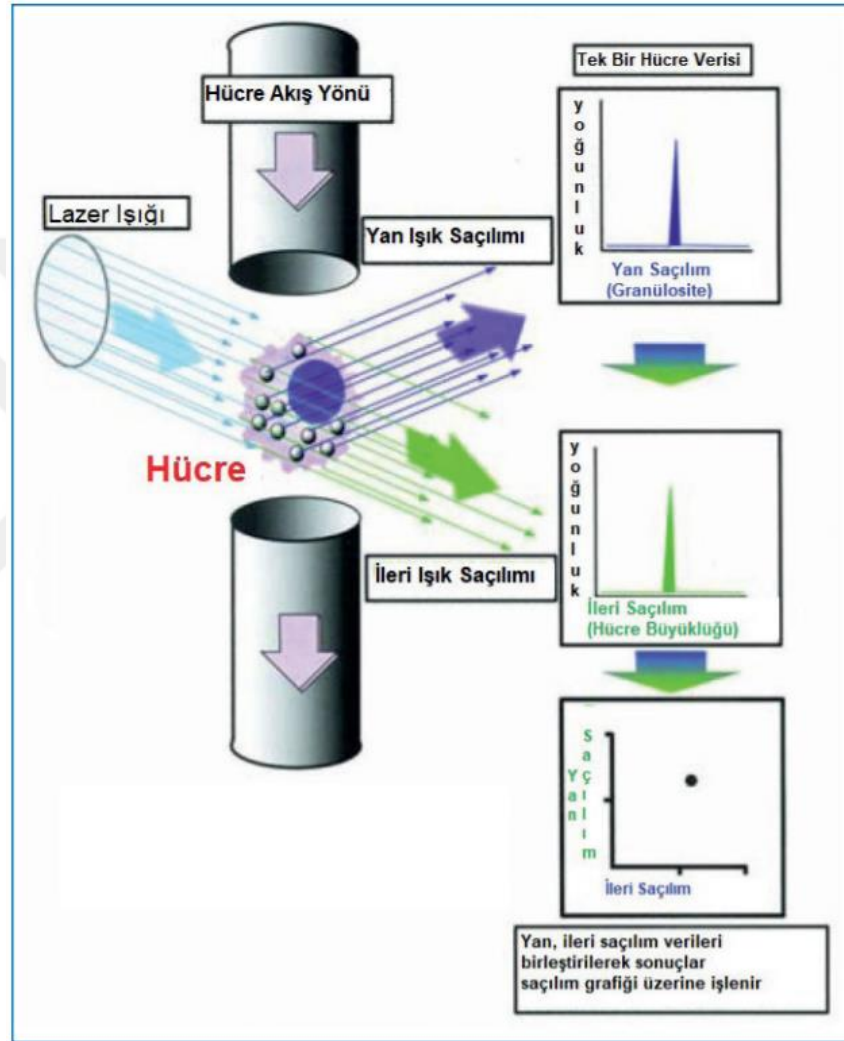


Şekil 6: Trombosit ve Eritrosit Histogramı (201)

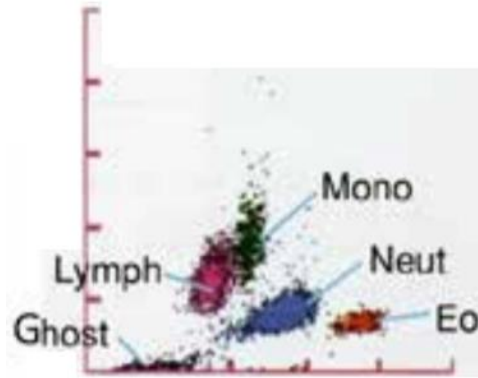
Lenfosit, nötrofil ve monositler lazer akım sitometresi ile ölçülür. Bu yöntem ile aynı zamanda lökosit ve eritrositler de ölçülebilmektedir. Numunedeki hücreler Şekil 7'deki gibi teker teker dar bir kanaldan geçerken kanala dik açıdan gelen lazer ışığına maruz kalırlar. Lazer ışığı hücrelerden geçerken ileri saçılım ve yan saçılım yapmaktadır. Bu saçılımlar ışık ölçer ile ölçülür ve saçılım grafiği (scatogram) elde edilir. Yan saçılım hücrenin granül miktarını (granülosite), dik saçılım hücrenin

büyükliğini göstermektedir. Saçılım grafiğinde her bir nokta bir hücreye karşılık gelir. Her hücre türü de saçılım grafiğinde Şekil 8’de gösterildiği gibi belli bir alana karşılık gelir ve olandaki nokta sayısı o hücre türünün sayısına karşılık gelmektedir.

Elde edilen platelet, nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları kullanılarak çalışmamızda kullanılacak PLR, NLR, LCR ve NMR değerleri hesaplanmıştır.



Şekil 7: Lazer akım sitometresi ve saçılım grafiği (200)



Şekil 8: Saçılım grafiğinde alanlara karşılık gelen hücre türleri (201)

3.2.2 CRP Ölçümü

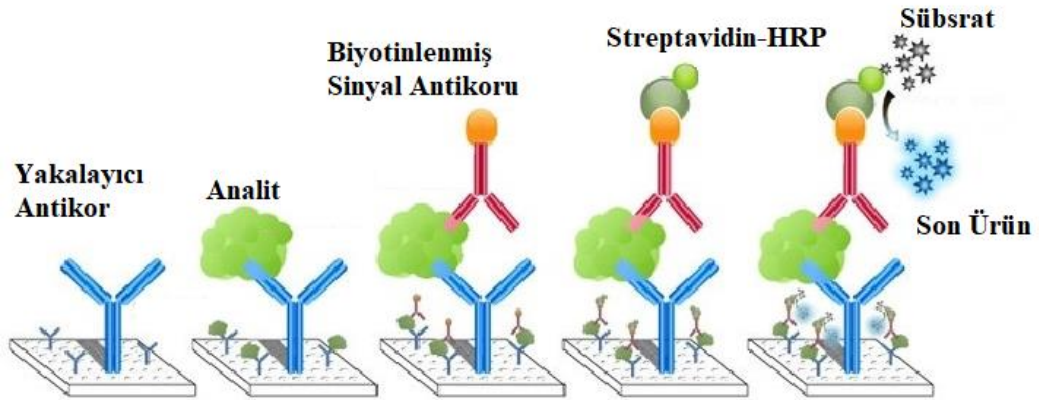
CRP konsantrasyonu Cobas 6000 (Roche, Basel, İsviçre) otoanalizörünün Cobas c 501 modülünde ölçülmüştür. Tina-quant C-Reactive Protein IV kiti (Roche, Basel, İsviçre, katalog no: 07876033190) immünotürbidimetrik yöntem ile çalışılmıştır. Testin ölçüm içi CV'si %2,3, ölçümler arası CV'si %2,5'tir. Kitin içinde monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri bulunmaktadır. Anti-CRP antikorları numunedeki CRP ile bağlanır ve agregatlar oluşturur. Bu agregatların oluşturduğu bulanıklık gönderilen ışığın fotodetektöre ulaşmasını kısıtlar. CRP konsantrasyonu ölçülen absorbans ile doğru orantılıdır. Ölçüm kitinin kalibratörü kullanılarak elde edilen kalibrasyon eğrisi ile CRP konsantrasyonu hesaplaması yapıldı.

3.2.3 ELISA Ölçüm Yöntemi

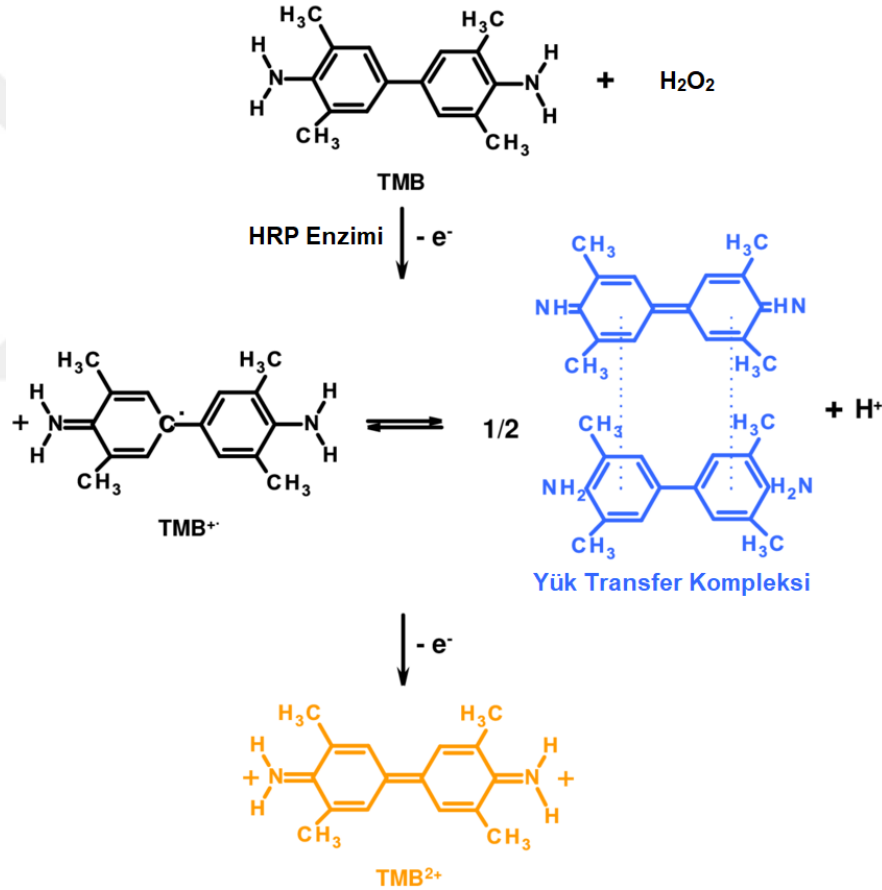
IL-18, S100A12, CXCL9 ve Neopterin konsantrasyonlarının ölçümünde Enzim-bağlı immünosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi kullanılmıştır. Neopterin konsantrasyonu Human Neopterin ELISA Kit (Sunredbio, Şanghay, Çin, Ürün No: 201-12-5580) ile ölçülmüştür. IL-18 konsantrasyonu Interleukin 18 ELISA Kiti (USCN, Wuhan, Çin, Ürün No: SEA064Hu) ile, S100A12 konsantrasyonu S100 Calcium Binding Protein A12 ELISA Kiti (USCN, Wuhan, Çin, Ürün No: SEB080Hu) ile, CXCL9 konsantrasyonu Monokine Induced By Interferon Gamma

ELISA Kiti (USCN, Wuhan, Çin, Ürün No: SEB928Hu) ile ölçülmüştür. Her 4 ELISA testinin de ölçüm içi CV'si %10, ölçümler arası CV'si %12'dir.

ELISA yöntemi antijen-antikor eşleşmesine dayanır. Ölçülecek moleküle (analit) özgü yakalayıcı antikor ve sinyal antikoru kullanılır. Şekil 9'da gösterildiği gibi yakalayıcı antikor ELISA mikropiğinin kuyucuklarının tabanına bağlanmıştır. Kuyucuğa serum eklendiğinde analit, bu yakalayıcı antikora bağlanır ve yıkama işlemleri sırasında kuyucuklarda kalır. Biotin bağlı sinyal antikoru kuyucuğa katılıp inkübe edilir. İnkübasyon sonunda analit molekülleri hem yakalayıcı hem sinyal antikora bağlanmış olur ve oluşan bu komplekse sandviç kompleksi denir. Ortama streptavidine bağlı yaban turpu peroksidazı enzimi (HRP) eklenir. Streptavidin, sandviç kompleksindeki biyotin bağlı sinyal antikora bağlanır ve yıkama sonrasında bağlanmayan Streptavidin-HRP molekülleri uzaklaştırılır. HRP'nin süstratı olan 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) kuyucuğa eklenir. TMB, Şekil 10'da gösterildiği gibi oksidasyona uğrayarak TMB radikaline (TMB^+) ve mavi renkteki yük transfer kompleksine dönüşür. Ortama asit katılmasıyla TMB tekrar elektron alır ve sarı renkte TMB^{2+} 'ya dönüşür. TMB^{2+} 'nın 450 nm dalgaboyundaki ışıktaki absorpsansı ölçülür. Absorpsans son ürün miktarı ile, son ürün miktarı enzim aktivitesi ile, enzim aktivitesi enzim miktarı ile, enzim miktarı da sandviç kompleksi miktarı ile doğru orantılıdır. Sandviç kompleksi de analit konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu için absorpsans ile analit konsantrasyonu doğru orantılı olmaktadır. Standart solüsyonlar kullanılarak hazırlanan Absorpsans-konsantrasyon grafiğinin denklemi kullanılarak analit konsantrasyonu bilinmeyen bir örneğin absorpsansı ölçülerek konsantrasyonu hesaplanabilir.



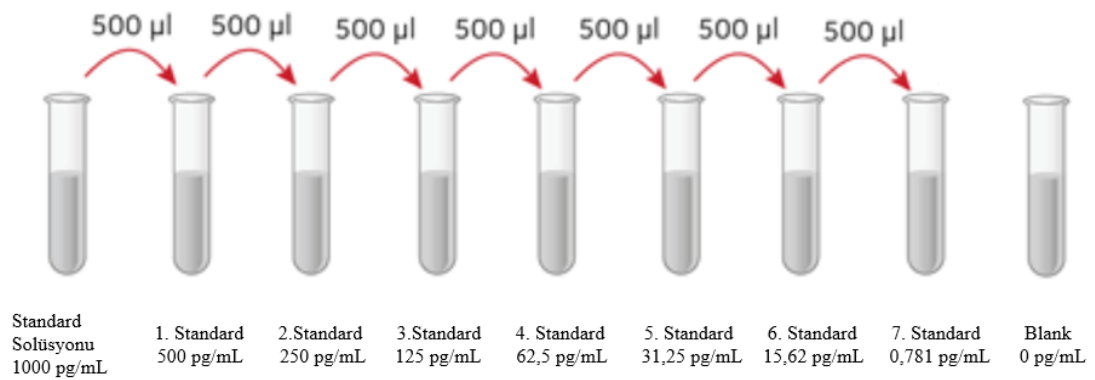
Şekil 9: ELISA ölçüm yöntemi



Şekil 10: TMB'nin oksidasyonu (202)

IL-18, S100A12 ve CXCL9 ölçümlerinin prosedürleri aynıdır. Ölçüm öncesi yıkama solüsyonu distile su ile 1:30 sulandırılarak hazır hale getirildi. Numunelerin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Katı haldeki standarda 1 mL standard dilüenti katılarak rekonstrükte edildi ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilip hafifçe

çalkalandı. Standart solüsyonu Şekil 11'deki örnekte olduğu gibi seri dilüsyon standart dilüenti kullanılarak yarı yarıya sulandırılarak 7 farklı konsantrasyonda standartlar elde edildi. Standart dilüenti aynı zamanda blank solüsyonu olarak kullanıldı. 7 standart solüsyonu, blank solüsyonu ve numunelerden 100'er μL , analite özgü antikorlarla kaplı mikropiğin kuyularına aktarıldı. Piğin üstü şeffaf yapışkan kağıt (seal) ile kapatıldı ve 37 C°'ta 1 saat inkübasyona bırakıldı. 1 saat sonunda seal kaldırıldı ve kuyuların içindeki sıvı boşaltıldı. Kuyulara 100 μL saptama reaktifi A (Detection Reagent A) eklendi ve tekrar 37 C°'ta 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her kuyucuk yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandı. Yıkama sonunda kuyuların içinde yıkama solüsyonu kalmadığına emin olundu. Ardından kuyulara 100 μL saptama reaktifi A (Detection Reagent A) eklendi ve 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 5 defa yıkama işlemi gerçekleştirildi. Yıkamanın sonunda her kuyuya 90 μL substrat solüsyonu eklenip 10-20 dakika arası mavi renk oluşumu tamamlanana kadar tekrar inkübe edildi. Renk oluştuğunda 50 μL durdurma solüsyonu (Stop Solution) eklendikten sonra sarı renk oluşumu gözlemlendi. Mikropiğde 450 nm dalga boyunda ışık kullanılarak absorpsiyon ölçüldü. Standart konsantrasyonları ve absorpsiyonları kullanılarak standart eğrisi oluşturuldu. Numune konsantrasyonları bu eğrinin denklemi kullanılarak hesaplandı.



Şekil 11: Standart solüsyonlarının seri dilüsyon ile hazırlanması

Neopterin ölçüm prosedürü diğer analitlerin ölçümlerine benzerdir. Bu prosedürde farklı olarak 5 standart solüsyonu hazırlanır ve kullanılır. Standartlar,

blank ve numuneler konulduktan sonra üzerlerine biyotinlenmiş antikor ve streptavidin-HRP katılıp 1 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonrası yıkama işlemini takiben substratlar (Chromogen A ve Chromogen B) katılır ve en az 10 dakika tekrar inkübe edilir. Renk oluştuğunda stop solüsyonu eklenir ve 450 nm dalga boyunda ışık kullanılarak absorbans ölçümü yapılır.

3.2.4 TAS ve TOS Ölçümü

TAS ve TOS ölçümleri spektrofotometrik yöntem ile Total Antioxidant Status Assay Kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye, Lot no: AK20113A) ve Total Oxidant Status Assay Kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye, Lot no: AK201250) kullanılarak yapılmıştır. Ölçümde Cobas 6000 (Roche, Basel, İsviçre) otoanalizörünün Cobas c 501 modülü kullanılmıştır. TAS testinin ölçüm içi CV'si %2,8, ölçümler arası CV'si %3,3'tür. TOS testinin ölçüm içi CV'si %3,2, ölçümler arası CV'si %3,9'dur.

TOS ölçümünde numunede bulunan oksidanlar, reaktiflerdeki ferröz iyon (Fe^{+2}) o-dianisidin kompleksini ferric iyon (Fe^{+3}) oksitler. Ferrik iyon, asidik ortamda ksilenol turuncusuyla renkli kompleks oluşturur. 560 nm dalgaboyundaki ışıktaki ölçülen absorbans, numunede bulunan oksidan moleküllerin ferröz iyonu oksitleme kapasitesi ile doğru orantılıdır. Test kalibrasyonu H_2O_2 ile yapılır. Numunedeki oksidan moleküllerin toplam oksitleyici etkisi H_2O_2 'nin oksitleyici etkisi ile karşılaştırılmış olur. Bu nedenle numunenin TOS değeri litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu mol H_2O_2$ Eşdeğeri / L) birimiyle ifade edilir (195).

TAS ölçümünde numunedeki antioksidan molekülleri reaktifteki koyu mavi-yeşil renkte olan 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat) katyon radikalini ($ABTS^{+}$), renksiz olan redükte $ABTS$ 'ye indirger. Test kalibratörü olarak bir vitamin E analogu olan Trolox (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) kullanılır. Numunedeki antioksidan moleküllerin toplam redükte edici etkisi Trolox'un antioksidan etkisi ile karşılaştırıldığı için TAS litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($mmol Trolox$ Eşdeğeri / L) birimiyle ifade edilir (194).

3.3 İstatistiksel Analiz

Gruplarda bulunması gereken en az örnek sayısı güç analizi sonucuna göre belirlenmiştir. İki yönlü hipotezin gücü %90, hata payı %5 olacak şekilde hesaplanmıştır. Güç analizinde G*Power versiyon 3.1.9.7 (Heinrich Heine Üniversitesi, Düsseldorf, Almanya) programı kullanılmıştır. Sonuçların istatistiksel analizi SPSS Statistics 20 (IBM, New York, ABD) analiz programı ile yapılmıştır. Grupların normal dağılıma uyumluluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız grupların normal dağılım gösteren nicel verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Bağımsız grupların normal dağılıma uymayan nicel verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grubun normal dağılıma uymayan nicel verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler 'ortalama± standart sapma' şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler 'medyan (25. yüzdelik – 75. yüzdelik)' şeklinde ifade edilmiştir. Anlamli çıkan parametrelerin tanı performansının değerlendirilmesi için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi kullanılmıştır. ROC eğrisinde altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır. AUC değeri 0,5-0,6 arasında başarısız, 0,6-0,7 arasında zayıf, 0,7-0,8 arasında orta, 0,8-0,9 arasında iyi ve 0,9-1 arasında mükemmel test olarak değerlendirilmiştir. Nitel verilerin karşılaştırmasında Ki-kare testi ve Fischer exact testi kullanılmıştır. Nicel verilerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Hastalık şiddetinin nicel veriler ile korelasyonunda Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı (r) 0-0,2 arasında çok zayıf, 0,2-0,4 arasında zayıf, 0,4-0,6 arasında orta derecede, 0,6-0,8 arasında güçlü, 0,8-1 arasında ise çok güçlü korelasyon olarak değerlendirilmiştir. Analizlerin sonucunda p değerinin 0,05'ten küçük olması durumlarında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (203-205).

4. BULGULAR

Güç analizi sonucunda gruplarda en az bulunması gereken örnek sayısı 28, çalışmanın etki büyüklüğü 1,312 olarak hesaplanmıştır (36). Çalışmaya 44 hasta ve 44 kontrol olmak üzere toplam 88 kişi katılmıştır. Grupların demografik özellikleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: Grupların demografik verileri ve karşılaştırması

Parametreler	Hasta (n=44)	Kontrol (n=44)	p değeri
Cinsiyet	Kadın 24 (%54,5)	22 (%50)	0,669*
	Erkek 20 (%45,5)	22 (%50)	
Yaş (yıl)	55 (40,5-69)	50 (35,5-68,5)	0,579**

* Ki-kare testi sonucunda hesaplanan p değeri

** Mann-Whitney U testi sonucunda hesaplanan p değeri

Grupların cinsiyet ve yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,669 ve p=0,579). Hasta grubunun hastalık şiddeti dağılımı, cinsiyet ve yaş ile ilişkisi Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastalık şiddetine göre vakaların demografik özellikleri

	Hafif	Orta	Şiddetli	Kritik	p
Vaka sayısı	34 (%77,3)	4 (%9,1)	4 (%9,1)	2 (%4,5)	
Cinsiyet	Kadın 16 (%80)	2 (%10)	2 (%10)	0 (%0)	0,804*
	Erkek 18 (%75)	2 (%8,3)	2 (%8,3)	2 (%8,3)	
Yaş (yıl)	55 (40-68)	52 (39-70)	61 (44-70)	75 ve 76	0,301**

* Fischer exact testi sonucunda hesaplanan p değeri

** Kruskal-Wallis testi sonucunda hesaplanan p değeri

Hastalık şiddetleri arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,804 ve p=0,301). Grupların hastaneye başvuruındaki klinik

belirtilerinin görülme sıklığı Tablo 7’deki gibidir. Laboratuvar bulgularının görülme sıklıklarının karşılaştırması Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Grupların klinik belirtilerinin görülme sıklığı

Klinik belirtiler	Hasta (n=44)	Kontrol (n=44)
Ateş	%34,1	%6,8
Öksürük	%77,3	%52,3
Nefes darlığı	%47,7	%38,6
Yorgunluk /güçsüzlük	%15,9	%11,4
Baş ağrısı	%6,8	%2,3
Kas ağrısı	%4,5	%2,3
Boğaz ağrısı	%0	%13,6
Burun akıntısı	%4,5	%9,1
İştahsızlık/bulantı/kusma	%2,3	%9,1
İshal	%2,3	%0

Tablo 8: Grupların laboratuvar bulguları ve görülme sıklığı

Laboratuvar bulgusu	Referans aralık	Hasta		Kontrol		P değeri
		Ortalama değeri	Görülme sıklığı (%)	Ortalama değeri	Görülme sıklığı (%)	
Prokalsitonin yüksekliği	0-0,05 (ng/mL)	6,285	70,8	0,641	68,2	0,845
ALT yüksekliği	7-35 (U/L)	30,95	20	32,23	20,9	0,916
AST yüksekliği	10-38 (U/L)	32,47	12,5	37,19	18,6	0,445
Kreatinin yüksekliği	0,8-1,2 (mg/dL)	1,177	9,1	1,116	19	0,183
LDH yüksekliği	135-214 (U/L)	365,8	68	263,3	50	0,178
CRP yüksekliği	0-5 (mg/L)	47,19	70,5	32,17	50	0,050
Lökosit düşüklüğü	4,5-12,7 ($10^3/\mu\text{L}$)	7,432	6,8	9,46	2,3	0,306
Lökosit yüksekliği			6,8		13,6	0,291
Lenfosit düşüklüğü	1,26-3,31 ($10^3/\mu\text{L}$)	1,546	34,1	2,154	22,7	0,237
Lenfosit yüksekliği			2,3		15,9	0,026
Nötrofil yüksekliği	2,1-8,9 ($10^3/\mu\text{L}$)	5,133	11,4	6,677	20,5	0,244
Platelet düşüklüğü	173-390 ($10^3/\mu\text{L}$)	276,1	13,6	234,9	15,9	0,764
Platelet yüksekliği			15,9		4,5	0,079

Araştırılan parametrelerin sonuçlarının normal dağılıma uyumluluğu incelenmiştir. Neopterin sonuçları her 2 grupta da normal dağılıma uyarken diğer parametreler normal dağılıma uymamaktadır. Parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Araştırılan parametrelerin karşılaştırması

Parametreler	Hasta (n=44)	Kontrol (n=44)	p değeri
PLR	182,8 (136,4-245,7)	117,6 (74,3-147,2)	<0,001
NLR	3,096 (2,071-4,205)	2,174 (1,478-5,259)	0,325
LCR	0,081 (0,026-0,358)	0,487 (0,049-1,482)	0,025
NMR	8,32 (6,21-12,15)	10,14 (6,84-13,3)	0,182
CXCL9 (pg/mL)	263,4 (202,5-336,1)	392,4 (307,1-606,8)	<0,001
IL-18 (pg/mL)	16,36 (10,07-26,36)	19,42 (12,07-31,50)	0,229
Neopterin (nmol/L)	15,93±6,53	17,06±8	0,469*
S100A12 (pg/mL)	22,64 (20,21-25,36)	25,92 (24,08-27,80)	<0,001
TAS (mmol Trolox Eq./L)	1,62 (1,495-1,76)	1,73 (1,56-1,94)	0,055
TOS (μmol H2O2 Eq./L)	1,845 (1,06-3,08)	2,605 (1,79-3,18)	0,083

* Neopterin normal dağılıma uyduğu için bağımsız örneklem T testi, kullanılmış, diğer parametrelerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

PLR, LCR, CXCL9 ve S100A12 sonuçları için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla <0.001, 0,025, <0.001 ve <0.001). PLR değeri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. LCR, CXCL9 ve S100A12 ise hasta grubunda daha düşük ölçülmüştür. Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Araştırılan parametreler ile laboratuvar verileri ve hasta grubunun hastalık şiddeti arasındaki korelasyon analizi sonucunda orta derece ve üstünde anlamlı korelasyon gözlenen veriler Tablo 10’da gösterilmektedir.

Tablo 10: Grupların bulguları ile araştırılan parametrelerin korelasyon analizi

		PLR	NLR	LCR	NMR	TAS	IL-18	S100A12	CXCL9
Hastalık Şiddeti	r	0,072	0,417*	-0,518*	0,340	0,049	0,278	0,234	0,121
	p	0,642	0,005	0,000	0,024	0,754	0,068	0,126	0,432
Prokalsitonin	r	0,053	0,356	-0,074	0,259	0,663**	0,632**	0,527*	0,355
	p	0,728	0,015	0,625	0,082	0,000	0,000	0,000	0,015
LDH	r	0,156	0,615**	-0,128	0,313	0,368	0,282	0,588*	0,002
	p	0,255	0,000	0,352	0,020	0,006	0,037	0,000	0,989
CRP	r	0,407**	0,594*	-0,228	0,271	0,450*	0,655**	0,529*	0,306
	p	0,000	0,000	0,033	0,011	0,000	0,000	0,000	0,004
Lenfosit	r	-0,624***	-0,512*	0,390	-0,216	-0,026	-0,145	0,019	0,353
	p	0,000	0,000	0,000	0,043	0,808	0,179	0,860	0,028
Nötrofil	r	0,027	0,542*	-0,087	0,484*	0,324	0,179	0,368	0,057
	p	0,804	0,000	0,422	0,000	0,002	0,094	0,000	0,599

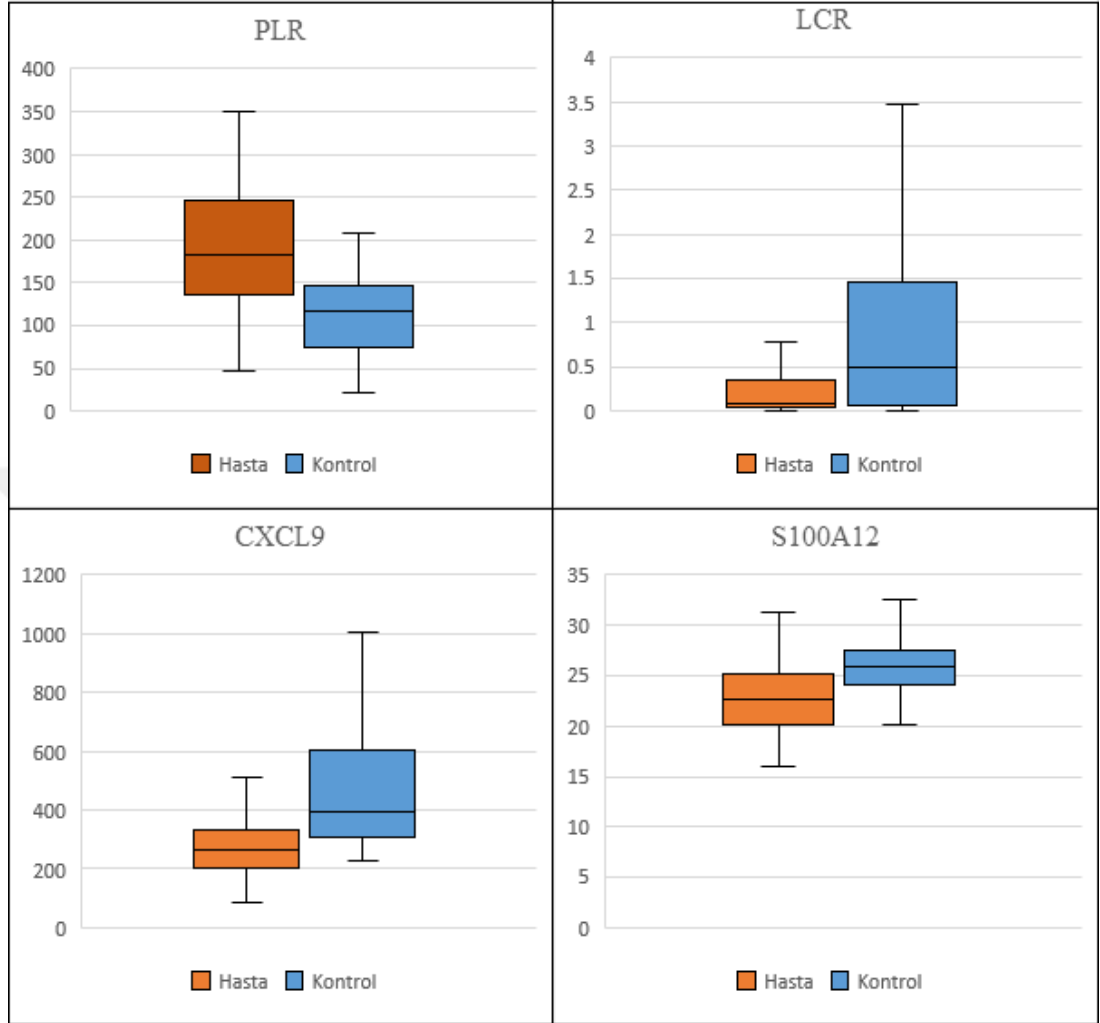
* Orta derecede korelasyon

** Güçlü korelasyon

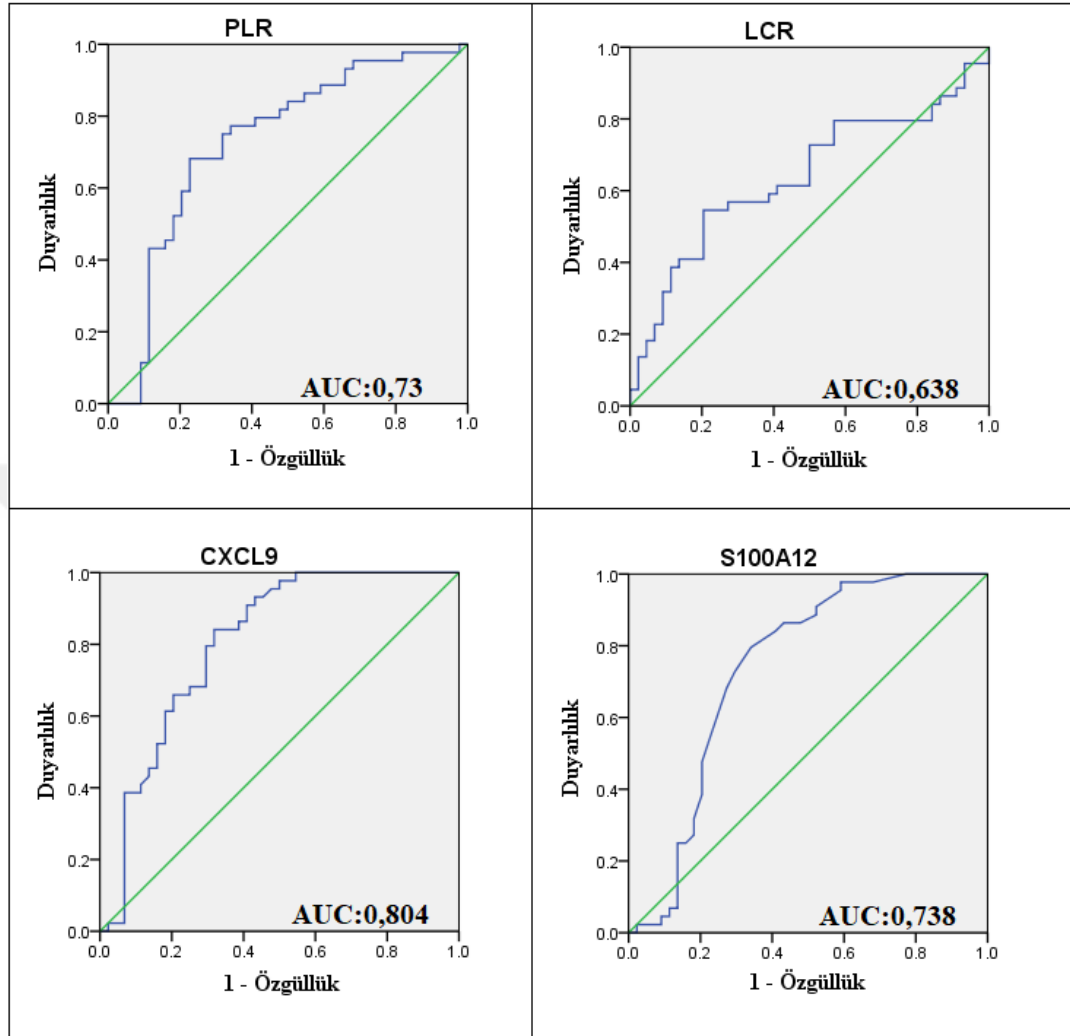
PLR; CRP ile pozitif yönde orta derece, lenfosit sayısı ile negatif yönde güçlü korelasyon göstermiştir. NLR; hastalık şiddeti, CRP ve nötrofil sayısı ile pozitif orta derece, lenfosit sayısı ile negatif orta derece, LDH ile pozitif güçlü korelasyon göstermiştir. LCR; hastalık şiddeti ile negatif orta derece korelasyon göstermiştir. NMR, nötrofil sayısı ile pozitif orta derece korelasyon göstermiştir. TAS; prokalsitonin ile pozitif güçlü, nötrofil sayısı ile pozitif orta derece korelasyon göstermiştir. IL-18, hem prokalsitonin hem CRP ile pozitif güçlü korelasyon göstermiştir. S100A12; prokalsitonin, LDH ve CRP ile pozitif orta derece korelasyon göstermiştir. Diğer karşılaştırmalarda orta derece veya üstünde anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma sonucunda anlamlı çıkan parametrelerin sütun grafiği ve ROC eğrileri sırasıyla Grafik 1 ve Grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 1: Gruplar arası anlamlı fark saptanan parametrelerin sütun grafiği



Grafik 2: Gruplar arası anlamlı fark saptanan parametrelerin ROC eğrileri



Testlerin en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip cut-off değerleri belirlenmiştir. Bu değerler ve elde edilen duyarlılık ve özgüllük seviyeleri Tablo 11’da gösterilmektedir.

Tablo 11: Gruplar arası anlamlı fark saptanan parametrelerin tanı performansı

Parametreler	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	AOC	%95 Güven Aralığı
PLR	$\geq 148,4$	68,2	77,3	0,73	0,62-0,839
LCR	$\leq 0,406$	54,5	79,5	0,638	0,52-0,757
CXCL9	$\leq 299,7$	79,5	70,5	0,804	0,71-0,899
S100A12	$\leq 23,90$	79,5	65,9	0,738	0,627-0,848

CXCL9'nin AUC değeri 0,8-0,9 aralığında olduğu için tanı koymadaki performansı iyi olarak değerlendirilmiştir. CXCL9 sonucu 299,7'den küçük olan hastalar COVID-19 olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı %79,5, özgüllüğü %70,5 olarak hesaplanmıştır.

S100A12 ve PLR'nin AUC değerleri 0,7-0,8 aralığında olduğu için tanı koymadaki performansı orta olarak değerlendirilmiştir. S100A12 sonucu 23,9'dan küçük olan hastalar COVID-19 olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı %79,5, özgüllüğü %65,9 olarak hesaplanmıştır. PLR sonucu 148,4'ten büyük olan hastalar COVID-19 olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı %68,2, özgüllüğü %77,3'tür. LCR'nin tanı performansı ise zayıf olarak değerlendirilmiştir.



5. TARTIŞMA

SARS-CoV-2'nin konak hücreye bağlanma mekanizmaları, virülans etkenleri ve konak cevabının oluşumu tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak dünya genelinde çeşitli araştırma merkezlerinde yürütülen akademik çalışmalar sayesinde hastalığın patofizyolojisi açığa çıkarılmaya devam etmektedir. Tanı yöntemi olarak uluslararası kabul edilen yöntem NAAT'tır. Bunun dışında NAAT pozitif olmayan kişilerin, diğer tanı yöntemlerinin desteklemesi durumunda, COVID-19 vakası kabul edilip izolasyon tedbirlerinin alınması ve tedavi edilmesi söz konusudur (22). Pandemi döneminde ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı gibi şikayetler nedeniyle hastanelere başvurular sıklaşmaktadır. Özellikle grip, nezle gibi salgınların arttığı mevsimlerde, hastaneye başvuran kişilerin şikayetlerinin nedeninin COVID-19'a bağlı olup olmadığını ayırt etmek oldukça güçleşmektedir.

Literatürde birçok çalışmada çeşitli biyobelirteçler araştırılmış, COVID-19 hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında kıyaslanarak tanı koyma ve prognoz tayin etmedeki yeterlilikleri test edilmiştir (40, 43, 47). Araştırılan biyobelirteçlerin hastanelerde tanı koymak amacıyla COVID-19'da görülen semptomlara sahip kişilerde ölçülmesi, biyobelirteçlerin tanı performanslarını etkileyebilir. Bu çalışmada bazı biyobelirteçlerin semptomatik kişiler ile COVID-19 vakalarını ayırmadaki yeterliliği test edilmiş, böylelikle klinik uygulamadaki faydası daha net ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen kişilerin cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak incelenmiş, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. DSÖ'ye göre dünya genelinde COVID-19 vakalarının demografik özellikleri incelendiğinde çalışmamızda ortaya konan sonuçlar ile paralel olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak DSÖ'ye rapor edilen vakaların bir kısmında cinsiyet bilgilerinin paylaşılmadığı da unutulmamalıdır. Hastalık şiddeti ve ölüm ile sonuçlanan vakaların cinsiyetler arası dağılımı araştırıldığında erkeklerin daha sık şiddetli hastalık geçirdiği ve mortalitelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (206, 207). Çalışmamızdaki ise COVID-19 vakalarının hastalık şiddeti ile cinsiyetleri karşılaştırılmış, anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Ancak çalışmamızda hastalık şiddeti kategorilerindeki örnek sayısının düşüklüğü göz önüne alınmalıdır.

Hasta yaşı, hastalık şiddeti için belirleyici bir faktördür. Hasta yaşı arttıkça şiddetli hastalık geçirme, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm riski artmaktadır. Ölüm ile sonuçlanan vakaların %90'dan fazlası 50 yaş ve üzerindedir (206). DSÖ'nin önerdiği risk değerlendirme kriterlerine göre yaşı 60 ve üzeri olması şiddetli hastalık geçirme risk faktörlerinden biridir. Genel olarak COVID-19 vakaları incelendiğinde vakaların medyan yaşı 51'dir. Erkeklerin medyan yaşı 52, kadınların median yaşı 50'dir (11, 208). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının yaşlarının meydanları sırasıyla 55 ve 50'dir. Gruplar arasındaki yaş dağılımı kıyaslandığında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. COVID-19 vakalarının hastalık şiddeti ile yaşları kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Anlamlı fark çıkmamasının nedeni vaka grubunda yeterli sayıda şiddetli vakaların olmaması nedeniyle yeterli istatistiksel güce ulaşamaması olabilir.

Birçok çalışmada en sık gözlenen semptom ateş olmasına rağmen çalışmamızın hasta grubunda öksürük ve nefes darlığı ateşten daha sık raporlanmıştır (7). Çalışmamızın hasta grubunda öksürük %77,3 ile en sık görülen semptom, nefes darlığı %47,7 ile ikinci en sık görülen semptom olmuştur. Kontrol grubunda da benzer bir şekilde en sık görülen semptomlar öksürük ve nefes darlığıdır (sırasıyla %52,3 ve %38,6). Klinik belirtilerin incelendiği bir çalışmada hastaneye ilk başvuruda vakaların %44'ünde ateş varken, daha sonraki takiplerde bu oran %89'a çıkmıştır (118). Çalışmamızda ilk başvuruda var olan klinik belirtiler kullanıldığı için ateş diğer semptomlara göre daha az sıklıkta görülmüş olabilir.

Tat ve koku alma kaybının görülme sıklığının çalışmalar arasında çok fazla değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (7). Çalışmamızda ise her iki grupta da tat veya koku alma kaybı raporlanmamıştır. Bunun nedeni hastaneye başvuran hastaların bu semptomlar açısından sorgulanmamış olması olabilir.

DSÖ'ye göre semptomatik vakaların yaklaşık %40'ı hafif, %40'ı orta şiddette, %15'i şiddetli, %5'i ise kritik hastalık geçirmektedir. Asemptomatik geçiren kişilerin oranı çalışmalar arasında çok değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık %17-37 arasında değişmektedir (11). Çalışmamızda yer alan 44 COVID-19 vakasının 34'ü (%77,3) hafif vaka, 4'ü (%9,1) orta şiddette vaka, 4'ü (%9,1) şiddetli vaka ve 2'si (%4,5) kritik vaka tanımına uymaktadır. Her 2 kritik vaka da ölüm ile sonuçlanmıştır.

COVID-19'un rutin laboratuvar bulguları incelendiğinde sıklıkla CRP, prokalsitonin, ferritin, LDH gibi enflamatuvar biyobelirteçlerde artış, tam kan sayımında lenfositopeni, lökositopeni ve trombositoz göze çarpmaktadır (12, 134). Bu laboratuvar bulguları klinik uygulamada hastalığın tanısı koymaktan ziyade hastalık şiddetini belirlemede ve tedaviyi düzenlemede yardımcı olmaktadır. Çalışmamızdaki hasta grubunda yaklaşık %70 sıklıkla prokalsitonin, CRP ve LDH yüksekliği saptanmıştır. Bu oranlar daha önce yayımlanan çalışmalarda laboratuvar bulgularına kıyasla daha yüksektir. Kontrol grubunda ise bu bulgular biraz daha nadir gözlenmiştir. Tam kan sayımı sonuçları kendi arasında incelendiğinde çalışmamızda %34,1 ile en sık bulgu lenfositopenidir. Diğer yayımlanan çalışmalarda ise en sık görülen bulgu trombosit yüksekliği olmuş ve lenfositopeni, çalışmamızdan daha sık görülmüştür (134). Çalışmamızda platelet düşüklüğü ve yüksekliği birbirine yakın sıklıkta görülmüştür (sırasıyla %13,6 ve %15,9).

Çalışmamızda araştırdığımız parametrelerden biri olan PLR, daha önce hastanede tedavi alan COVID-19 vakalarında incelenmiş, vakaların yatış süreleri arttıkça PLR değerlerinde artış gözlenmiştir (187). Bunun dışında bir diğer solunum yolu hastalığı olan KOAH ile tüberküloz komplikasyonunun ayırıcı tanısında PLR testinin yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (189). Çalışmamızda COVID-19 tanılı hastaların PLR değerleri ile hastalığın dışlandığı semptomatik kişilerin değerlerinden yüksek saptanmıştır. COVID-19'un laboratuvar bulgularının incelendiği birçok çalışmada lenfosit düşüklüğü ve platelet yüksekliğinin sıkça gözlenmesi, PLR değerlerinin yüksek çıkmasını açıklayabilir (12, 134). Çalışmamızdaki vaka grubunda bu bulguların daha nadir gözlenmesine rağmen, PLR parametresinde gruplar arasında anlamlı yükseklik bulunmuştur. Bu durum COVID-19'un platelet ve lenfosit sayılarına referans aralıkları içinde kalacak düzeyde dahi olsa etki edebileceğini gösterebilir. PLR ile CRP pozitif orta kuvvette korelasyon, lenfosit sayısı ile negatif güçlü korelasyon göstermiştir. Daha önce yayımlanan bir çalışmada platelet ve lenfosit düşüklüğü şiddetli vakalarda ve ölümle sonuçlanan vakalarda daha sık görülmüştür (13). Ancak çalışmamızda PLR hastalık şiddeti ile korelasyon göstermemiştir. Çalışmamızda PLR'nin COVID-19 vakalarını semptomatik kişilerden ayırmadaki performansı orta seviye olarak

değerlendirilmiştir. PLR'nin sınır değeri 148,4 olarak alındığında testin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %68,2 ve %77,3 olarak hesaplanmıştır. Rutin tam kan sayımı analizi sonuçları kullanılarak kolaylıkla hesaplanabilen bir parametre olmasından dolayı semptomatik bir kişinin COVID-19 tanısının konmasına katkı sağlayabilir.

Araştırmamızda kullanılan diğer parametrelerden LCR, COVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. COVID-19'da gözlenen lenfositopeni ve CRP yüksekliği, LCR değerinin düşüklüğünü açıklayabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda hastalık şiddeti ve mortalite ile LCR düşüklüğünün ilişkisi gösterilmiştir (27, 190). Çalışmamızda da bu sonuçlara paralel olarak hastalık şiddeti ile LCR arasında negatif orta derecede korelasyon saptanmıştır. Ancak testin tanı performansı zayıftır. Özgüllüğü %79,5 iken duyarlılığı %54,5 olarak hesaplanmıştır.

NLR ve NMR parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. NLR ve NMR'nin incelendiği diğer çalışmalarda bu parametrelerin COVID-19 hastalarının hastalık şiddeti ve mortalitesi ile ilişkisi bulunmuştur (26-28). Çalışmamızda NLR hastalık şiddetiyle orta derece korelasyona sahipken NMR'nin korelasyonu zayıftır. Ayrıca NLR, diğer çalışmalarda hastalık şiddeti ile ilişkisi gözlenen parametrelerden CRP ile orta derecede, LDH ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir (13). Bu korelasyonlardan ve daha önce yapılan çalışmalardan yola çıkarak NLR'nin hastanın prognozunu tahmin edilmesinde kullanımı faydalı olabilir.

Bağışıklık sisteminin uyarılması sonucu oksidatif stresin arttığı ve buna cevap olarak antioksidatif mekanizmaların indüklendiği bilinmektedir. Bazı virüslerin bu antioksidan mekanizmalarının aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir (193). Çalışmamızda COVID-19 vakalarının TAS ve TOS değerleri ile semptomatik kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. COVID-19 hastaları ile sağlıklı kişilerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise vakalarda TOS değeri daha yüksek saptanmış, TAS değerinde ise şiddetli vakalarda anlamlı yükseklik gözlenmiştir (31). Çalışmamızda TAS seviyeleri, şiddetli hastalıkla ilişkili biyobelirteçlerden CRP ile orta derecede, prokalsitonin ile güçlü korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak bağışıklık sistemi aktivasyonu ile artan oksidan ve antioksidan moleküller, COVID-19 vakalarında semptomatik kişilerdeki kadar

yükselmiş olabilir. Bu nedenle COVID-19 vakalarının semptomatik kişilerden ayrımında TAS ve TOS ölçümleri fayda sağlamayabilir.

IL-18 hücresel bağışıklık yanıtına neden olan pro-enflamatuvar bir sitokindir. IL-18BP ile inhibe edilebilen bu sitokinin, makrofaj aktivasyon sendromu ve sepsis gibi aşırı enflamatuvar yanıt ile seyreden durumlarda artışı gözlenmiştir (34). Bazı COVID-19 vakalarında da bu durumlara benzer tablolar söz konusudur. Daha önce yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında IL-18 seviyeleri incelenmiş ve sağlıklı gönüllülere kıyasla yüksek bulunmuştur. Ayrıca yoğun bakım ihtiyacı olan ve ölüm ile sonuçlanan vakalarda daha da yüksek ölçülmüştür (35, 36). Çalışmamızda COVID-19 vakalarının hastaneye ilk başvurusundaki IL-18 seviyeleri, hastalığın dışlandığı semptomatik kişiler ile kıyaslanmış ve benzer seviyelere sahip olduğu gözlenmiştir. Bu durum bize hastalığın erken döneminde bu sitokinin bağışıklık sistemi cevabındaki etkisinin sınırlı olduğunu gösterebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise aşırı immün yanıt cevabının olduğu, yoğun bakım yatışı ve ölüm ile sonuçlanan vakalarda IL-18 seviyelerinde artış söz konusu olabilir. Çalışmamızda ayrıca IL-18 ile CRP ve prokalsitonin seviyeleri arasında güçlü pozitif korelasyon gözlenmiştir. Benzer bulgular IL-18'i inceleyen diğer çalışmalarda da saptanmıştır (35).

Bir GTP yıkım ürünü olan neopterin, IFN- γ ile uyarılmış monosit ve makrofajlardan salgılanmaktadır. Hücresel bağışıklık sisteminin aktivasyonunu gösteren ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde yardımcı bir biyobelirteçtir. Neopterin araştırılan çalışmalar bu molekülün enfeksiyon, malignite, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklarda kanda yükseldiğini ortaya çıkarmıştır. Çeşitli viral hastalıkların aktivitesi ile korele bulunmuş ve immünoglobulin üretimi ile azalışı gözlenmiştir (37-39). Çalışmamızda serum Neopterin seviyesinin COVID-19 vakalarının erken dönemi ile COVID-19'un dışlandığı semptomatik kişiler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Neopterin seviyelerini sağlıklı kişiler ile kıyaslayan bir çalışmada ise COVID-19 vakalarında daha yüksek ölçülmüştür (40). Bu durum COVID-19'un erken döneminin, benzer semptomlara neden olan diğer hastalıklara yakın seviyede hücresel bağışık aktivasyonuna ve oksidatif strese neden olduğu söylenebilir. Ayrıca çalışmamızda diğer laboratuvar testleri ile neopterin arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

CXCL9 ya da MIG, α -kemokinler ailesinin ELR-negatif bir üyesidir. Başta bağışıklık hücreleri olmak üzere birçok dokudan salgılanabilmektedir. Tip 1 yardımcı T hücrelerini uyaran bu sitokin hücresel bağışıklık cevabında görevlidir. Lenfosit aktivasyonunu ve infiltrasyonunu artırır. Şiddetli SARS ve MERS vakalarında arttığı gösterilmiştir (44, 45). COVID-19'da şiddetli vakalarda yüksek CXCL9 seviyeleri gözlenirken şiddetli olmayan vakalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (47). Bu çalışmada ise COVID-19 vakaları semptomatik kişilere kıyasla daha düşük CXCL9 seviyelerine sahiptir. Lenfosit aktivasyonunda görevli olan bir kemokin olan CXCL9'un COVID-19 vakalarında daha düşük çıkması, bu hastalıkta gözlenen lenfositopeninin nedenlerinden biri olabilir. Diğer yandan hastalığın erken döneminde SARS-CoV-2'nin bağışıklık sistemini serum CXCL9 seviyesini azaltabilecek mekanizmalar üzerinden baskılayarak lenfositopeniye neden olabileceği de göz önüne alınabilir. CXCL9'un tanı performansı bu çalışmada araştırılan diğer parametrelerden daha yüksek bulunmuştur. Diğer benzer semptomlara sahip hastalardan ayırımında duyarlılığı %79,5 özgüllüğü %70,5 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgulara dayanarak CXCL9 için, COVID-19 vakalarının diğer semptomatik kişilerden ayırımında yardımcı bir test olabileceği söylenebilir.

Kalgranülin-C ve EN-RAGE olarak da adlandırılan S100A12 proteini; nötrofil, monosit ve makrofajlardan salgılanır. Sitokinleri ve adezyon moleküllerini uyaran bu sitokin aynı zamanda kemoatraktan ve pro-oksidandır. Yapılan çalışmalarda daha çok lokal enflamatuvar durumlarda enflamasyon bölgesindeki numunelerde araştırılmıştır (41, 42). COVID-19'daki S100A12 seviyelerini araştıran çalışmalarda şiddetli vakalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmış, ancak şiddetli olmayan vakalarda anlamlı fark bulunamamıştır (43). Çalışmamızda ise serum S100A12 seviyeleri COVID-19 hastalarında semptomatik kontrol grubundan daha düşük ölçülmüştür. COVID-19'un erken dönemindeki bağışıklık yanıtında nötrofil, monosit ve makrofajların yerinin daha sınırlı olması nedeniyle S100A12 üretimi, benzer klinik belirtilere sahip diğer hastalıklara kıyasla daha düşük saptanmış olabilir. S100A12, COVID-19 vakalarını diğer semptomatik kişilerden ayırımında %79,5 duyarlılığa ve %65,9 özgüllüğe sahiptir. Ayırıcı tanıdaki performansı orta seviyededir. Ayrıca hastalık şiddeti ve mortaliteyle ilişkili olan

laboratuvar testlerinden prokalsitonin, CRP ve LDH seviyeleri ile S100A12 seviyeleri arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak S100A12, COVID-19 vakalarının saptanmasına ve prognoz tahmin edilmesine yardımcı olabilir.

Şiddetli vakalarda görülen klinik kötüleşmenin hastalığın ikinci haftasından itibaren gözlenmesi nedeniyle, çalışmamızda araştırılan biyobelirteçleri daha önceden inceleyen diğer çalışmalar, şiddetli COVID-19 vakaları ile sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar saptayabilmiştir (35, 40, 43, 47). Çalışmamızda ise COVID-19'un başlangıç dönemi, benzer klinik belirtilere sahip diğer hastalıklarla kıyaslanmıştır. Araştırılan biyobelirteçlerin bir kısmında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış, bir kısmında ise vaka grubu daha düşük ölçülmüştür. Çalışmamızın bu bulguları göz önüne alınırsa COVID-19'un erken döneminde daha düşük hücresel bağışıklık yanıtı ve oksidatif stres oluşturduğu söylenebilir. COVID-19 vakalarının laboratuvar bulgularında görülen lenfosit düşüklüğü, platelet yüksekliği ve CRP yüksekliği bu çalışmada araştırılan parametrelerden PLR'de anlamlı yüksekliğe, LCR'de de anlamlı düşüklüğe sebep olmuştur. COVID-19 vakaları ile diğer semptomatik kişilerin hastaneye ilk başvurularında ayrımında CXCL9 testi iyi, PLR ve S100A12 orta seviyede performans göstermiştir. Bu testlerin duyarlılıkları %68-79 arasında, özgüllükleri ise %66-77 arasında değişmektedir. LCR testi ise düşük seviyede performans göstermiştir. Ancak LCR seviyeleri hastalık şiddetiyle korelasyona sahipken diğer testlerde bu korelasyon gözlenmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19'un tanısında fayda sağlamak ve erken dönem patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlamak amacıyla yapılan bu çalışmada, COVID-19 olası ve kesin vakaları ile tanısı dışlanmış semptomatik kontrol grubunda bazı oksidatif ve enflamatuvar parametreler araştırılmış olup, sonuç olarak:

1. Tam kan sayımında elde edilen platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan PLR parametresi COVID-19 hastalarında daha yüksek çıkmıştır. PLR değeri 148,4 ve üzeri olan hastalar COVID-19 vakası olarak kabul edilirse bu testin duyarlılığı %68,2, özgüllüğü %77,3'tür. PLR ile CRP ve lenfosit sayısı arasında korelasyon saptanmıştır.
2. Lenfosit sayısının CRP konsantrasyonuna bölünmesi ile hesaplanan LCR parametresi, COVID-19 vakalarında kontrol grubuna göre düşük ölçülmüştür. 0,406 ve altındaki LCR değerlerine sahip olan hastalar COVID-19 vakası olarak kabul edildiğinde bu testin duyarlılığı %54,5, özgüllüğü %79,5'tir. LCR ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmıştır.
3. CXCL9 konsantrasyonu, COVID-19 vakalarında kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştür. CXCL9 değeri 299,7 ve altında olan hastalar COVID-19 vakası olarak kabul edilirse testin duyarlılığı %79,5, özgüllüğü %70,5'tir.
4. S100A12 konsantrasyonu, COVID-19 vakalarında daha düşük ölçülmüştür. S100A12 konsantrasyonu 23,9 ve altında olan hastalar COVID-19 vakası olarak kabul edilirse testin duyarlılığı %79,5, özgüllüğü %65,9 şeklinde hesaplanmıştır. S100A12 seviyeleri ile prokalsitonin, CRP ve LDH arasında korelasyon gözlenmiştir.
5. Diğer araştırılan parametrelerden NLR, NMR, TAS, TOS, Neopterin ve IL-18 değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
6. NLR seviyeleri ile hastalık şiddeti, LDH, CRP ve lenfosit sayısı ve nötrofil sayısı arasında korelasyon saptanmıştır.
7. IL-18 ile prokalsitonin ve CRP arasında korelasyon gözlenmiştir.

Çalışmamız sonucunda elde edilen bilgiler ışığında:

1. Araştırılan parametrelerin daha fazla vaka sayısı ile çalışılarak istatistiksel gücün arttırılması,
2. Vaka grubu ve semptomatik grup ile birlikte sağlıklı kontrol grubunun da aynı çalışma içinde değerlendirilmesi,
3. Tüm hastaların vakalarının NAAT pozitif vakalardan seçilmesi ve kontrol grubunun NAAT negatif kişilerden seçilmesi,
4. Farklı şiddetlerdeki COVID-19 vakalarının sayısının arttırılarak karşılaştırılması,
5. Farklı evrelerdeki COVID-19 vakalarının birbirleri ile kıyaslanması için ilk başvurudaki numune ile birlikte hastalığın seyri boyunca belirli aralıklarda numune toplanması ve biyobelirteçlerin ölçülmesi önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87(4): 281-286.
2. Lu R, Zhao X, Li J ve ark. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020; 395(10224): 565-574.
3. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433.
4. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J ve ark. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *Bmj.* 2020: m3862.
5. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J.* 2020.
6. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S ve ark. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(3): 155-170.
7. Xie Y, Wang Z, Liao H ve ark. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(1): 640.
8. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M ve ark. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One.* 2020; 15(6): e0234765.
9. Bandhala Rajan M, Kumar MP, Bhardwaj A. The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review. *Int J Dermatol.* 2020.
10. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N ve ark. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0241661.
11. WHO. Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
12. Zhang ZL, Hou YL, Li DT ve ark. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020; 80(6): 441-447.
13. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR ve ark. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020; 8: 37.
14. Cheng L, Li H, Li L ve ark. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(10): e23618.
15. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M ve ark. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal.* 2021.
16. Shah S, Shah K, Patel SB ve ark. Elevated d-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019. *Cardiology in Review.* 2020; 28(6): 295-302.
17. Tang N, Li D, Wang X ve ark. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-847.

18. Lv M, Wang M, Yang N ve ark. Chest computed tomography for the diagnosis of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020; 8(10): 622.
19. Ojha V, Mani A, Pandey NN ve ark. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol.* 2020; 30(11): 6129-6138.
20. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology.* 2020; 296(3): E145-E155.
21. WHO COVID-19: case definitions: updated in public health surveillance for COVID-19, published 16 December 2020. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2 15.01.2021
22. COVID-19 Clinical management: living guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> 22.02.2021
23. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> 16.02.2021
24. Ella R, Reddy S, Jogdand H ve ark. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2021.
25. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N ve ark. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2603-2615.
26. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(10): 1733-1734.
27. Ullah W, Basyal B, Tariq S ve ark. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020; 12(7): 415-422.
28. Rizo-Tellez SA, Mendez-Garcia LA, Flores-Rebollo C ve ark. The Neutrophil-to-Monocyte Ratio and Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio at Admission Predict In-Hospital Mortality in Mexican Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection (Covid-19). *Microorganisms.* 2020; 8(10).
29. Laforge M, Elbim C, Frere C ve ark. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(9): 515-516.
30. Zhang Z, Rong L, Li YP. Flaviviridae Viruses and Oxidative Stress: Implications for Viral Pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 1409582.
31. Karkhaneh B, Talebi Ghane E, Mehri F. Evaluation of oxidative stress level: total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19. *New Microbes New Infect.* 2021; 42: 100897.
32. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS ve ark. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(7): 1059-1063.

33. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *J Leukoc Biol.* 2003; 73(2): 213-224.
34. Dinarello CA, Novick D, Kim S ve ark. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol.* 2013; 4: 289.
35. Satis H, Ozger HS, Aysert Yildiz P ve ark. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021; 137: 155302.
36. Kerget B, Kerget F, Aksakal A ve ark. Evaluation of alpha defensin, IL-1 receptor antagonist, and IL-18 levels in COVID-19 patients with macrophage activation syndrome and acute respiratory distress syndrome. *J Med Virol.* 2021; 93(4): 2090-2098.
37. Murr C, Widner B, Wirleitner B ve ark. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab.* 2002; 3(2): 175-187.
38. Hamerlinck FF. Neopterin: a review. *Exp Dermatol.* 1999; 8(3): 167-176.
39. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther.* 2001; 26(5): 319-329.
40. Ozger HS, Dizbay M, Corbacioglu SK ve ark. The prognostic role of neopterin in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021; 93(3): 1520-1525.
41. Pietzsch J, Hoppmann S. Human S100A12: a novel key player in inflammation? *Amino Acids.* 2009; 36(3): 381-389.
42. Holzinger D, Foell D, Kessel C. The role of S100 proteins in the pathogenesis and monitoring of autoinflammatory diseases. *Mol Cell Pediatr.* 2018; 5(1): 7.
43. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP ve ark. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science.* 2020; 369(6508): 1210-1220.
44. Tokunaga R, Zhang W, Naseem M ve ark. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - A target for novel cancer therapy. *Cancer Treat Rev.* 2018; 63: 40-47.
45. Li X, Geng M, Peng Y ve ark. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020; 10(2): 102-108.
46. Caldarale F, Giacomelli M, Garrafa E ve ark. Plasmacytoid Dendritic Cells Depletion and Elevation of IFN-gamma Dependent Chemokines CXCL9 and CXCL10 in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Front Immunol.* 2021; 12: 654587.
47. Yang Y, Shen C, Li J ve ark. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 119-127 e114.
48. Wang Y, Wang Y, Chen Y ve ark. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 568-576.
49. Huang C, Wang Y, Li X ve ark. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506.
50. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18(3): 123.
51. Listings of WHO's response to COVID-19. <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline> 15.01.2021

52. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> 15.01.2021
53. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ ve ark. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chin Med J (Engl). 2020; 133(9): 1015-1024.
54. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Biosci Trends. 2020; 14(1): 69-71.
55. Novel Coronavirus – Thailand (ex-China). <https://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand-ex-china/en/> 15.01.2020
56. Novel Coronavirus – Japan (ex-China). <https://www.who.int/csr/don/17-january-2020-novel-coronavirus-japan-ex-china/en/> 15.01.2021
57. 2019-nCoV outbreak: first cases confirmed in Europe. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/pages/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-first-cases-confirmed-in-europe> 15.01.2021
58. First Travel-related Case of 2019 Novel Coronavirus Detected in United States. <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html> 15.01.2021
59. Turkey: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr> 15.01.2021
60. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) 15.01.2021
61. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> 19.01.2021
62. Estimating mortality from COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19> 20.01.2021
63. Kritsotakis EI. On the importance of population-based serological surveys of SARS-CoV-2 without overlooking their inherent uncertainties. Public Health in Practice. 2020; 1: 100013.
64. Perez-Saez J, Lauer SA, Kaiser L ve ark. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. The Lancet Infectious Diseases. 2020.
65. Peccoud J, Nishiura H, Klinkenberg D ve ark. Early Epidemiological Assessment of the Virulence of Emerging Infectious Diseases: A Case Study of an Influenza Pandemic. PLoS ONE. 2009; 4(8): e6852.
66. Türkiye COVID-19 Hasta Tablosu. <https://covid19.saglik.gov.tr/> 19.01.2021
67. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html> 01.02.2021
68. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Public Health. 2020; 65(5): 533-546.
69. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S ve ark. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. Postgrad Med. 2020; 132(8): 749-755.

70. Dhama K, Khan S, Tiwari R ve ark. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020; 33(4).
71. Zhu N, Zhang D, Wang W ve ark. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8): 727-733.
72. Wei X, Li X, Cui J. Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. Natl Sci Rev. 2020; 7(2): 239-242.
73. Su S, Wong G, Shi W ve ark. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol. 2016; 24(6): 490-502.
74. Simon-Loriere E, Holmes EC. Why do RNA viruses recombine? Nat Rev Microbiol. 2011; 9(8): 617-626.
75. Ng OW, Tan YJ. Understanding bat SARS-like coronaviruses for the preparation of future coronavirus outbreaks - Implications for coronavirus vaccine development. Hum Vaccin Immunother. 2017; 13(1): 186-189.
76. Wu A, Peng Y, Huang B ve ark. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020; 27(3): 325-328.
77. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A ve ark. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. J Clin Med. 2020; 9(4).
78. Taxonomy. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> 18.01.2021
79. Sheikh A, Al-Taher A, Al-Nazawi M ve ark. Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. J Virol Methods. 2020; 277: 113806.
80. Chang CK, Sue SC, Yu TH ve ark. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. J Biomed Sci. 2006; 13(1): 59-72.
81. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. Annu Rev Virol. 2016; 3(1): 237-261.
82. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH ve ark. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. J Struct Biol. 2011; 174(1): 11-22.
83. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. Infez Med. 2020; 28(1): 3-5.
84. WHO-convened Global Study of the Origins of SARS-CoV-2. <https://www.who.int/publications/m/item/who-convened-global-study-of-the-origins-of-sars-cov-2> 16.02.2021
85. El Masry I, von Dobschuetz, S., Plee, L., Larfaoui, F., Yang, Z., Song, J., Pfeiffer, D., Calvin, S., Roberts, H., Lorusso, A., Barton-Behravesh, C., Zheng, Z., Kalpravidh, W. and Sumption, K. Exposure of humans or animals to SARS-CoV-2 from wild, livestock, companion and aquatic animals. FAO. 2020: 181.
86. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH ve ark. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020; 382(16): 1564-1567.
87. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P ve ark. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. Emerg Infect Dis. 2020; 26(9).
88. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT ve ark. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Ann Intern Med. 2021; 174(1): 69-79.

89. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Aetiology. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/aetiology> 18.02.2021
90. Cao S, Gan Y, Wang C ve ark. Post-lockdown SARS-CoV-2 nucleic acid screening in nearly ten million residents of Wuhan, China. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 5917.
91. Cevik M, Tate M, Lloyd O ve ark. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe.* 2021; 2(1): e13-e22.
92. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D ve ark. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2021.
93. Flacco ME, Billah MA, Miah MM ve ark. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *Plos One.* 2020; 15(11): e0242128.
94. Inglesby TV. Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 323(21): 2186-2187.
95. Zou X, Chen K, Zou J ve ark. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; 14(2): 185-192.
96. Wrapp D, Wang N, Corbett KS ve ark. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483): 1260-1263.
97. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020; 323(23): 2427-2429.
98. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS ve ark. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 870-874.
99. Wu Z, Hu R, Zhang C ve ark. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24(1): 290.
100. Trougakos IP, Stamatelopoulou K, Terpos E ve ark. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci.* 2021; 28(1): 9.
101. Chua RL, Lukassen S, Trump S ve ark. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol.* 2020; 38(8): 970-979.
102. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell.* 2020; 78(4): 779-784.e775.
103. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S ve ark. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271-280 e278.
104. Bunyavanich S, Grant C, Vicencio A. Racial/Ethnic Variation in Nasal Gene Expression of Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2). *JAMA.* 2020.
105. Khade SM, Yabaji SM, Srivastava J. An update on COVID-19: SARS-CoV-2 life cycle, immunopathology, and BCG vaccination. *Prep Biochem Biotechnol.* 2020; 1-9.

106. Tay MZ, Poh CM, Renia L ve ark. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6): 363-374.
107. Vabret N, Britton GJ, Gruber C ve ark. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020; 52(6): 910-941.
108. Zhou F, Yu T, Du R ve ark. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-1062.
109. Liao M, Liu Y, Yuan J ve ark. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(6): 842-844.
110. Wei H, Xu X, Tian Z ve ark. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review.* 2020; 7(6): 998-1002.
111. Xu Z, Shi L, Wang Y ve ark. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8(4): 420-422.
112. Coccheri S. COVID-19: The crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Intern Emerg Med.* 2020; 15(8): 1369-1373.
113. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8(6): e46-e47.
114. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* 2021.
115. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG ve ark. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020; 369: m1470.
116. Fu L, Wang B, Yuan T ve ark. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 80(6): 656-665.
117. Lu X, Zhang L, Du H ve ark. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1663-1665.
118. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y ve ark. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720.
119. Tariq R, Saha S, Furqan F ve ark. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(8): 1632-1648.
120. Zhu J, Zhong Z, Ji P ve ark. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family Medicine and Community Health.* 2020; 8(2): e000406.
121. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M ve ark. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(7): 1029-1046.
122. Xie J, Tong Z, Guan X ve ark. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Medicine.* 2020; 46(5): 837-840.
123. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB ve ark. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(8): 1621-1631.
124. Wee LE, Chan YFZ, Teo NWY ve ark. The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8): 2389-2390.

125. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C ve ark. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(9): 1014-1015.
126. Anosmia as a potential marker of COVID-19 infection – an update. <https://www.entuk.org/anosmia-potential-marker-covid-19-infection-%E2%80%93-update> 22.01.2020
127. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S ve ark. Viral arthritis and COVID-19. *The Lancet Rheumatology*. 2020; 2(11): e655-e657.
128. Joob B, Wiwanitkit V. Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: observation. *Rheumatol Int*. 2020; 40(5): 823.
129. Ma N, Li P, Wang X ve ark. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138(10): 1079-1086.
130. Bataille V, Visconti A, Rossi N ve ark. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv*. 2020.
131. Chen A, Agarwal A, Ravindran N ve ark. Are Gastrointestinal Symptoms Specific for Coronavirus 2019 Infection? A Prospective Case-Control Study From the United States. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 1161-1163 e1162.
132. Aziz M, Haghbin H, Lee-Smith W ve ark. Gastrointestinal predictors of severe COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020; 33(6): 615-630.
133. Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK ve ark. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2021; 295: 113599.
134. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B ve ark. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020; 147: 104390.
135. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E ve ark. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 34: 101623.
136. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg*. 2020: 1-5.
137. Mehta P, McAuley DF, Brown M ve ark. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 395(10229): 1033-1034.
138. Yun H, Sun Z, Wu J ve ark. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. *Clin Chim Acta*. 2020; 507: 94-97.
139. Han H, Xie L, Liu R ve ark. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 819-823.
140. Huang W, Berube J, McNamara M ve ark. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A*. 2020; 97(8): 772-776.

141. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E ve ark. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. JAMA Netw Open. 2020; 3(9): e2022058.
142. Use of chest imaging in COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/use-of-chest-imaging-in-covid-19> 04.02.2021
143. Sun Z, Zhang N, Li Y ve ark. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2020; 10(5): 1058-1079.
144. Sun P, Qie S, Liu Z ve ark. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. J Med Virol. 2020; 92(6): 612-617.
145. Chen C, Zhu C, Yan D ve ark. The epidemiological and radiographical characteristics of asymptomatic infections with the novel coronavirus (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2021.
146. Mohamed MFH, Al-Shokri S, Yousaf Z ve ark. Frequency of Abnormalities Detected by Point-of-Care Lung Ultrasound in Symptomatic COVID-19 Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Trop Med Hyg. 2020; 103(2): 815-821.
147. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2> 08.02.2021
148. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 Interim Case Definition. <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/coronavirus-disease-2019-covid-19/case-definition/2020/> 09.02.2021
149. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection> 09.02.2021
150. Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts: interim guidance, 12 August 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333782> 12.02.2021
151. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253> 11.02.2021
152. Potential for False Positive Results with Antigen Tests for Rapid Detection of SARS-CoV-2 - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/potential-false-positive-results-antigen-tests-rapid-detection-sars-cov-2-letter-clinical-laboratory> 12.02.2021
153. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief, 8 April 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331713> 12.01.2021
154. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y ve ark. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 6: CD013652.
155. Watson J, Richter A, Deeks J. Testing for SARS-CoV-2 antibodies. Bmj. 2020: m3325.

156. Aggarwal N, Garg M, Dwarakanathan V ve ark. Diagnostic accuracy of non-contact infrared thermometers and thermal scanners: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med.* 2020; 27(8).
157. Hani C, Trieu NH, Saab I ve ark. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020; 101(5): 263-268.
158. Solomon DA, Sherman AC, Kanjilal S. Influenza in the COVID-19 Era. *Jama.* 2020; 324(13): 1342.
159. Can Sarinoglu R, Sili U, Eryuksel E ve ark. Tuberculosis and COVID-19: An overlapping situation during pandemic. *J Infect Dev Ctries.* 2020; 14(7): 721-725.
160. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19
[https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) 22.01.2021
161. Moghadam VD, Shafiee H, Ghorbani M ve ark. Prone positioning in management of COVID-19 hospitalized patients. *Braz J Anesthesiol.* 2020; 70(2): 188-190.
162. Guerin C, Reignier J, Richard JC ve ark. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23): 2159-2168.
163. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD ve ark. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307(23): 2526-2533.
164. COVID-19 rapid guideline: reducing the risk of venous thromboembolism in over 16s with COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng186> 25.02.2021
165. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> 22.02.2021
166. Liu H, Chen S, Liu M ve ark. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis.* 2020; 11(3): 668-678.
167. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ ve ark. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(9): 1036-1041.
168. Heemskerk CPM, Pereboom M, van Stralen K ve ark. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(2): 183-191.
169. Kaplan YC, Koren G. Use of hydroxychloroquine during pregnancy and breastfeeding: an update for the recent coronavirus pandemic (COVID-19). *Motherisk Int J.* 2020; 1: 9.
170. Satarker S, Ahuja T, Banerjee M ve ark. Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2. *Curr Pharmacol Rep.* 2020; 1-9.
171. Uzunova K, Filipova E, Pavlova V ve ark. Insights into antiviral mechanisms of remdesivir, lopinavir/ritonavir and chloroquine/hydroxychloroquine affecting the new SARS-CoV-2. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: 110668.
172. Agrawal U, Raju R, Udawadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India.* 2020; 76(4): 370-376.
173. WHO. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed.

- <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-2020.4>
10.04.2021
174. WHO. Clean care for all – it's in your hands; 10.01.2021
 175. Liu M, Cheng SZ, Xu KW ve ark. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: cross sectional study. *BMJ*. 2020; 369: m2195.
 176. WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages; 10.01.2021
 177. Brooks JT, Beezhold DH, Noti JD ve ark. Maximizing Fit for Cloth and Medical Procedure Masks to Improve Performance and Reduce SARS-CoV-2 Transmission and Exposure, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(7): 254-257.
 178. Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66532/saglik-kurumlarinda-calisma-rehberi-ve-enfeksiyon-kontrol-onlemleri.html> 10.01.2021
 179. Ho FK, Celis-Morales CA, Gray SR ve ark. Modifiable and non-modifiable risk factors for COVID-19, and comparison to risk factors for influenza and pneumonia: results from a UK Biobank prospective cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10(11): e040402.
 180. WHO. Smoking and COVID-19. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Smoking-2020.2 19.04.2021
 181. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC ve ark. Vaccine Efficacy Needed for a COVID-19 Coronavirus Vaccine to Prevent or Stop an Epidemic as the Sole Intervention. *Am J Prev Med*. 2020; 59(4): 493-503.
 182. Dong Y, Dai T, Wei Y ve ark. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 237.
 183. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV ve ark. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021; 397(10275): 671-681.
 184. Wadman M. Novavax vaccine delivers 89% efficacy against COVID-19 in U.K.—but is less potent in South Africa. *Science*. 2021.
 185. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA ve ark. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021; 397(10277): 881-891.
 186. Clinical Trial For SARS-CoV-2 Vaccine (COVID-19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04582344> 19.04.2021
 187. Qu R, Ling Y, Zhang YH ve ark. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020; 92(9): 1533-1541.
 188. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2285-2290.
 189. Chen G, Wu C, Luo Z ve ark. Platelet-lymphocyte ratios: a potential marker for pulmonary tuberculosis diagnosis in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2737-2740.

190. He Y, Gong R, Peng KW ve ark. Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio is a potential new prognostic biomarker for patients with lung cancer. *Biomark Med.* 2020; 14(9): 717-726.
191. Fang WF, Chen YM, Wang YH ve ark. Incorporation of dynamic segmented neutrophil-to-monocyte ratio with leukocyte count for sepsis risk stratification. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 19756.
192. Liu P, Li P, Peng Z ve ark. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-neutrophil ratio, and neutrophil-to-monocyte ratio in lupus nephritis. *Lupus.* 2020; 29(9): 1031-1039.
193. Komaravelli N, Casola A. Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* 2014; 5(4).
194. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 37(2): 112-119.
195. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38(12): 1103-1111.
196. Kalousova M, Kubena AA, Benakova H ve ark. EN-RAGE (extracellular newly identified receptor for advanced glycation end-products binding protein) and mortality of long-term hemodialysis patients: A prospective observational cohort study. *Clin Biochem.* 2012; 45(7-8): 556-560.
197. Ding Q, Lu P, Xia Y ve ark. CXCL9: evidence and contradictions for its role in tumor progression. *Cancer Med.* 2016; 5(11): 3246-3259.
198. Egesten A, Eliasson M, Johansson HM ve ark. The CXC chemokine MIG/CXCL9 is important in innate immunity against *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2007; 195(5): 684-693.
199. Raschzok N, Reutzel-Selke A, Schmuck RB ve ark. CD44 and CXCL9 serum protein levels predict the risk of clinically significant allograft rejection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015; 21(9): 1195-1207.
200. Derneği TB. Tıbbi Laboratuvarlarda Kan Sayımı Kılavuzu: Preanalitik Değişkenlerin Etkisi 2020. <http://www.turkbiyokimiyadernegi.org.tr/upload/48/Dosyalar/tmp/T%C4%B1bLaboratuvarlardaKanSay%C4%B1m%C4%B1K%C4%B1lavuzu.pdf> 06.05.2021
201. Derneği TH. Tam Kan Sayımı 2014. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/971/bolum-ii-tam-kan-sayimi.pdf> 06.05.2021
202. Frasca S. Biocatalysis on nanostructured surfaces : investigation and application of redox proteins using spectro-electrochemical methods 2012.
203. Habibzadeh F. Statistical Data Editing in Scientific Articles. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(7): 1072-1076.
204. Saeed Safari AB, Mohamed Elfil, Ahmed Negida. Evidence Based Emergency Medicine; Part 5 Receiver Operating Curve and Area under the Curve. *Emerg (Tehran).* 2016 4(2): 111–113.
205. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J.* 2003; 20(5): 453-458.

206. Singh S, Chowdhry M, Chatterjee A ve ark. Gender-Based Disparities in COVID-19 Patient Outcomes: A Propensity-matched Analysis. MedRxiv. 2020.
207. WHO. Gender and COVID-19: Advocacy brief 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Advocacy_brief-Gender-2020.1 17.05.2021
208. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 89. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200418-sitrep-89-covid-19.pdf> 17.05.2016

