



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 PNÖMONİSİNDE HASTALIK ŞİDDETİNİN
BELİRLENMESİNDE SERUM sST2 SEVİYELERİNİN ROLÜ**

FATİH ÇATAL

UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi MURAT ÖZSARAÇ

SAKARYA-2023

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID-19 PNÖMONİSİNDE HASTALIK ŞİDDETİNİN
BELİRLENMESİNDE SERUM sST2 SEVİYELERİNİN ROLÜ**

FATİH ÇATAL
UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi MURAT ÖZSARAÇ

SAKARYA-2023

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 07/07/2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021-7-25-126 numaralı proje ile desteklenmiştir.

08.05.2023

Dr. Fatih ÇATAL

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, bana her türlü destek ve sabrı göstermiş olan, huzur ve saygı ortamı içinde eğitimimi sürdürebilme imkânı veren anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ'e;

Nasıl iyi bir hekim olunacağını bana gösteren, bilgisini paylaşan ve örnek olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Onur KARAKAYALI'ya;

Engin bilgi ve birikimiyle desteğini esirgemeyen, çok yararlı geri bildirimleriyle tezimi şu anki haline kavuşturan, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Murat ÖZSARAÇ'a;

Kendileri ile çalışabilme fırsatı bulduğum için mutluluk duyduğum ve deneyimlerini daima istifademe sunan, üzerimde büyük emeği olan değerli uzman ağabey ve ablalarım;

Acil servisin yükünü beraber omuzladığım, her birini tanımaktan ayrı ayrı çok mutlu olduğum ve sayısız anılar biriktirdiğim çok kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Hayatıma anlam ve değer katan, attığım her adımda desteğini esirgemeyen, tüm zorluklarda yanımda olan, yol göstericim, değerli eşim Zehra ÇATAL'a;

Beni büyütüp bugünlere getiren, emeklerini asla ödeyemeyeceğim, sonsuz sevgilerini benden esirgemeyen, annem Canan ÇATAL, babam Vahdet ÇATAL ve destekleriyle hep yanımda olan kardeşim Yaren ÇATAL ile ağabeyim Faysal ÇATAL'a sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Fatih ÇATAL

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. COVID-19.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etiyoloji	5
2.1.3. Bulaş.....	7
2.1.4. Patofizyoloji.....	8
2.1.4.1. Virüs-konak ilişkisi.....	8
2.1.4.2. İmmünopatoloji	9
2.1.5. Klinik özellikler	11
2.1.6. Tanı	15
2.1.6.1. RT-PCR.....	15
2.1.6.2. Akciğer görüntülemesi.....	15
2.1.6.3. Laboratuvar bulguları.....	17
2.1.7. Tedavi.....	18
2.2. sST2	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma Dizaynı	21
3.2. Dahil Edilme Kriterleri	21
3.3. Dışlama Kriterleri.....	21
3.4. Hasta Seçimi ve Veri Girişi	22
3.5. Laboratuvar Analizleri	23
3.6. İstatiksel Analizler	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR	46
7. EKLER.....	56
7.1. ÇALIŞMA FORMU	56
7.1. ÇALIŞMA FORMU (DEVAM)	57

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

2019-nCoV	: 2019 Yeni Koronavirüsü
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
CO-RADS	: COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CURB-65	: Konfüzyon-Üremi-Solunum Sayısı-65 Yaş
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
ER	: Endoplazmik Retikulum
FiO2	: Solunan Havadaki Oksijen Yüzdesi
HCoV	: İnsan Koronavirüsü
İFN	: İnterferon
İL	: İnterlökin
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüleri
OD	: Optik Yoğunluk
PaO2	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PSI	: Pnömoni Şiddet Endeksi
RAAS	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SpO2	: Oksijen Saturasyonu
sST2	: Soluble Suppression of Tumorigenicity 2
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği.....	29
Şekil 4.2. CO-RADS skoru 1-2-3 ve 4-5 olan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği.....	30
Şekil 4.3. Hafif-orta ile şiddetli-kritik klinikteki hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği.....	31
Şekil 4.4. CURB-65 skoru 0-1 ve 2-5 olan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği.....	33
Şekil 4.5. PSI skoru ≤ 90 Puan ve >90 olan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği.....	34
Şekil 4.6. Entübasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği.....	35
Şekil 4.7. Üç aylık mortalitesi olan ve olmayan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği.....	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik verileri.....	25
Tablo 4.2. Başvuru anındaki şikayetlere ilişkin bilgiler.....	25
Tablo 4.3. Ek hastalıkların dağılımı	26
Tablo 4.4. Vital bulguların dağılımı.....	26
Tablo 4.5. Laboratuvar verileri	26
Tablo 4.6. Toraks BT CO-RADS skorları.....	27
Tablo 4.7. Klinik spektruma ilişkin veriler.....	27
Tablo 4.8. Şiddet sınıflandırmalarına ilişkin veriler	27
Tablo 4.9. Acil servis sonlanımı	27
Tablo 4.10. Entübasyon ihtiyacı ve üç aylık mortalite verileri.....	28
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunun sST2 düzeyleri.....	28
Tablo 4.12. COVİD-19 tanısında sST2 seviyesinin tanısal performansı	28
Tablo 4.13. CO-RADS skoru gruplarına göre sST2 değerleri.....	29
Tablo 4.14. sST2'nin CO-RADS 4 ve 5'i öngörmede tanısal değeri	30
Tablo 4.15. Klinik spektruma göre gruplandırılan hastaların sST2 seviyeleri	30
Tablo 4.16. Hafif-orta ile şiddetli-kritik klinik ayrımında sST2 seviyesi	31
Tablo 4.17. Şiddet grupları ve sST2'nin şiddet gruplarını öngörmede tanısal değeri	32
Tablo 4.18. Entübasyon ve üç aylık mortaliteye göre hasta grupları ve sST2 verileri	37

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada, sST2'nin COVID-19 hastalarının klinik şiddetini, entübasyon ihtiyacını ve üç aylık mortalitesini öngörmedeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu prospektif, kontrollü çalışma 01.10.2021-30.04.2022 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya COVID-19 hastaları ve sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık öyküleri, klinik spektrumları (hafif, orta, şiddetli, kritik), PSI skorları, sST2 seviyeleri, acil servis sonlanımları, entübasyon ihtiyaçları ve üç aylık mortalite verileri kayıt altına alınmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya toplamda 132 COVID-19 hastası ve kontrol grubunu oluşturan 37 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Ortanca sST2 seviyesi COVID-19 hasta grubunda 162 ng/ml, kontrol grubunda ise 3,60 ng/ml olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). Klinik spektrumlarına göre ortalanca sST2 değerleri hafif grupta 2,60 ng/ml, orta grupta 119 ng/ml, şiddetli grupta 237 ng/ml ve kritik grupta ise 326 ng/ml olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). sST2 seviyesi eşik değer olarak 157 ng/ml olarak kabul edildiğinde, %74,2 duyarlılık ve %72,7 özgüllük ile şiddetli-kritik kliniğe sahip grubu hafif-orta kliniğe sahip gruptan ayırmaktadır. Takiplerinde entübasyon ihtiyacı olan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri 280 ng/ml, entübasyon ihtiyacı olmayan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri ise 61,10 ng/ml olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Entübasyon ihtiyacını öngörmede sST2 eşik değeri 193,50 ng/ml olarak kabul edildiğinde %83,7 duyarlılık ve %71,9 özgüllük ile tanısal değere sahiptir. Üç aylık mortaliteye sahip olan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri 272,50 ng/ml olarak, üç aylık mortalitesi olmayan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri ise 55,90 ng/ml olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Üç aylık mortaliteyi öngörmede sST2 eşik değeri 193,50 ng/ml olarak kabul edildiğinde %81,8 duyarlılık ve %71,6 özgüllük ile tanısal değere sahiptir.

SONUÇ: sST2, COVID-19 klinik şiddeti, entübasyon ihtiyacı ve mortalitenin öngörülmesinde kullanılabilecek değerli bir biyobelirteçtir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, entübasyon, klinik şiddet, mortalite, sST2

ABSTRACT

The Role of Serum sST2 Levels in Determining Disease Severity in COVID-19 Pneumonia

INTRODUCTION AND AIM: In this study, it was aimed to investigate the effectiveness of serum sST2 level in predicting clinical severity, need for intubation and three-month mortality in COVID-19 patients.

METHODS: This prospective controlled study was conducted between 01.10.2021-30.04.2022 in Sakarya Training and Research Hospital Emergency Department as a single center. The control group consisting of healthy volunteers and COVID-19 patients were included in the study. Patients' age, gender, disease history, clinical spectrum (mild, moderate, severe, critical), PSI scores, sST2 levels, emergency room outcomes, need for intubation, and three-month mortality data were recorded.

RESULTS: A total of 132 COVID-19 patients and 37 healthy volunteers were included in the study. The sST2 level of COVID-19 patients was 162.0 ng/ml and the control group was 3,60 ng/ml ($p<0,001$). According to clinical spectrum, the sST2 levels of the patients were 2,60 ng/ml in the mild group, 119 ng/ml in the moderate group, 237 ng/ml in the severe group, and in the critical group it was 326 ng/ml ($p<0,001$). When the sST2 cut-off value was defined as 157 ng/ml, the sensitivity was 74,2% and the specificity was 72,7% in the differentiation of mild-moderate clinical and severe-critical clinical. The sST2 level was 280 ng/ml in intubated patients, and 61,10 ng/ml in non-intubated patients ($p<0.001$). When the sST2 cut-off value was defined as 193,50 ng/ml, the sensitivity was 83,7% and the specificity was 71,9% in the differentiation of these patient groups. The sST2 level was 272,50 ng/ml in the three-month mortality group, while it was 55,90 ng/ml in the other group ($p<0.001$). When the sST2 cut-off value was defined as 193,50 ng/ml, the sensitivity was 81,8% and the specificity was 71,6% in the differentiation of these patient groups.

CONCLUSION: sST2 is a valuable biomarker for the prediction of COVID-19 clinical severity, need for intubation and mortality.

Keywords: Clinical severity, COVID-19, intubation, mortality, sST2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs ailesi içerisinde yer alan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV2) son 20 yıl içerisinde dünya genelinde büyük salgınlara ve ölümlere neden olmuştur (Y. Chen ve ark., 2020). SARS-CoV'de yaklaşık olarak 8 422 kişi etkilenmiş ve 916 kişi ölmüştür. MERS-CoV'de ise yaklaşık 2 500 kişi etkilenmiş ve mortalite oranı yaklaşık %35 olmuştur (Chan-Yeung ve Xu, 2003; Kirtipal ve ark., 2020). Bunlara kıyasla SARS-CoV2'nin neden olduğu hastalığın (COVID-19) ise bulaşıcılığı ve yayılımı daha hızlı olmuş ve DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (Kirtipal ve ark., 2020). 9 Nisan 2023 tarihi itibarıyla dünya genelinde COVID-19 tanısı konulan hasta sayısının 762 739 900 ve ölen hasta sayısının ise 6 896 778 olduğu rapor edilmiştir (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-april-2023>, Erişim tarihi: 17 Nisan 2023). Tüm bu veriler koronavirüs ailesinin küresel bir sağlık tehdidi olduğunu ve gelecekte de yeni koronavirüs salgınlарının kaçınılmaz olduğunu düşündürmektedir (Chen ve ark., 2020).

SARS-CoV2, tipik olarak üst solunum yolunu enfekte eden; ancak, hastalık şiddetinin ilerlemesiyle pnömoni ve ARDS'ye neden olabilen bir virüstür (Madabhavi ve ark., 2020). Hastaların büyük çoğunluğu hafif ve orta kliniğe sahip iken; yaklaşık %15'lik bir kısmı şiddetli ve kritik kliniğe sahiptir. Hafif ve progresyon riski olmayan orta kliniğe sahip hastalar için ayaktan tedavi, progresyon riski olan orta kliniğe sahip hastalar için hospitalizasyon, şiddetli ve kritik kliniğe sahip hastalar için ise hospitalizasyon, oksijen desteği ve yoğun bakım takibi önerilmektedir (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2>, Erişim tarihi: 3 Mayıs 2023). Ancak kaynakların sınırlı olması ve birçok hastanede kapasitenin yeterli olmamasından dolayı COVID-19 hastalarında, klinik şiddet, entübasyon ihtiyacı ve mortaliteyi öngörecektir etkin bir triyaj uygulamasının yapılması önerilmektedir (Omland ve ark., 2021; Varzaneh ve ark., 2022).

COVID-19 hasta triyajı için en sık kullanılan yöntemler arasında risk skorlama sistemleri, toraks BT ve laboratuvar tetkikleri ilk sıralarda yer almaktadır (Zeng ve ark., 2020a). Risk skorlama sistemleri içerisinde CURB-65 ve Pnömoni Şiddet Endeksi'nin (PSI) COVID-19'da hastalığın şiddetini ve mortalitesini öngörmede prognostik değere sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Anurag ve Preetam, 2021; Artero ve ark., 2021; J. Chen ve ark., 2021; Erdem ve ark., 2020; Guo ve ark., 2020). Toraks BT, özellikle hastalığın evreleri ile uyumlu olarak farklı karakteristik bulgular vermesi nedeniyle COVID-19 tanı ve prognozu öngörmede klinisyenlere yardımcı olmaktadır (Sánchez-Oro ve ark., 2020). Toraks BT bulguları, COVID-19'un şüphe düzeyini tanımlayan 'COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi' (CO-RADS) ile beş kategoriye ayrılmıştır. CO-RADS sistemi, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunun (RT-PCR) yanlış negatifliği göz önüne alındığında, klinisyene özellikle şüpheli hastaların tanısında yardımcı olmaktadır (Kovach ve Standiford, 2011; Penha ve ark., 2021; Prokop ve ark., 2020). Laboratuvar tetkikleri arasında ise özellikle D-Dimer, Ferritin, Laktat Dehidrogenaz (LDH), Troponin, C-reaktif Protein (CRP) ve Prokalsitonin artışı ile Lenfopeni hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2020). Son zamanlarda COVID-19 üzerine araştırma yapılan laboratuvar tetkiklerinden birisi de Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2)'dir.

sST2 İnterlökin-1 (İL) reseptör ailesindendir ve kalp hastalıklarına ve inflamasyona yanıt olarak akciğer endotel hücreleri ve kardiyomiyositler tarafından dolaşıma salınır (Weinberg ve ark., 2002). Yüksek serum sST2 seviyeleri kalp yetmezliği, akut miyokardiyal enfarktüs, astım, ARDS ve sepsis gibi hastalıkların prognozu ile ilişkili bulunmuştur (Ragusa ve ark., 2021). Buna karşın COVID-19 hastalarında sST2 üzerine yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda sST2'nin özellikle klinik spektrum, tracheal intubation ihtiyacı ve mortaliteyi öngörmedeki etkinliği ve diğer prognostik laboratuvar tetkikleri ile korelasyonu araştırılmış olmasına karşın, CURB-65 ve PSI gibi şiddet skorlama sistemlerine göre risk grubunu öngörmedeki değeri hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (Abers ve ark., 2021; Miftode ve ark., 2021; Omland ve ark., 2021; Sánchez-Marteles ve ark., 2021; Wendt ve ark., 2021; Zeng ve ark., 2020a).

Bu çalışmada, sST2'nin COVID-19 hastalarının klinik şiddetini, entüasyon ihtiyacını ve üç aylık mortalitesini öngörmedeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Epidemiyoloji

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde 2019'un Aralık ayında tam olarak etiyolojisi bilinmeyen ancak klinik prezentasyonu büyük ölçüde viral pnömoniye benzeyen bir dizi pnömoni vakası bildirilmiştir (Huang ve ark., 2020). Bu hastalarda viral pnömoni semptomları (ateş, öksürük ve göğüs ağrısı gibi) ve ciddi vakalarda da bilateral akciğer infiltrasyonu ve nefes darlığı görülmüştür (Hu ve ark., 2021). Bildirilen ilk 27 vakanın, kümes hayvanları, su ürünleri ve yabani hayvan satan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonrasında, 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından bir hastanın boğazından alınan sürüntü örneğinden yeni bir koronavirüs tespit edilmiş ve '2019 novel coronavirus' (2019-nCoV) adı verilmiştir (Chen ve ark., 2020; Deng ve Peng, 2020). 5 Şubat 2020'de Wuhan Belediye Sağlık Komitesi, Wuhan'da yedisi şiddetli vaka olmak üzere etiyolojisi bilinmeyen 59 viral pnömoni vakası tespit edildiğini, ancak "insandan insana" bulaşma için net bir kanıt bulunmadığını bildirmiştir (Deng ve Peng, 2020). Daha sonra, Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'nda bulunma öyküsü olmayan daha fazla sayıda hasta, ailesel enfeksiyon grupları ve sağlık birimlerinde de nozokomiyal enfeksiyonların tespit edilmesiyle yeni virüsün insandan insana bulaştığına dair net kanıtlar sağlanmıştır. Yeni koronavirüs kısa süre sonra Hubei eyaletindeki diğer şehirlere ve bir ay içerisinde de Çin'in 34 eyaletinin tümüne yayılmıştır (Hu ve ark., 2021). 30 Ocak'ta DSÖ tarafından yeni koronavirüs salgını uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiştir (Abduljalil ve Abduljalil, 2020). Bu etken 11 Şubat 2020'de Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından SARS-CoV2 olarak, hastalık ise aynı tarihte DSÖ tarafından COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte, Çin'deki düşüş eğilime rağmen COVID-19'un uluslararası yayılması Şubat ayının sonlarından itibaren hızlanmış ve çok sayıda ülkeden yüksek enfeksiyon oranları bildirilmiştir. SARS-CoV2'nin yüksek bulaş yeteneği ve uluslararası seyahatin sıklığı, COVID-19'un dünya çapında hızla

yayılmasına neden olmuştur (Hu ve ark., 2021). DSÖ, 11 Mart 2020’de küresel COVID-19 salgınına pandemi olarak ilan etmiştir (Hu ve ark., 2021; Majumder ve Minko, 2021).

Koronavirüsler son 20 yılda üç büyük salgına neden olmuştur. Bunlar; Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve COVID-19’dur. SARS-CoV2, SARS-CoV veya MERS-CoV’den daha az öldürücü gibi görünse de bulaşıcılığı daha yüksektir (Harrison ve ark., 2020). Çin’in güneyinde 2002 yılında ortaya çıkan SARS salgını, çoğunlukla Asya ülkeleri olmak üzere tüm dünya geneline hızla yayılmış, 2003 haziran ayında sona erdiğinde 8 422 kişi etkilenmiş ve %11’lik mortalite oranı ile 916 kişinin hayatını kaybetmesine neden olmuştur (Chan-Yeung ve Xu, 2003). MERS salgını ise ilk kez Haziran 2012’de Suudi Arabistan’dan rapor edilmiş ve 27’den fazla ülkeye yayılmıştır. Yaklaşık 2 500 kişinin etkilendiği MERS salgınında, %35’lik mortalite oranı bildirilmiştir (Kirtipal ve ark., 2020).

Yeni tip koronavirüslerin ortaya çıkması ve salgınlara neden olması, aslında bu virüsün küresel bir sağlık tehdidi olduğunu göstermektedir. İklim ve ekolojideki değişiklikler ve insanların hayvanlarla artan etkileşimi nedeniyle gelecekte yeni koronavirüs salgınlarının kaçınılmaz olduğu düşünülmektedir (Chen ve ark., 2020).

2.1.2. Etiyoloji

Koronavirüsler, çeşitli hayvan gruplarını etkileyerek akut ve kronik hepatit, peritonit, nefrit, gastroenterit ve ensefalit dahil olmak üzere pek çok hastalığa neden olabilirler. İnsanlarda ise, değişen şiddet derecelerinde solunum sistemi hastalıkları ve gastroenterit ile ilişkilidir. Dört koronavirüsü (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1) insan popülasyonunda endemiktir ve genel olarak kendi kendini sınırlayan hafif solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir. Diğer üç insan koronavirüsü, yani SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV2 ise şiddetli solunum sendromlarına neden olmakta ve ölüm oranlarının yüksek olması nedeniyle ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (Berry ve ark., 2015; Demir Tekol, 2020).

David Tyrell ve Malcolm Bynoe tarafından 1965 yılında soğuk algınlığı semptomları olan B814 kodlu bir hastanın burnundan alınan örnekte adenovirüs, enterovirüs veya

rhinovirüs olmayan viral bir ajan tespit edilmiş ve ilk kez insan koronavirüsü olarak tanımlanmıştır (Hasöksüz ve ark., 2020; Berry ve ark., 2015).

Koronavirüsler, Nidovirales takımının Coronaviridae ailesinin Coronavirinae alt ailesini oluştururlar ve Alfa-, Beta-, Gamma- ve Deltacoronavirus olarak dört cinse ayrılırlar. Filogenik analizler, SARS-CoV2'nin Betacoronavirüsler (BetaCoV) ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Mohamadian ve ark., 2021). SARS-CoV2 genomik dizilim olarak BetaCoV cinsine ait SARS-CoV ile yaklaşık %80, MERS-CoV ile yaklaşık %50 benzerliğe sahiptir (Harrison ve ark., 2020). Koronavirüslerin genomu, tek zincirli pozitif polariteli bir RNA'ya sahip olmakla birlikte diğer RNA virüslerinin genomundan daha büyüktür (Wang ve ark., 2020). Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, yuvarlak yapıdaki nükleokapsidi çevreleyen zarfın üzerindeki Spike (S) proteinleri 'taç benzeri bir yapıya' benzetilir. Bu nedenle Latince taç anlamına gelen 'corona' olarak isimlendirilmiştir (Tatar ve Adar, 2020).

SARS-CoV2 genomu 5' terminal ucunda transkripsiyon ve replikasyonda görev alan 15 adet yapısal olmayan proteini kodlayan orflab ve orfla genleri, 3' terminal ucunda ise yapısal proteinleri ve daha az işlevsel olan aksesuar proteinleri kodlayan genleri içermektedir (Singh ve ark., 2021). Yapısal proteinleri oluşturan Spike (S), Nükleokapsid (N), Membran (M) ve Zarf (E) proteinleri ise virionun bir araya getirilmesi ve enfeksiyonun patogeneğinde rol almaktadır (Chen ve ark., 2020).

- S proteini, virüsün konakçı hücredeki Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2)'ye bağlanmasını kolaylaştırır. Periferde yer alan S1 alt birimi ile reseptöre bağlanmayı, S2 alt birimi ile de hücre füzyonunu kolaylaştıran iki alt birimi bulunmaktadır (Abdumecit, 2020.; Mohamadian ve ark., 2021).
- N proteini, nükleokapsidi oluşturan ve viral genomla bağlanan tek proteindir. RNA replikasyonu, virion oluşumu ve aynı zamanda bir interferon (İFN) antagonisti olarak konağın hücresel yanıtında rol almaktadır (Chen ve ark., 2020).
- M proteini, virion yapısında en bol bulunan ve iyi korunmuş proteinlerden biridir. Bu protein, N ve aksesuar proteinler ile etkileşime girerek yeni virüs

partiküllerinin oluşmasında rol oynamaktadır (Abdulmecit, 2020; Mohamadian ve ark., 2021).

- E proteini, yapısal proteinlerden en küçüğü ve en gizemli olanıdır. Bu protein, replikasyon döngüsü sırasında enfekte hücre içinde bol miktarda eksprese edilirken, virion zarfına sadece küçük bir kısım dahil edilmektedir. E proteini, virüsün bir araya getirilmesinde, salıverilmesinde ve enfeksiyonun patogenezinde rol oynamaktadır (Tekol, 2020; Hasöksüz ve ark., 2020.).

2.1.3. Bulaş

Koronavirüslerin yarasaları, kuşları, fareleri, zürafaları, balinaları ve diğer birçok vahşi hayvanı etkilediği bilinmektedir. Evcil hayvanlar ise koronavirüslerin insanlara bulaşmasını sağlayan ara konaklar olarak rol oynayabilirler (Hasöksüz ve ark., 2020). Son 20 yılda üç koronavirüs (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV2) yarasalardan insanlara geçerek büyük salgınlara neden olmuştur (Kirtipal ve ark., 2020).

SARS-CoV2'nin insanlar arasında bulaşma yolları yaygın olarak iki şekildedir. İlki, enfekte bir kişinin öksürük ve hapşırma ile yaklaşık iki metre mesafelik ortama yaydığı aerosollerin inhalasyonudur. İkincisi ise, bu aerosollerin ağız, burun ve gözlerin mukozaları ile doğrudan temasıdır (Lauxmann ve ark., 2020). Aynı zamanda viral yükü olan aerosollerin çevredeki nesneleri kontamine etmesi ve insanların önce bu nesnelere, sonra da göz, ağız ve burun mukozalarına temas etmesi dolaylı yoldan bulaşma neden olmaktadır. Fakat mukozaların doğrudan teması veya dolaylı yoldan bulaşma sırasında inhalasyon yoluyla bulaş net olarak dışlanamamıştır (Lauxmann ve ark., 2020; Meyerowitz ve ark., 2021). Vertikal bulaş olasılığını değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Birkaç vaka raporunda plasental enfeksiyon bildirilmesine rağmen yalnız bir vakada transplasental bulaş gösterilmiştir. Anne sütü viral RNA içerebildiği halde emzirme ile vertikal bulaş bildirilmemiştir. Viral RNA'nın semen ve kanda, virüsün ise tükürük ve dışkıda izole edilmesine rağmen SARS-CoV2'nin fekal-oral, seksüel veya kan yolu ile bulaştığına dair bir vaka raporu bulunmamaktadır (Meyerowitz ve ark., 2021). Dışkıda virüsün izole edilmesi, COVID-19 hastalarında solunum semptomları azaldıktan sonra bile gastrointestinal şikayetlerin devam etmesi ve SARS epidemisinde fekal-oral bulaşın rapor edilmesi, SARS-CoV2'nin de fekal-oral yolla bulaşabilme olasılığını ortaya koymaktadır (Harrison ve ark., 2020). Birçok

çalışmada kedi, köpek ve gelinciklerin de enfekte olabildiği gösterilmesine rağmen, henüz evcil hayvanlardan insanlara bulaşı gösteren bir vaka raporu bulunmamaktadır (Meyerowitz ve ark., 2021).

Bulaşma oranını azaltmanın ve salgını yavaşlatmanın anahtarı enfekte olmuş insanları izole etmek, teması bulunan kişileri ise takip etmektir (Al Huraimel ve ark., 2020).

2.1.4. Patofizyoloji

2.1.4.1. Virüs-konak ilişkisi

Tüm koronavirüslerde olduğu gibi SARS-CoV2'nin de konak hücrelere girişi yüzeyinde bulunan S glikoproteini tarafından gerçekleştirilmektedir. S glikoproteininin hücreye bağlanma ve girişini sağlayan iki alt birimi bulunmaktadır. S1 alt birimi reseptör bağlanma alanı (RBA) ile konak hücrenin spesifik yüzey reseptörüne bağlanmada, S2 alt birimi ise konak hücre ve viral membranların füzyonu ile hücre içine girişte görev almaktadır. RBA ve spesifik yüzey reseptörü arasındaki ilişki konağın enfekte olup olmayacağını belirlemektedir. Ayrıca bu ilişki koronavirüslerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde terapötik araştırmalar için hedef konumundadır (Chen ve ark., 2020; Shereen ve ark., 2020). Koronavirüslerin S glikoproteinleri ile konak hücrelere girerken bağlanabileceği aminopeptidaz N, ACE2, dipeptidil peptidaz 4 gibi çeşitli reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin sentezi ve dokulardaki dağılımı viral tropizmi ve patojeniteyi etkilemektedir (V'kovski ve ark., 2021).

ACE2, S1 glikoproteininin konak hücredeki spesifik yüzey reseptörü olarak COVID-19 patogenezinde hayati önem taşımaktadır. ACE2, kan basıncı regülasyonu ve elektrolit dengesini sağlayan Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminde (RAAS) önemli bir rol almaktadır. RAAS'ta, ACE anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü artırmakta ve esas olarak tip 1 reseptörler üzerinden vazokonstriksiyona, renal sodyumun geri emilimine ve potasyumun atılımına, aldosteron sentezine, kan basıncının yükselmesine, inflamatuvar ve pro-fibrotik yolların aktivasyonuna neden olmaktadır. ACE2 ise anjiyotensin I'in anjiyotensin (-1-9)'a, anjiyotensin II'nin ise anjiyotensin (-1-7)'ye dönüşümüne neden olarak Mas reseptörleri üzerinden vazodilatasyona, anti-fibrotik ve anti-inflamatuvar etkilere neden olmaktadır (Bourgonje ve ark., 2020).

ACE2 ince bağırsak epitel hücrelerinde ve akciğer alveolar epitel hücrelerinde yüksek oranda sentezlenmektedir. Ek olarak vasküler endotel hücrelerde, çizgili kaslarda, böbreklerde, cildin bazal epidermal tabakasında, oral ve nazal mukozada da sentezlenmektedir. Ancak lenfoid doku ve hepatobilier yapılarda ACE2 bulunmamaktadır (Bourgonje ve ark., 2020; Salamanna ve ark., 2020).

SARS-CoV2'nin S proteinin RBB ile konak hücre reseptörü olan ACE2'ye bağlanması hücre içine giriş için yeterli değildir. Oluşan kompleksin tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS2) gibi bir enzim tarafından proteolitik işleme tabi tutulması gerekmektedir (Demirci ve ark., 2020; Hoffmann ve ark., 2020). Proteoliz işleminden sonra membran füzyonu gerçekleşir ve hücre içerisine geçiş tamamlanır. TMPRSS2 insan solunum yollarında bulunmaktadır ve koronavirüslerin yayılmasının ve patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. İn vitro çalışmalarda TMPRSS2 inhibitörlerinin SARS-CoV2 dahil koronavirüslere karşı antiviral aktiviteleri gösterilmiştir (V'kovski ve ark., 2021). Eğer konak hücrede yeterli miktarda TMPRSS2 sentezlenmiyorsa, RBB-ACE2 kompleksi klatrin aracılı endositozla hücre içine alınabilmektedir (Jackson ve ark., 2022).

Viral genom hücre içine alındıktan sonra orflab ve orfla genlerinin translasyonu ile yapısal olmayan pplab ve ppl1 poliproteinleri sentezlenmektedir. Bu iki büyük yapısal olmayan protein (nsp) çift zarlı küçük kesecikleri oluşturan diğer nsp'lere dönüşmektedir. Çift zarlı küçük kesecikler aynı zamanda virüsün replikasyon-transkripsiyon kompleksleridir (RTC). RTC'ler genomik RNA sentezinde ve yapısal proteinleri oluşturan sub-genomik RNA sentezinde görev almaktadır. N yapısal proteini ve viral RNA sitoplazmada sentezlenmektedir. S, M ve E yapısal proteinleri ise endoplazmik retikulumda (ER) sentezlenerek golgiye aktarılmaktadır. Olgun bir viryon oluşturmak amacıyla viral RNA ve yapısal proteinler ER-Golgi Ara Bölmesinde (ERGIC) birleştirilip ekzositoz ile hücre dışına atılmaktadır (Demirci ve ark., 2020; Harrison ve ark., 2020; Ulasli ve ark., 2013; V'kovski ve ark., 2021).

2.1.4.2. İmmünopatoloji

SARS-CoV ile SARS-CoV2 arasındaki genom dizisinin benzerliği nedeniyle SARS-CoV enfeksiyonu ile COVID-19'un patofizyolojisi de benzerdir (Kirtipal ve ark., 2020; Tay ve ark., 2020). Bu nedenle SARS-CoV2'ye karşı immünopatoloji net olarak

açıklanamadığı için, güncel çalışmalar SARS-CoV'a atıfta bulunarak yapılmıştır (Kirtipal ve ark., 2020; Paces ve ark., 2020). SARS-CoV2 ile bireyin bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimin, hastalığın çeşitli klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında etkili olduğu bilinmektedir (Paces ve ark., 2020).

Enfeksiyon, solunum yolu ile bulaşan virüsün alveolar epitel, alveolar makrofaj ve vasküler endotel hücreleri gibi ACE2 yüzey reseptörü içeren hücrelere girişi ile başlamaktadır (Harrison ve ark., 2020; Paces ve ark., 2020; Tay ve ark., 2020). Bu hücrelerin enfekte olması ile azalan ACE2 üretimi, RAAS'ta fonksiyon bozukluğuna neden olarak kan basıncı ve sıvı-elektrolit dengesizliklerine, havayolunda inflamasyon ve vasküler geçirgenlik artışına neden olmaktadır (Tay ve ark., 2020).

Konak hücre içerisine giren virüse ait patojen ilişkili moleküler kalıplar (PAMP), retinoik aside bağlı gen 1 (RIG1), melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5 (MDA5) ve toll benzeri reseptörler (TLR) gibi patojen tanıma reseptörleri (PRR) tarafından tanınmaktadır (Kirtipal ve ark., 2020). PAMP'ların PRR'ler tarafından tanınmasıyla tip 1 ve tip 3 interferonlar (İFN1 ve İFN3) ile Tümör Nekroz Faktör α (TNF α), İL-1 ve İL-6 gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı gerçekleşmektedir (Tay ve ark., 2020). SARS-CoV2 diğer solunum yolu virüsleri ile karşılaştırıldığında daha düşük İFN ve daha yüksek kemokin ekspresyonu ile daha düşük antiviral yanıt ve dolayısıyla viral replikasyonun artmasına yardımcı olmaktadır (Khosroshahi ve ark., 2021). Tüm bu sitokin ve kemokinler bölgesel bir enflamasyon dalgasıyla bronkoalveolar sıvı ve serumda İL-6, IP10, Makrofaj İnflamatuvar Protein 1 α (MIP1 α), MIP1 β ve MCP1 gibi proinflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salınımını artırarak enfeksiyon bölgesine monosit, makrofaj ve T lenfositlerinin göçüne neden olmaktadır (Harrison ve ark., 2020). Periferik kandaki lenfositlerin enfekte bölgeye toplanması, COVID-19 hastalarının %80'inde görülen artmış lökosit/lenfosit oranını açıklamaktadır (Khosroshahi ve ark., 2021; Tay ve ark., 2020). İnflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı endotel hasarı, vasküler permeabilite artışı, akciğer ödemeine neden olarak hipoksik bir ortam oluşturmakta ve solunum yetmezliğine neden olmaktadır (Harrison ve ark., 2020). Sağlıklı bir immün sistemde bu hücreler enfeksiyon bölgesine gelerek virüsün temizlenmesini ve minimal akciğer hasarı ile iyileşmeyi sağlamaktadır. Bununla birlikte bazı hastalarda, yeterli immün yanıt oluşamaması nedeniyle akciğerlerde daha fazla immün sistem hücresi birikmekte ve

kan plazmasında granülosit kolonilerini uyaran faktör, İL-2, İL-7, İL-10, IP10, MCP1, MIP1 α , TNF ve İL-6 seviyelerinin yükseldiği sitokin fırtınası görülmektedir. Çok sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, virüsün doğrudan hasarına ek olarak, proteaz ve reaktif oksijen ürünlerinin aşırı salgılanmasına yol açmakta ve akciğer hasarını artırmaktadır (Tay ve ark., 2020). Bununla birlikte alveolar hücrelerde deskuamasyon, hiyalen membran oluşumu ve pulmoner ödem de dahil olmak üzere diffüz alveolar hasar oluşmaktadır. Kanda özellikle TNF gibi yüksek sitokin seviyelerinin bulunması ise septik şok ve çoklu organ hasarına neden olmaktadır (Soyöz ve ark., 2020; Tay ve ark., 2020).

2.1.5. Klinik özellikler

COVID-19 klinik spektrum olarak asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere beş alt başlıkta ele alınmaktadır (Gao ve ark., 2021; Yuki ve ark., 2020).

- Asemptomatik COVID-19 enfeksiyonu, RT-PCR ile SARS-CoV2 nükleik asidinin pozitif saptanması; ancak, COVID-19 tipik semptom ve belirtilerinin ve akciğer görüntülemelerinde anormal bulgunun olmamasıdır.
- Hafif COVID-19 enfeksiyonu, RT-PCR ile SARS-CoV2 nükleik asidinin pozitif saptanması ile birlikte koku ve tat kaybı, ateş, iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, öksürük, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi hafif klinik semptom ve bulguların olması; ancak, akciğer görüntülemelerinde anormal bulguların olmamasıdır.
- Orta COVID-19 enfeksiyonu, RT-PCR ile SARS-CoV2 nükleik asidinin pozitif saptanması, solunum sistemi semptomlarının görülmesi ve hipoksemi olmaksızın ($SpO_2 \geq 92$) akciğer görüntülemelerinde pnömoni bulgularının olmasıdır (Gao ve ark., 2021).
- Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu, RT-PCR ile SARS-CoV2 nükleik asidinin pozitif saptanması ve hipoksemi ile birlikte ($SpO_2 < 92$) akciğer görüntülemelerinde pnömoni bulgularının olmasıdır.
- Kritik COVID-19 enfeksiyonu, RT-PCR ile SARS-CoV2 nükleik asidinin pozitif saptanması ile birlikte ARDS, ensefalopati, şok, miyokard hasarı, kalp yetmezliği, koagülasyon bozukluğu veya akut böbrek hasarı (ABH) gelişmesidir (Yuki ve ark., 2020).

COVID-19'un en yaygın semptomları nefes darlığı, öksürük ve ateş olup, ortalama 11,5 günde kendisini göstermektedir. Bunlara ek olarak koku ve tat kaybı, yorgunluk, halsizlik, bulantı, kusma ve ishal de sıklıkla görülmektedir (Wiersinga ve ark., 2020). Hastalığın şiddeti asemptomatikten kritik hastalık seviyesine kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Hastaların yaklaşık olarak %30'u asemptomatik, %55'i hafif/orta, %10'u şiddetli ve %5'i de kritik hastalık seviyesine sahiptir. Hastalığın seviyesi, ileri yaş, diyabet, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı ya da immün sistemi baskılayan herhangi bir tıbbi durum nedeniyle şiddetlenebilir (Madabhavi ve ark., 2020).

İnkübasyon süresi virüse ilk maruziyet ile ilk klinik belirtilerin ortaya çıktığı an arasında geçen süredir ve ortalama 5,2 gündür. Bununla birlikte asemptomatik hastalarda klinik bulgu olmadığı için belirli bir inkübasyon süresi yoktur (Gao ve ark., 2021; Yuki ve ark., 2020). Ancak SARS-CoV2 ile enfekte asemptomatik hasta grubu SARS-CoV enfeksiyonunun aksine semptomatik hasta grubu ile aynı enfektiviteye sahiptir. Bu nedenle asemptomatik COVID-19 hastaları, önceden tespit edilemeyen sinsi bir bulaş kaynağı oluşturmaktadırlar ve bu da SARS-CoV2 enfeksiyonunun neden SARS-CoV enfeksiyonundan daha hızlı yayıldığını açıklamaktadır (Shi ve ark., 2020).

SARS-CoV2 tipik olarak üst solunum yolunu enfekte eden; ancak, hastalık şiddetinin ilerlemesiyle pnömoni ve ARDS'ye neden olabilen bir virüstür. Virüsün alt solunum yolları ve akciğerde alveolar epitel, alveolar makrofaj ve vasküler endotel hücreleri gibi ACE2 yüzey reseptörü içeren hücrelere girişi ile bu hücrelerde replikasyonu inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olurlar. İnflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salınımı endotel hasarı, vasküler permeabilite artışı, akciğer ödemeine neden olarak hipoksik bir ortam oluşturmakta ve solunum yetmezliğine neden olmaktadır (Harrison ve ark., 2020; Parasher, 2021; Tay ve ark., 2020).

COVID-19 gastrointestinal sistemi de etkileyerek kusma, karın ağrısı ve ishal gibi semptomlara neden olabilmektedir. Gastrointestinal sistem epitel hücrelerinde ACE2 reseptörünün bulunması ve dışkı örneklerinde SARS-CoV2 RNA'sının gösterilmesi bu semptomların fizyopatolojisini açıklamaktadır. Bu semptomların yanında COVID-19 hastalarında karaciğer hasarı da görülmektedir. Hastalığın şiddeti ile artmakla birlikte bilirubin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve gamma glutamil

transferaz düzeylerinde artış gösterilmiştir. Fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte hepatositlerin virüs ile doğrudan hasarı, immün aracılı hasar veya ilaç hepatotoksitesi olabileceği düşünülmektedir (Wong ve ark., 2020).

Akut böbrek hasarı, kritik hastalarda ARDS'den sonra ikinci sıklıkta görülür ve mortalitenin bağımsız bir belirteçidir. Hematüri ve proteinürinin varlığı daha yüksek mortalite oranı ile ilişkilidir. Ölümcül seyreden COVID-19 hastalarında ABH insidansının %30 olduğu tahmin edilmektedir. Fizyopatolojisinde dört olası mekanizmadan bahsedilmektedir: 1) Hipovolemi, 2) ARDS ile ilişkili ABH, 3) Sitokin fırtınası ile ilişkili ABH, 4) ACE2 karboksipeptidaz ile podosit ve proksimal tubul hücrelerine doğrudan viral tropizm (Ahmed ve ark., 2020).

Cilt bulguları, COVID-19'da görülen akciğer dışı bulgulardan biridir ve bildirilme sıklığı artmakla beraber insidansı tahmin edilememektedir. Cilt bulgularının fizyopatolojisinde SARS-CoV2'nin yeri henüz net olarak bilinmemekle birlikte diğer viral enfeksiyonlara veya bu hastalıklara karşı kullanılan ilaçlara karşı gelişen cilt lezyonları ekarte edilmelidir. COVID-19'da görülebilen cilt bulguları arasında ürtikeryal döküntüler, makülopapüler döküntüler, purpurik döküntüler, akral lezyonlar, papüloveziküler döküntü ve livedoid erüpsiyonlar bulunmaktadır (Genovese ve ark., 2021; Seirafianpour ve ark., 2020).

COVID-19'da görülen göz bulguları retina, koroid ve konjonktiva epitelinde bulunan ACE2 reseptörleri ile açıklanabilmektedir. Çok çeşitli göz bulguları rapor edilmekle birlikte kuru göz, bulanık görme, yabancı cisim hissi, konjonktivit, kemozis, fotofobi ve kaşıntı hissi bunlardan bazılarıdır (Lai ve ark., 2020; Nasiri ve ark., 2021).

COVID-19 hastalarında baş dönmesi, baş ağrısı, bilinç değişikliği, konfüzyon, koku ve tat kaybı, nöbet ve inme gibi nörolojik semptom ve bulgular rapor edilmiştir. SARS-CoV2'nin esas olarak iki yoldan santral sinir sistemine girdiği ileri sürülmektedir. Birincisi sistemik vasküler yayılım ile, ikincisi ise etmoid kemiğin kribriform plağı boyunca lokal olarak ilerleyerek. Birinci yayılım yolunda santral sinir sistemi vasküler endotel hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörünün etkili olduğu öne sürülmüştür. İkinci yayılım yolunun ise koku kaybı bildirilen hastalarda etkili olabileceği düşünülmüştür (Whittaker ve ark., 2020).

Güncel literatürde, özgeçmişinde kardiyovasküler hastalık öyküsü olan SARS-CoV2 ile enfekte hastaların klinik şiddetinin ve mortalite oranının artmış olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte COVID-19 hastalarında miyokardiyal enfarktüs, sitokin fırtınası, kalp yetmezliği, sistemik inflamasyon, miyokardit, aritmi, miyokard hasarı, kardiyak arrest, trombotik olaylar ve kardiyotoksisite gibi kardiyovasküler komplikasyonlar tetiklenmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalarında semptomların başlangıcından 8-15 gün sonra bu komplikasyonlar gelişebilmektedir. Kardiyovasküler komplikasyonların altta yatan mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç varsayım mevcuttur. Bunlar, SARS-CoV2'nin neden olduğu direkt miyokardiyal hasar ya da enfeksiyon, sitokin fırtınası, hipoksemi ya da akciğer yetmezliği, sistemik enflamasyon, yaygın damar içi pıhtılaşma ve stres ilişkili kardiyomiyopatidir. Tüm bu komplikasyonların merkezinde ise SARS-CoV2'nin ACE2 reseptörleri ile hücre içine girişi rol almaktadır (Magadum ve Kishore, 2020).

Tromboembolik komplikasyonlar COVID-19 hastalarında görülen akciğer dışı tutulumlardan biridir. Bu komplikasyonlar arasında akut ekstremitte iskemisi, abdominal ve torasik aort trombozu, mezenterik iskemi, miyokardiyal enfarktüs, akut serebrovasküler olay, venöz tromboembolizm ve yaygın damar içi pıhtılaşma bulunmaktadır. SARS-CoV2 ile trombositlerin etkileşimi trombosit aktivasyonunu ve pro-trombotik durumu tetiklemektedir. Bununla birlikte direkt viral mikrovasküler travma ile doku faktörünün açığa çıkması, lökosit aktivasyonu, İL-8, İL-6, TNF α , CRP gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı ve fibrinojen seviyelerinde yükselme görülmektedir. Böylelikle koagülasyon kaskadı hem intrensek ve hem de ekstrenek yoldan aktive olarak hiperkoagülasyona ve tromboembolik olayların gelişimine neden olmaktadır (Avila ve ark., 2021; Page ve Ariëns, 2021).

COVID-19 enfeksiyonunun mortalite oranı yaklaşık olarak %3'tür. Dolayısıyla bu oran %10 olan SARS-CoV ve %35 olan MERS-CoV'a kıyasla daha düşüktür. Mevcut kanıtlar kötü sonuçlar için risk faktörlerinin ileri yaş, iskemik kalp hastalığı, diyabet, kronik akciğer hastalığı ve hipertansiyon olduğunu göstermektedir (Pascarella ve ark., 2020).

2.1.6. Tanı

COVID-19'un sıklıkla görülen semptomları arasında gribal semptomlar olması, özellikle grip sezonlarında diğer viral enfeksiyonlardan ayrımında zorluklara neden olmaktadır. İlk günlerde halsizlik, ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve öksürük gibi hafif klinik bulgu ve semptomlarla başlayabilen COVID-19 hastalığı, özellikle altta yatan kronik akciğer hastalığı veya kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve yaşlılarda kısa sürede şiddetli hale gelebilir. COVID-19'un mortalite oranı her ne kadar SARS ve MERS'e göre düşük olsa da bulaşıcılığı ve yayılımı oldukça hızlıdır. Bu nedenle COVID-19'un erken dönemde tanısının konması, bu hastaların sağlıklı insanlardan izolasyonuna ve tedavilerinin erken başlamasına imkân sağlamaktadır (Alsharif ve Qurashi, 2021).

Halen SARS-CoV2'nin tanısında altın standart nükleik asit temelli bir test olan RT-PCR'dir. Ancak bu testin yalancı negatifliği de göz önüne alınarak akciğer görüntülemesi ve bazı laboratuvar testleri de COVID-19 tanısında kullanılmaktadır (Majumder ve Minko, 2021; Pourbagheri-Sigaroodi ve ark., 2020; Rai ve ark., 2021).

2.1.6.1. RT-PCR

RT-PCR, SARS-CoV2'nin tespitinde nazofarengeal ve orofarengeal sürüntüler, bronkoalveolar lavaj sıvıları ve trakeobronşial aspiratların kullanıldığı altın standart tanı yöntemidir. Özgüllüğü çok yüksek olan RT-PCR testinde nadiren de olsa yöntem veya kontaminasyondan kaynaklı yanlış pozitiflik görülebilmektedir (Pascarella ve ark., 2020). Güncel çalışmalarda duyarlılığı %60-80 arasında olduğu belirtilen RT-PCR testi için temel endişe yanlış negatifliklerdir. Özellikle semptomatik hastalarda negatif sonuç çıkması halinde testin tekrarlanması ve görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Alsharif ve Qurashi, 2021; C. Long ve ark., 2020).

2.1.6.2. Akciğer görüntülemesi

Solunum sistemi, COVID-19 hastalarında ilk etkilenen sistemlerden biridir. RT-PCR testi negatif olan özellikle şüpheli hastalarda, akciğer görüntülemesi tanıya yardımcı olmaktadır (Kovács ve ark., 2021; Sánchez-Oro ve ark., 2020).

Akciğer grafisi hızlı sonuç veren, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir görüntüleme metodudur. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinisyenler tarafından fazla tercih edilmemektedir. Ancak, hastaneye yatırılan hastaların takibinde, ventilatör ile ilişkili pnömotoraks gibi komplikasyonların ve plevral efüzyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir. COVID-19 pnömonisinin ana radyografik bulguları, periferde yoğun olmak üzere bilateral akciğerlerde opasitelerdir (de Farias ve ark., 2020).

Toraks BT hastalarda semptom oluşmadan önce bile bulgu verebilmesi ve akciğer radyografisine göre duyarlılığının daha yüksek olması nedeniyle klinisyenler tarafından daha çok tercih edilmektedir. Özellikle hastalığın evreleri ile uyumlu olarak farklı karakteristik bulgular vermesi nedeniyle COVID-19 tanı ve prognozu öngörmede klinisyenlere yardımcı olmaktadır (Sánchez-Oro ve ark., 2020). COVID-19 pnömonisinin tipik BT bulgusu her iki akciğerde ve multifokal buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyonlardır. Ancak bu bulgular COVID-19'a özgü olmamakla birlikte diğer viral pnömonilerde ve interstisyel akciğer hastalıklarında da görülebilmektedir. Bununla birlikte COVID-19'da organize pnömoniler, ters halo bulgusu, retiküler patern, parankimal bantlar, psödo kaviteler ve nodüller de görülebilir (de Farias ve ark., 2020).

Toraks BT bulguları, COVID-19'un şüphe düzeyini tanımlayan CO-RADS ile beş kategoriye ayrılmıştır.

- CO-RADS 1, COVID-19 açısından çok düşük şüphe düzeyidir ve normal veya enfeksiyon dışı akciğer bulguları olarak tanımlanmaktadır. Amfizem, akciğer tümörleri, nodüller ve fibrozis bu kategoriye girmektedir.
- CO-RADS 2, COVID-19 açısından düşük şüphe düzeyidir ve COVID-19 dışındaki bir enfeksiyon bulgusu olarak tanımlanmaktadır. Bronşit, bronşiolit, akciğer apsesi, bronkopnömoni ve lobar pnömoni bu kategoriye girmektedir.
- CO-RADS 3, COVID-19 açısından riskli şüphe düzeyidir ve COVID-19, diğer viral pnömoniler ve enfeksiyon dışı hastalıklarda görülebilecek akciğer bulguları olarak tanımlanmaktadır.

- CO-RADS 4, COVID-19 açısından yüksek şüphe düzeyidir ve COVID-19 açısından tipik olan ancak bazı viral pnömonilerde de görülebilen akciğer bulguları olarak tanımlanmaktadır.
- CO-RADS 5, COVID-19 açısından çok yüksek şüphe düzeyidir ve COVID-19'un tipik akciğer bulguları olarak tanımlanmaktadır.

Tüm bu kategoriler dışında RT-PCR ile kesin tanısı konulan hastalar CO-RADS 6 olarak, görüntü kalitesi artefakt gibi nedenlerde değerlendirilmeye uygun olmayan hastalar ise CO-RADS 0 olarak tanımlanmaktadır (Penha ve ark., 2021; Prokop ve ark., 2020).

2.1.6.3. Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları, COVID-19 hastalarının tanı ve prognozunu öngörmede klinisyenlere fikir vermektedir. Tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, inflamasyonla ilişkili parametreler ve karaciğer, böbrek ve kalp gibi organların hasarını gösteren biyokimyasal parametreler klinisyenler tarafından değerlendirilmektedir (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark., 2020).

Tam kan sayımı içerisinde en sık rastlanan bulgu lenfopenidir (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2020). Özellikle prognozu kötü COVID-19 hastalarında lenfopeni daha sık görülmektedir (Zhou ve ark., 2020).

Koagülasyon parametrelerinden protrombin zamanında artışla beraber aktive parsiyel tromboplastin zamanında da uzama görülebilmektedir. Aynı zamanda inflamasyonla ilişkili olan bir parametre olan D-Dimer yüksekliği de hastalık progresyonunun önemli bir göstergesidir (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2020).

İnflamasyonla ilişkili parametrelerden CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin ve ferritinde artış görülmektedir. Ferritin ölçümünün hastalık progresyonunu gösterdiği ve tanısal amaçlı da kullanılabileceği bildirilmiştir (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark., 2020).

COVID-19 hastalarında sıklıkla görülen diğer laboratuvar bulguları ALT, AST, LDH, Troponin, Kreatinin, İL-6 yüksekliği ve albümin düşüklüğüdür. Özellikle LDH ve

Troponin prognozu kötü olan hastalarda daha yüksek düzeylerde (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2020).

2.1.7. Tedavi

Kesinleşmiş tedavi rejimlerinin yokluğu nedeniyle hastalık şiddetine göre erken risk sınıflandırması terapötik yaklaşımların temelini oluşturmaktadır (Patrucco ve ark., 2021).

Asemptomatik ve hafif semptomları olan hastalarda evde semptomatik tedavi önerilmektedir. Yatak istirahati, yeterli kalori alımı, su tüketimi, psikoterapi, vitamin C ve probiyotikler önerilirken, rutin antibiyotik ve antiviral tedavi önerilmemektedir. Bununla birlikte hastalığın diğer aile üyelerine ve sağlık personellerine bulaşını önlemek için uygun izolasyon koşulları sağlanmalıdır (Rehman ve ark., 2021).

Pnömonisi ve ciddi semptomları olan hastalarda antiviral, anti-İL-6, kortikosteroid, konvelesan plazma, antikoagülan ve antitrombotiklerin bulunduğu çeşitli tedavi stratejileri uygulanmaktadır (Patrucco ve ark., 2021). Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir, Favipiravir, Ribavirin, Klorokin/Hidroksiklorokin ve İvermektin gibi çeşitli antiviraller bulunmasına karşın etkinlikleri net olarak gösterilmediği için sık kullanılmamaktadır (Forchette ve ark., 2021). Kortikosteroidler, özellikle şiddetli vakalarda pulmoner inflamasyonu baskılamak ve akciğer hasarını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ferritin ve D-Dimer gibi inflamatuvar ve İL-6 gibi proinflamatuvar ajanlar tarafından tetiklenen inflamasyonu baskılamak amacıyla Tocilizumab gibi İL-6 inhibitörleri şiddetli COVID-19 hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Tromboembolik olaylara yatkınlığı nedeniyle özellikle hastaneye yatırılan ve kontrendikasyonu bulunmayan tüm COVID-19 hastalarına tercihen düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboprofilaksi önerilmektedir (Patrucco ve ark., 2021). Antiviral tedavilere yanıtı olmayan hastalarda konvelesan plazma tedavisi çok önemli bir rol oynamaktadır. İyileşmiş hastaların antiviral antikorları konvelesan plazma ile COVID-19 hastalarının sitokin yanıtını baskılayarak tedaviye yardımcı olmaktadır (Chilamakuri ve Agarwal, 2021).

2.2. sST2

sST2 geni, 2. kromozomun uzun kolu üzerinde bulunmaktadır. Genin ST2L, sST2, ST2V ve ST2LV olmak üzere dört adet transkripsiyon ürünü bulunmaktadır. Bunlardan yalnızca hücre membranında bulunan (ST2L) ve serumda çözünür halde bulunan (sST2) formları biyolojik olarak aktiftir (Kakkar ve Lee, 2008; Ragusa ve ark., 2021).

ST2L ilk olarak 1989 yılında fibroblast hücreleri üzerinde İL-1 reseptör ailesinin bir üyesi olarak keşfedilmiştir. ST2L, İL-33 sinyal yolağı üzerinde önemli bir bileşen olmakla birlikte mast hücreleri, CD8+ ve CD4+ T hücreleri, eozinofilik ve bazofilik granülositler, monositler, dendritik hücreler, doğal katil hücreler, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlarda eksprese edilmektedir (Xu ve ark., 2017). İL-33, doku hasarı olduğu durumlarda ST2L ile bağlanarak inflamatuvar genlerin transkripsiyonuna ve dolayısıyla inflamatuvar sitokin, kemokin ve immün yanıtın oluşmasına neden olmaktadır (Pusceddu ve ark., 2019).

sST2 esas olarak fibroblastlar tarafından eksprese edilirken, İL-33 için bir tuzak reseptör olarak görev almaktadır (Hoogerwerf ve ark., 2010). Serumda serbest halde bulunan sST2, İL-33'ü bağlayarak ST2L ile etkileşimini ve dolayısıyla biyolojik etkilerinin oluşmasını önlemektedir (Kakkar ve Lee, 2008). Normalde ölçülemeyecek kadar düşük serum konsantrasyonu olan sST2 otoimmün hastalıklar, astım, idiyopatik pulmoner fibrozis, ARDS, kalp yetmezliği, akut miyokardiyal enfarktüs, sepsis, transplant reddi ve gastrointestinal hastalıklarda yükselmektedir (Ragusa ve ark., 2021; Xu ve ark., 2017).

Kardiyak stres veya hasar durumunda İL-33 ve ST2 gen ekspresyonu artmaktadır (Ragusa ve ark., 2021). Bununla birlikte İL-33/ST2L kompleksi fibrozis ve hipertrofinin önlenmesi, ventriküler fonksiyonların korunmasını sağlayarak kardiyoprotektif etki göstermektedir (Kakkar ve Lee, 2008). Yapılmış çalışmalarda akut miyokardiyal enfarktüste, akut ve kronik kalp yetmezliklerinde serumda artmış sST2 seviyelerinin İL-33/ST2L kompleksinin oluşmasını engelleyerek kardiyak remodeling ve azalmış ejeksiyon fraksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Ragusa ve ark., 2021). Bununla birlikte sST2 seviyelerinin akut miyokardiyal enfarktüs, atrial

fibrilasyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarda iyi bir prognostik biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (Pusceddu ve ark., 2019).

Ayrıca İL-33/ST2 dengesi, diğer inflamatuvar hastalıkların yanı sıra Th2 tipi hastalıklarda da önemlidir. Gerçekten de sST2 bakteriyemi, Graft-Versus-Host Hastalığı ve kanserli hastaların serumlarında hastalık şiddeti ve prognozunun belirleyicisi olarak görev yapar (Hoogerwerf ve ark., 2010).

Pnömoniler, enfeksiyondan ölümlerin önde gelen nedeni olan sepsisin en yaygın sebebidir. Toplum kökenli pnömoni vakalarının çoğunda, doktorlar tanı anında hastalığın şiddetini değerlendirmektedir. Tedavi başlangıcından sonraki erken dönemde mortalite riski yüksek hastaları tespit edebilen biyobelirteçler, hekimlere toplum kökenli pnömoni yönetimini değerştirmede ve hastalık sonuçlarını iyileştirmede yardımcı olmaktadır (Watanabe ve ark., 2015).

SARS-CoV-2 hastalarında kardiyovasküler işlev bozukluğuna neden olan kesin moleküler yollar henüz açıklığa kavuşturulmamış olsa da, inflamasyon, stres ve kardiyak hasarın biyobelirteçlerini değerlendirmenin, hastalarda ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçları tahmin etmede faydalı bir araç olduğu kanıtlanmıştır (Ragusa ve ark., 2021).

ST2'nin nefes darlığı olan ve belirgin bir kardiyak nedeni olmayan acil servis hastalarında da mortalite ve hastaneye yeniden kabulün prognostik bir göstergesi olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir (Benoit ve ark., 2013).

COVID-19 pnömonisinde bir biyobelirteç olarak çözünür ST2'nin potansiyeli özel olarak araştırılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu prospektif gözlemsel çalışma Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 01.10.2021-30.04.2022 tarihleri arasında başvuran ve olası COVID-19 ön tanısı konan hastalarla gerçekleştirildi.

Çalışma öncesinde Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu 2021-09-14T21_00_47 sayılı onayı ve Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 07.07.2021 tarih ve 428 sayılı onayı alındı.

Çalışma kapsamında sorumlu doktoru tarafından hastalara yönelik olarak uygulanan değerlendirme süreçleri ve tanısal yaklaşımlara herhangi bir şekilde müdahalede bulunulmadı. Süreci tamamlanan hastalar içerisinde çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olanlar belirlenerek çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzeri ve çalışmaya katılmaya onam veren hastalar
- COVID-19 semptomları ile başvuran hastalar
- Sorumlu hekimi tarafından COVID-19 panel kanları ve BT görüntülemesi istenen hastalar
- RT-PCR ile SARS-CoV2 ile enfekte olduğu doğrulanan hastalar

3.3. Dışlama Kriterleri

- RT-PCR sonucu negatif çıkan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar
- Bronşial astım öyküsü olan hastalar
- Kistik fibrozisli hastalar

- Aktif AC tüberkülozlu hastalar
- Bağışıklığı baskılanmış hastalar
- Aktif neoplazisi olan hastalar
- Son bir ay içerisinde operasyon öyküsü olan hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- Romatolojik hastalık öyküsü olan hastalar
- Son bir ay içerisinde aktif enfeksiyonu olan hastalar

3.4. Hasta Seçimi ve Veri Girişi

Çalışma sürecinde dahil edilme kriterlerine uyan 132 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin ilk karşılama ve sonlanım arasında geçen tüm süreçlere dair veriler, hasta dosyası ve hastane otomasyon sisteminden elde edilerek önceden hazırlanmış olan hasta değerlendirme formuna kaydedildi. Bu kapsamda hazırlanmış olan değerlendirme formuna hastaların demografik verileri (cinsiyet ve yaş), başvuru şikayetleri (boğaz ağrısı, ateş, nefes darlığı, öksürük, kas/eklem ağrısı, kırgınlık, karın ağrısı/ishal, diğer), ek hastalıkları (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, malignite, serebrovasküler olay, diğer), vital bulguları (Glaskow Koma Skoru, tansiyon, oksijen saturasyon, dakika solunum sayısı, nabız, vücut ısısı), klinik spektrum (asemptomatik, hafif, orta, şiddetli, kritik), CURB-65 Skoru, PSI Skoru, yatış süresi, RT-PCR sonucu, toraks BT CO-RADS Skoru, laboratuvar tetkikleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, CRP, laktat, troponin, ferritin, D-Dimer, pH), acil servisteki sonlanımı, hastane yatış gün sayısı, takiplerinde yoğun bakım ve entübasyon ihtiyacı olup/olmadığı kaydedilmiştir.

Çalışma kapsamında hastalar klinik spektrumlarına göre dört gruba ayrılarak incelendi:

- Hafif klinik; öksürük, halsizlik, ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, koku ve tat kaybı, ishal, bulantı ve kusma
- Orta klinik; akciğer tutulumu ve oda havasında $SpO_2 \geq 94$

- Şiddetli klinik; solunum sayısı >30/dk, SpO₂ <%94, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, akciğer tutulumu >%50
- Kritik klinik; ARDS, septik şok, kardiyak disfonksiyon

Hastaların risk değerlendirmesinde CURB-65 ve PSI skorlama sistemleri kullanılmıştır ve risk grupları aşağıda belirtildiği şekilde kabul edilmiştir (Alyacoubi ve ark., 2018; Fine ve ark., 1997).

CURB-65 risk skorlama sistemine göre:

- Düşük Riskli : 0 ve 1 puan alan hastalar
- Orta Riskli : 2 puan alan hastalar
- Yüksek Riskli : 3,4 ve 5 puan alan hastalar

PSI risk skorlama sistemine göre:

- Düşük Riskli : 90 ve altında puan alan hastalar
- Orta Riskli : 90 ve 131 arasında puan alan hastalar
- Yüksek Riskli : 131 ve üzerinde puan alan hastalar

3.5. Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serumları ayrılmıştır. Serumlar alikotlanarak -80°C derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklanmıştır. Çalışma günü kullanılacak kit ve serumlar oda ısısına getirilmiştir. sST2 testi; (Human sST2 ELISA Kit, Elabscience Co., Wuhan, China) mikroelisa yöntemi ve Sandwich-ELISA prensibi ile çalışmaktadır. ELISA çalışması Triturus otomatize cihazında (Grifols Diagnostic, İspanya) çalışılmıştır. Kitin içerisindeki mikropate, insan sST2'sine özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Örnekler ve standartlar mikropate kuyucuklarına eklenmiş ve spesifik antikor ile birleştirilmiştir. Daha sonra İnsan sST2 ve Avidin-Horseradish Peroxidase konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikor, her bir mikropate kuyucuğuna art arda eklenerek ve inkübe edilmiştir. Serbest bileşenler yıkandıktan sonra substrat eklenmiştir. Yalnızca İnsan sST2, biyotinlenmiş saptama antikor ve Avidin-Horseradish Peroxidase konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünmektedir. Enzim-substrat reaksiyonu, stop solüsyonunun eklenmesiyle sonlanmış ve renk sararmıştır. Optik yoğunluk (OD), 450±2 nm dalga boyunda

spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. OD değeri, İnsan sST2 konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'si standart eğriyle karşılaştırarak sST2 değeri kantitatif olarak ng/mL (signal/cut off) biriminde hesaplanmış ve kaydedilmiştir.

3.6. İstatiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 21.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılıma uyup uymamasına göre sürekli değişkenlerin gösterilmesinde Mean $\pm$ SD ve ortanca (IQR) değerleri kullanılmıştır. Parametrik ve non-parametrik değerlerin istatistiksel analizlerinde Mann Whitney U, Independent Sample T testi ve Kruskal Wallis H testlerinden faydalanılmıştır. Nominal kategorik veriler paylaşılırken yüzdeler veriler kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin kestirim değerinin hesaplanmasında Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapılmıştır. Tüm testler, %5'lik bir iki taraflı anlamlılıkla yapılmış ve her son nokta için mutlak ve göreceli etkiler ve bunlara karşılık gelen %95 güven aralıkları, Altman ve arkadaşlarının önerdiği şekilde hesaplanmıştır (Altman ve ark., 2000).

4. BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 hastası olduğu RT-PCR ile doğrulanan 132 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 37 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaş değeri 67 (54,30-80,00) yıl, kontrol grubunun ise 26 (25,00-35,50) yıldır ($p<0,001$). Hastaların %54,5'i kadın, %45,5'i erkek; kontrol grubunun ise %45,9'u kadın, %54,1'i erkekti. Tablo 4.1'de katılımcıların demografik verileri gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik verileri

		Hasta (n=132)	Kontrol Grubu (n=37)
Yaş [ortanca (IQR)]		67 (54,30-80,00)	26 (25,00-35,50)
Cinsiyet	Kadın [n (%)]	72 (54,5)	17 (45,9)
	Erkek [n (%)]	60 (45,5)	20 (54,1)

Başvuru anındaki şikayetleri ilişkin bilgiler Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan hastaların hastaneye başvuru anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde; öksürüğün %41,7 oranıyla en sık görülen şikayet olduğu, bunu %39,4 oranıyla nefes darlığı ve %30,3 oranıyla kırgınlık şikayetlerinin takip ettiği saptanmıştır.

Tablo 4.2. Başvuru anındaki şikayetlere ilişkin bilgiler

Başvuru Şikayeti	n	%
Ateş	26	19,7
Boğaz Ağrısı	10	7,6
Öksürük	55	41,7
Nefes Darlığı	52	39,4
Kas/Eklemler Ağrısı	31	23,5
Kırgınlık	40	30,3
Karın Ağrısı/İshal	4	3
Diğer	5	3,8

Çalışmaya dahil edilen hastalar sahip oldukları ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 85 (%64,4) hastanın en az bir ek hastalığı sahip olduğu ve hipertansiyonun %50 oranla en sık görülen, diyabetin %30,3 oranla en sık görülen ikinci ek hastalık olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Ek hastalıkların dağılımı

Ek Hastalıklar	n	%
Koroner Arter Hastalığı	17	12,8
Hipertansiyon	66	50,0
Diyabet	40	30,3
Malignite	4	3,0
Serebrovasküler Hastalık	5	3,8
Diğer	12	9,1

Çalışmaya dahil edilen hastaların vital bulgularının ortalanca değerlerinin dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Buna göre sistolik kan basıncı (SKB) 120 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) 70 mmHg, saturasyon değeri %92, dakika solunum sayısı 22, dakika nabız sayısı 90, ateş değeri 36,50 °C olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.4. Vital bulguların dağılımı

Vital Bulgular	Ortanca	IQR
SKB (mmHg)	120,00	110,00-140,00
DKB (mmHg)	70,00	60,00-80,00
Saturasyon (%)	92,00	80,00-96,80
Solunum Sayısı (/dk)	22,00	19,30-28,00
Nabız (/dk)	90,00	80,00-102,00
Ateş (°C)	36,50	36,30-36,80

Tablo 4.5'te çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar tetkiklerinin sonuçlarına ilişkin değerler verilmiştir.

Tablo 4.5. Laboratuvar verileri

Laboratuvar	Referans Aralık	Ortanca (IQR)
WBC	4,60 – 10,20 K/uL	7,30 (5,90-10,30)
Nötrofil	2,00 – 6,90 K/uL	5,70 (4,00-8,50)
Lenfosit	0,60 – 3,40 K/uL	1,00 (0,70-1,60)
CRP	0 – 5 mg/L	126,40 (35,10-201,00)
Laktat	0,50 – 1,60 mmol/L	1,70 (1,20-2,20)
Troponin	0 – 34,20 ng/L	10,30 (3,8-56,5)
Ferritin	21,81 – 274,66 µg/L	389,10 (164,1-848,0)
D-Dimer	0 – 500 ugFEU/L	658,00 (466,5-1360,0)
pH		7,39 (7,35-7,43)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %18,9'unun toraks BT CO-RADS skoru 1, %68,2'sinin ise toraks BT CO-RADS skoru 5 olarak saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Toraks BT CO-RADS skorları

CO-RADS Skoru	n	%
CO-RADS 1	25	18,9
CO-RADS 2	10	7,6
CO-RADS 3	2	1,5
CO-RADS 4	5	3,8
CO-RADS 5	90	68,2

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik spektrumlarına ilişkin veriler Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Hastaların %18,9’unun hafif kliniğe, %31,1’inin orta kliniğe, %36,4’ünün şiddetli kliniğe, %13,6’sının ise kritik kliniğe sahip olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.7. Klinik spektruma ilişkin veriler

Klinik Şiddeti	n	%
Hafif	25	18,9
Orta	41	31,1
Şiddetli	48	36,4
Kritik	18	13,6

Çalışmaya dahil edilen hastaların şiddet skorlamaları ile gruplandırılması sonucu elde edilen veriler Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Şiddet sınıflandırmalarına ilişkin veriler

Risk Skoru	Düşük	Orta	Yüksek
CURB-65 [n (%)]	64 (48,5)	31 (23,5)	37 (28,0)
PSI [n (%)]	68 (51,5)	43 (32,6)	21 (15,9)

Çalışmaya katılan hastaların ilk değerlendirme sonucu %24,2’si acil servisten taburcu edilirken %27,3’üne servis, %48,5’ine yoğun bakım yatışı verildiği belirlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Acil servis sonlanımı

Sonlanım	n	%
Taburcu	32	24,2
Servis Yatış	36	27,3
YBÜ Yatış	64	48,5

Çalışmaya dahil edilen hastaların takiplerinde gereken entübasyon ihtiyacı ve üç aylık mortalite verileri Tablo 4.10’da gösterildiği gibidir.

Tablo 4.10. Entübasyon ihtiyacı ve üç aylık mortalite verileri

	n	%
Entübasyon İhtiyacı	43	32,6
Üç Aylık Mortalitesi	44	33,3

Serum sST2 seviyelerinin hasta grubundaki ortalanca değerinin 162,00 ng/ml, kontrol grubundaki ortalanca değerinin ise 3,60 ng/ml olduğu, hastaların serum sST2 seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.11).

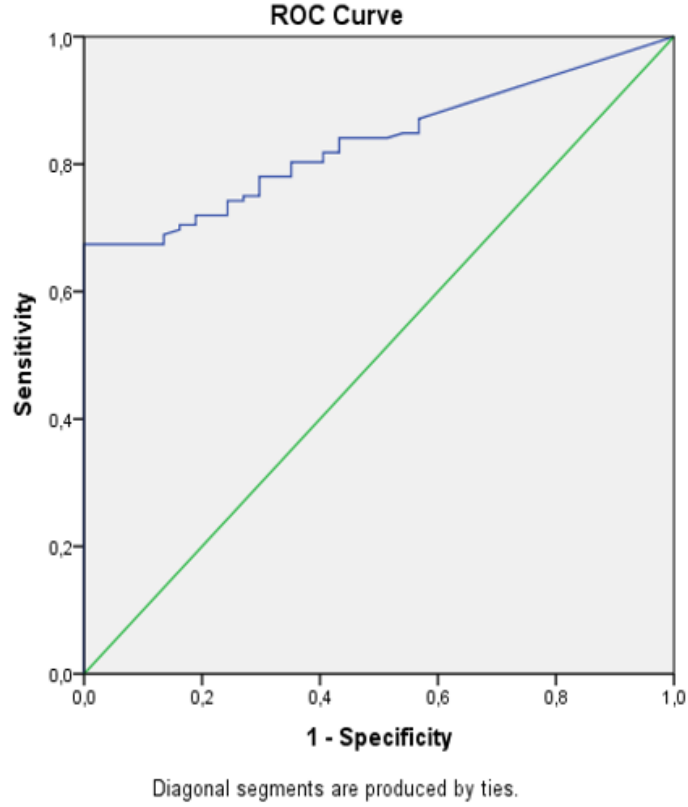
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunun sST2 düzeyleri

	Hasta	Kontrol	p Değeri
sST2 (ng/ml)	162,00	3,60	<0,001

COVID-19 tanısında sST2'nin en iyi tanısal performans 9,60 ng/ml üzerinde sahip olduğu ve bu değerin üzerinde olduğunda da %75 duyarlılık ve %73 özgüllük ile COVID-19 hastalarını kontrol grubundan ayırmakta kullanılabileceği saptanmıştır (Tablo 4.12) (Şekil 4.1).

Tablo 4.12. COVID-19 tanısında sST2 seviyesinin tanısal performansı

	Eşik Değer (ng/ml)	AUC (%95 CI)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
sST2 (ng/ml)	9,60	0,83 (0,77-0,89)	75	73



Eğri Altında Kalan Alan				
Test Edilen Değişken: sST2				
Alan	Standart Hata	Asimptotik Anlamlılık	%95 Asimptotik Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
,834	,030	,000	,776	,893

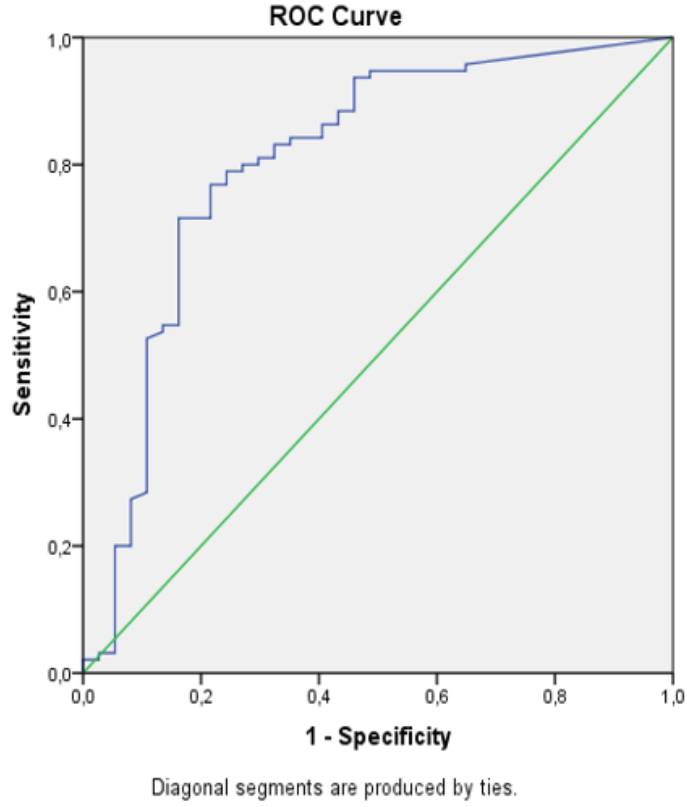
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği

CO-RADS skoru 1,2 ve 3 olan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri 4,80 ng/ml iken, CO-RADS skoru 4 ve 5 olan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri 227,00 ng/ml olarak saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. CO-RADS skoru gruplarına göre sST2 değerleri

	CO-RADS 1-2-3	CO-RADS 4-5	p Değeri
sST2 (ng/ml)	4,80 (0-97,10)	227,00 (108,00-325,00)	<0,001

Eşik değer olarak 102,50 ng/ml kabul edildiğinde, CO-RADS 4 ve 5'i öngörmede sST2'nin %78,9 duyarlılık ve %75,7 özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.2) (Tablo 4.14).



Eğri Altında Kalan Alan				
Test Edilen Değişken: sST2				
Alan	Standart Hata	Asimptotik Anlamlılık	% 95 Asimptotik Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
,806	,047	,000	,713	,899

Şekil 4.2. CO-RADS skoru 1-2-3 ve 4-5 olan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği

Tablo 4.14. sST2'nin CO-RADS 4 ve 5'i öngörmede tanısal değeri

	Eşik Değer (ng/ml)	AUC (%95 CI)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	P
sST2 (ng/ml)	102,50	0,80 (0,71-0,89)	78,9	75,7	<0,001

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik spektrumları ile serum sST2 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4.15).

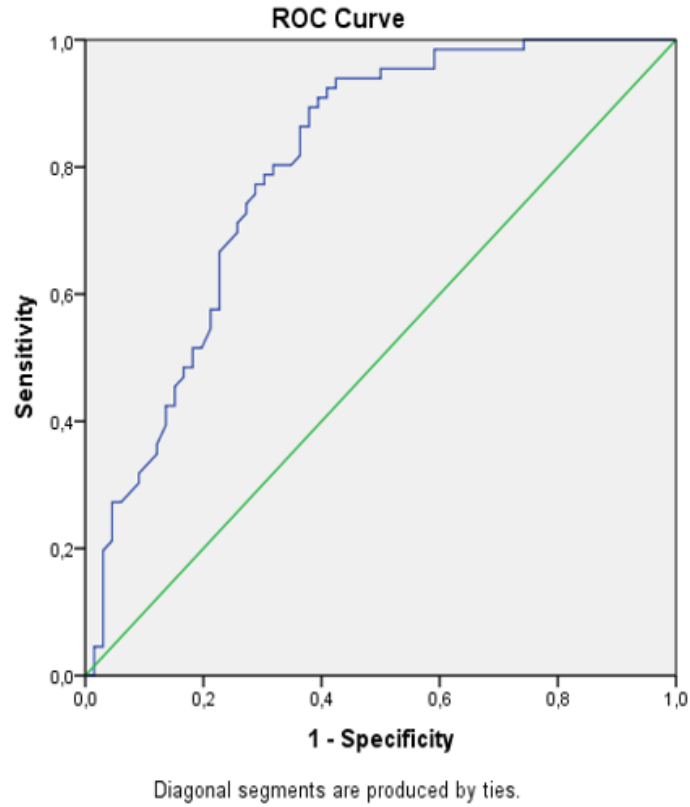
Tablo 4.15. Klinik spektruma göre gruplandırılan hastaların sST2 seviyeleri

Klinik Şiddet	Hafif	Orta	Şiddetli	Kritik	P
sST2 (ng/ml)	2,60 (0-14,60)	119,00 (6,70-267,00)	237,00 (137,00-319,80)	326,00 (217,00-702,50)	<0,001

sST2 seviyesi eşik değeri olarak 157 ng/ml olarak kabul edildiğinde, %74,2 duyarlılık ve %72,7 özgüllük ile şiddetli-kritik kliniğe sahip grubu hafif-orta kliniğe sahip gruptan ayırmaktadır (Tablo 4.16) (Şekil 4.3).

Tablo 4.16. Hafif-orta ile şiddetli-kritik klinik ayrımında sST2 seviyesi

	Eşik Değer (ng/ml)	AUC (%95 CI)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
sST2 (ng/ml)	157,00	0,80 (0,72-0,88)	74,2	72,7



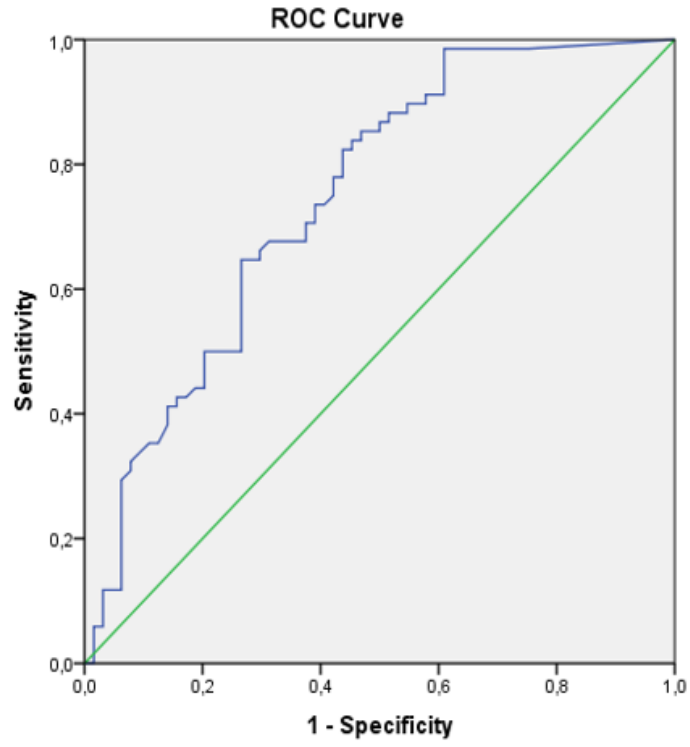
Eğri Altında Kalan Alan				
Test Edilen Değişken: sST2				
Alan	Standart Hata	Asimptotik Anlamlılık	%95 Asimptotik Güven Aralığı	
Alt Sınır	Üst Sınır			
,800	,039	,000	,724	,876

Şekil 4.3. Hafif-orta ile şiddetli-kritik klinikteki hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği

Çalışmaya dahil edilen hastaların CURB-65 ve PSI şiddet skorlama sistemlerine göre gruplandırılması ve sST2 seviyelerinin şiddet gruplarını öngörmedeki tanısal performansı Tablo 4.17, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Şiddet grupları ve sST2'nin şiddet gruplarını öngörmede tanısal değeri

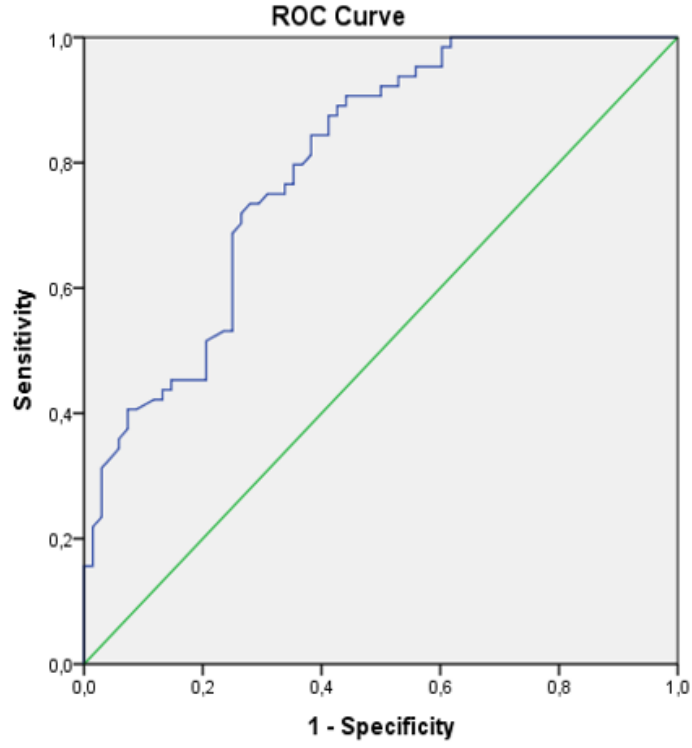
Şiddet Grupları	CURB-65		PSI	
	0-1 Puan	2-5 Puan	≤90 Puan	>90 Puan
sST2 (ng/ml)	17,60	233,50	16,10	244,50
p	<0,001		<0,001	
Eşik Değer (ng/ml)	162,00		162,00	
AUC (%95 CI)	0,75 (0,67-0,83)		0,80 (0,73-0,88)	
Duyarlılık (%)	67,6		73,4	
Özgüllük (%)	68,7		72,1	



Diagonal segments are produced by ties.

Eğri Altında Kalan Alan				
Test Edilen Değişken: sST2				
Alan	Standart Hata	Asimptotik Anlamlılık	%95 Asimptotik Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
,745	,043	,000	,661	,829

Şekil 4.4. CURB-65 skoru 0-1 ve 2-5 olan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği

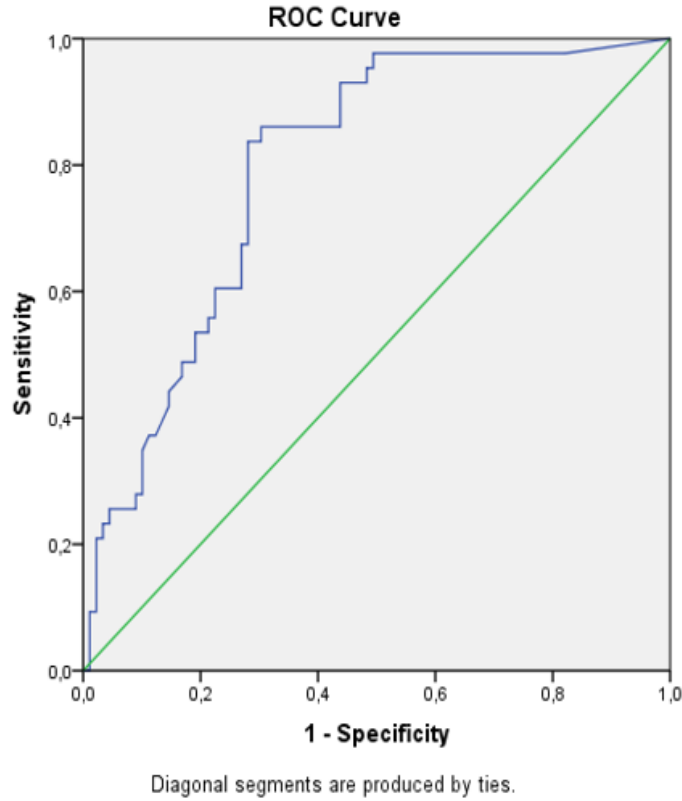


Diagonal segments are produced by ties.

Eğri Altında Kalan Alan				
Test Edilen Değişken: sST2				
Alan	Standart Hata	Asimptotik Anlamlılık	%95 Asimptotik Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
,798	,038	,000	,725	,872

Şekil 4.5. PSI skoru ≤ 90 Puan ve >90 olan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği

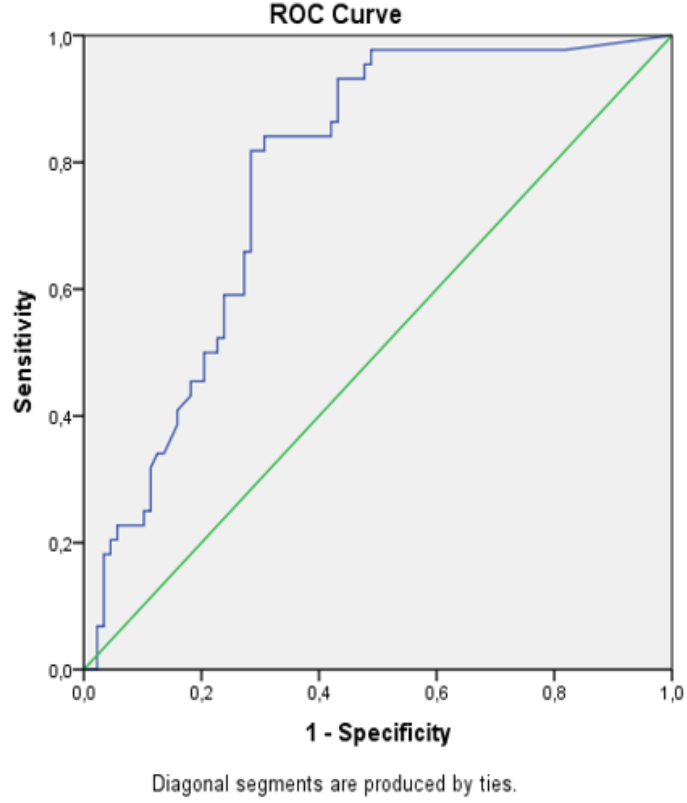
Takiplerinde entübasyon ihtiyacı olan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri 280,00 ng/ml iken; entübasyon ihtiyacı olmayan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri 61,10 ng/ml olarak saptanmıştır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,001$). Entübasyon ihtiyacını öngörmede sST2 eşik değeri 193,50 ng/ml olarak kabul edildiğinde %83,7 duyarlılık ve %71,9 özgüllük ile tanısal değere sahiptir (Şekil 4.6).



Eğri Altında Kalan Alan				
Test Edilen Değişken: sST2				
Alan	Standart Hata	Asimptotik Anlamlılık	%95 Asimptotik Güven Aralığı	
Alt Sınır	Üst Sınır			
,795	,039	,000	,718	,872

Şekil 4.6. Entübasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği

Üç aylık mortaliteye sahip olan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri 272,50 ng/ml iken; üç aylık mortalitesi olmayan hasta grubunun ortalanca sST2 değeri 55,90 ng/ml olarak saptanmıştır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Üç aylık mortaliteyi öngörmeye sST2 eşik değeri 193,50 ng/ml olarak kabul edildiğinde %81,8 duyarlılık ve %71,6 özgüllük ile tanılabilir değere sahiptir (Şekil 4.7) (Tablo 4.18).



Eğri Altında Kalan Alan				
Test Edilen Değişken: sST2				
Alan	Standart Hata	Asimptotik Anlamlılık	%95 Asimptotik Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
,778	,040	,000	,699	,857

Şekil 4.7. Üç aylık mortalitesi olan ve olmayan hasta gruplarının sST2 seviyelerine göre ROC eğrisi grafiği

Tablo 4.18. Entübasyon ve üç aylık mortaliteye göre hasta grupları ve sST2 verileri

Hasta Grupları	Entübasyon İhtiyacı		Üç Aylık Mortalite	
	Evet	Hayır	Evet	Hayır
sST2 (ng/ml)	280,00	61,10	272,50	55,90
p	<0,001		<0,001	
Eşik Değer (ng/ml)	193,50		193,50	
AUC (%95 CI)	0,80 (0,72-0,87)		0,78 (0,70-0,85)	
Duyarlılık (%)	83,4		81,8	
Özgüllük (%)	71,9		71,6	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

COVID-19 tüm yaş gruplarını etkileyebilen bir hastalıktır. SARS-CoV2'ye duyarlılık yaşla birlikte artarken, özellikle 60 yaş üzeri insanların komorbiditelerin artması, hayati organların rezerv kapasitesinin azalması ve bunlarla birlikte immün sistemlerinin bozulmasının enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırdığı düşünülmektedir (Goldstein ve ark., 2021; Pijls ve ark., 2021). Bonanad C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu İspanya merkezli 611 583 hastanın dahil edildiği bir meta analizde COVID-19 hastalarında ortalama yaşın 61,30/yıl olduğu saptanmıştır (Bonanad ve ark., 2020). Çin merkezli bir diğer çalışmada ise 44 642 COVID-19 hastanın %77,8'inin 30-69/yıl yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020). Bu çalışmaya dahil edilen COVID-19 hastalarında ise ortalama yaş 67,00/yıl (54,30-80,00) olarak saptanmış ve bu sonuç literatürü destekler niteliktedir.

Literatüre bakıldığında, COVID-19'da erkek cinsiyetin kadın cinsiyetten daha fazla risk altında olduğunu gösteren çalışmalar ağırlıktadır. Birçok predispozan faktör bu sonucun ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Erkeklerin günlük hayatlarında kadınlara oranla daha fazla ev dışında vakit geçirmeleri, farklı şehirler arasında seyahat etmeleri, kısıtlamaların olduğu zamanlarda bile işleri gereği (ilaç, tarım, gıda, nakliye sektörü) insanlarla etkileşim kurmak zorunda kalmaları erkekleri COVID-19 açısından daha riskli hale getirmektedir. Bununla birlikte erkeklerin daha fazla olan alkol ve sigara tüketimi de COVID-19 açısından risk oluşturmaktadır. Sigara kullanımı, aynı zamanda SARS-CoV2 reseptörü de olan ACE2'nin ekspresyonunu artırarak COVID-19 hastalık riskini artırmaktadır (Abate ve ark., 2020; Kragholm ve ark., 2021). Daha önce yapılmış çalışmalarda östrojenin enfeksiyonlara karşı koruyucu rolü olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte X kromozomunun bağışıklıkla ilgili çok sayıda gen içerdiği de bilinmektedir. Tüm bu nedenler kadınların enfeksiyonlara karşı daha dirençli olmasına katkı sağlamaktadır (Kragholm ve ark., 2021). Li J. ve arkadaşlarının 17 168 COVID-19 hastasını inceledikleri meta analizde erkek hastaların oranı %51,8 olarak bildirilmiştir (Li ve ark., 2021). Buna karşın Kragholm K. ve arkadaşlarının 4 842 hasta ile yapmış olduğu çalışmada COVID-19 hastalarının kadın cinsiyet oranı

%52,9 olarak saptanmış ve erkek cinsiyetten daha sık olduğu rapor edilmiştir (Kragholm ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyet ağırlıkta olup (%54,5) bu sonuç Kragholm K. ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir.

SARS-CoV2, tipik olarak üst solunum yolunu enfekte eden; ancak, hastalık şiddetinin ilerlemesiyle pnömoni ve ARDS'ye neden olabilen bir virüstür (Madabhavi ve ark., 2020). Hastaların büyük çoğunluğu hafif ve orta kliniğe sahip iken; yaklaşık %15'lik bir kısmı şiddetli ve ciddi kliniğe sahiptir. Hafif ve progresyon riski olmayan orta kliniğe sahip hastalar için ayaktan tedavi, progresyon riski olan orta kliniğe sahip hastalar için hospitalizasyon, şiddetli ve ciddi kliniğe sahip hastalar için ise hospitalizasyon, oksijen desteği ve yoğun bakım takibi önerilmektedir (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2>, Erişim tarihi: 6 Kasım 2022; Madabhavi ve ark., 2020). Ancak kaynakların sınırlı olması ve birçok hastanede kapasitenin yeterli olmamasından dolayı COVID-19 hastalarında, klinik şiddet, entübasyon ihtiyacı ve mortaliteyi öngörecektir etkin bir triyaj uygulamasının yapılması önerilmektedir (Omeland ve ark., 2021; Varzaneh ve ark., 2022).

COVID-19 hasta triyajı için en sık kullanılan yöntemler arasında risk skorum sistemleri, toraks BT ve laboratuvar tetkikleri ilk sıralarda yer almaktadır (Zeng ve ark., 2020b). Risk skorum sistemleri içerisinde CURB-65 ve PSI COVID-19'daki klinik şiddet ve mortaliteyi öngörmede prognostik değere sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Anurag ve Preetam, 2021; Artero ve ark., 2021; Chen ve ark., 2021; Erdem ve ark., 2020; Guo ve ark., 2020). Laboratuvar tetkikleri arasında ise, özellikle D-Dimer, Ferritin, Troponin, LDH, Prokalsitonin ve CRP düzeylerindeki artışlar ile lenfopeninin hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2020).

sST2 kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, astım, ARDS ve sepsis gibi hastalıklarda çokça araştırılmış, tanısal ve prognostik rolü olduğu ortaya konmuştur. Ancak COVID-19'un tanı ve prognozundaki rolünün araştırıldığı çalışma sayısı ise son derece sınırlıdır (Bhardwaj ve Januzzi, 2010; Ragusa ve ark., 2021). Bu çalışmalarda sST2'nin özellikle klinik spektrum, entübasyon ihtiyacı ve mortaliteyi öngörmedeki etkinliği ve diğer prognostik laboratuvar tetkikleri ile korelasyonu

araştırılmıştır. Buna karşın, CURB-65 ve PSI gibi klinik şiddet skorum sistemlerine göre risk grubunu öngörmedeki değeri hakkında ise bizim yapmış olduğumuz literatür taramasında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (Abers ve ark., 2021; Miftode ve ark., 2021; Omland ve ark., 2021; Sánchez-Marteles ve ark., 2021; Wendt ve ark., 2021; Zeng ve ark., 2020b). Bu konuda Marteles M.S. ve arkadaşları, Zeng Z. ve arkadaşları ve Abers M.S. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda COVID-19 hastaları ile sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu kontrol grupları arasında sST2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (Abers ve ark., 2021; Sánchez-Marteles ve ark., 2021; Zeng ve ark., 2020a). Bu çalışmada da literatürü destekler nitelikte, COVID-19 hasta grubunun ortanca sST2 değerinin sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve eşik değerinin 9,60 ng/ml (duyarlılık: %75; özgüllük: %73) olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki bu sonuçlarla birlikte sST2'nin, COVID-19 tanısında altın standart olan RT-PCR'ın yanlış negatiflik oranı da göz önüne alındığında, hastalığın tanısında klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Hastanelere yüksek hasta başvuruları nedeniyle, ileri hava yolu yönetimi gerektiren veya ölüm riski taşıyan kritik hastaların erken tanınması önemlidir. Hasta yönetimini kolaylaştıracak biyobelirteçler, kaynakların uygun şekilde tahsis edilmesini sağlayabilmektedir. Hastaların çoğunluğu sadece hafif semptomlar yaşarken, bir kısmı da (özellikle yaşlılar ve komorbiditeleri olanlar) akut olarak kritik hastalık düzeyine ulaşabilmektedir. Pandeminin başlarında hasta sayılarının pik düzeyde olduğu dönemde, hastanede yatan hastalarda ölüm oranı %20'ye, yoğun bakım ünitesinde ölüm oranı ise %40'a ulaşmıştır (Long ve ark., 2022).

COVID-19 hastalarının klinik spektrumu asemptomatik klinikten, sepsis, ARDS ve multiorgan yetmezliğinin görüldüğü kritik klinik düzeyine kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) COVID-19 Tedavi Kılavuzuna göre hastaların klinik spektrumları tanımlanırken, semptom, hipoksemi, takipne, pnömonik infiltrasyon, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi kriterlerin varlığı değerlendirilmektedir. Hastaların klinik spektrumlarına göre kategorize edilmesi, hospitalizasyon ve yoğun bakım yatışı kararı verilmesi ve tedavi stratejisinin planlanmasında etkilidir (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>, Erişim tarihi: 24.12.2022; Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus

Pneumonia (Trial Version 7), 2020). Literatürde sST2'nin, COVID-19 hastalarının klinik spektrumlarını öngörmedeki etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Zeng Z. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastaları hafif ve orta klinik olarak gruplandırmış ve iki grubun sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (Zeng ve ark., 2020a). Abers M.S. ve arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada ise hastaları orta, şiddetli, kritik ve ölen şeklinde gruplandırmış ve tüm grupların sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (Abers ve ark., 2021). Bu çalışmada ise COVID-19 hastaları klinik spektruma göre hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak gruplandırılmış ve literatürde bulunan sınırlı sayıdaki çalışmaları destekler nitelikte tüm grupların sST2 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bununla birlikte, bu çalışmada hafif-orta ve şiddetli-kritik klinikteki iki hasta grubunun ayrımında sST2 değerinin en yüksek duyarlılık (%74,2) ve özgüllüğe (%72,7) 157 ng/ml'de sahip olduğu görülmüştür. Çalışmanın bu sonuçları, sST2'nin COVID-19 hastalarının klinik spektrumunu öngörmeye, dolayısıyla hospitalizasyon, yoğun bakım yatışı kararının verilmesi ve tedavi stratejisinin planlanmasında değerli bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir.

COVID-19'da hastalık şiddetini ve mortaliteyi öngörmek için NIH tedavi kılavuzuna göre klinik spektrumu tanımlamanın haricinde çeşitli şiddet skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu şiddet skorlama sistemlerinden biri de toplum kökenli pnömoni için geliştirilmiş, aynı zamanda COVID-19 hastaları için de kullanılan CURB-65 skorlama sistemidir (Guo ve ark., 2020). Konfüzyon, üremi, takipne, hipotansiyon ve 65 yaş kriterlerinin olduğu bu skorlama sisteminde, 2-5 puan alan hastaların hospitalize edilerek tedavi stratejisinin planlanması önerilmektedir. Birçok çalışmada COVID-19'da hastalık şiddetinin ve mortalitesinin öngörülmesinde CURB-65 skorunun etkinliği araştırılmıştır (Anurag ve Preetam, 2021; Artero ve ark., 2021; Chen ve ark., 2021; Guo ve ark., 2020). Ancak literatür değerlendirildiğinde bu çalışma, sST2'nin COVID-19 hastalarının CURB-65 skorunu öngörmedeki etkinliğinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmada CURB-65 skoru 0-1 puan ve 2-5 puan olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların ortanca sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Aynı zamanda CURB-65 skoru 0-1 ile 2-5 puan olan hastaların ayrımında sST2 değerinin en yüksek duyarlılık (%67,6) ve özgüllüğe (%68,7) 162 ng/ml'de sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmanın bu sonuçlarına

göre, sST2'nin hospitalizasyon ve yoğun bakım yatışı kararının verilmesinde göz önünde bulundurulabilecek bir biyobelirteç olduğu anlaşılmaktadır.

COVID-19'da hastalık şiddetinin ve mortalitenin öngörülerek tedavi stratejisinin planlanması amacıyla kullanılan bir başka şiddet skrolama sistemi de PSI'dır. PSI skrolama sisteminde toplamda 20 demografik, komorbid ve klinik değişken değerlendirilmektedir (Han ve ark., 2021). PSI skoru ≤ 70 puan olan hasta grubu için ayaktan takip, 71-90 puan aralığında olan hasta grubu için ayaktan takip veya gözlem, >90 puan olan hasta grubu için ise hospitalizasyon önerilmektedir (Anurag ve Preetam, 2021). Ancak, çok sayıda değişkenin değerlendirilmesi bu şiddet skrolama sisteminin kullanışlı olmasını engellemektedir. Literatürde, PSI skrolama sisteminin COVID-19'da hastalık şiddetinin ve mortalitenin öngörülmesindeki etkinliğinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma vardır; ancak, sST2'nin COVID-19 hastalarının PSI risk gruplarını öngörmeye etkinliğinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (Anurag ve Preetam, 2021; J. Chen ve ark., 2021; Erdem ve ark., 2020; Han ve ark., 2021; Satıcı ve ark., 2020). Bu çalışmada hastalar PSI skoru ≤ 90 ve >90 puan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır ve bu grupların ortanca sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Aynı zamanda sST2'nin, bu iki grubun ayrımında en yüksek duyarlılık (%73,4) ve özgüllüğe (%72,1) 162 ng/ml düzeyinde sahip olduğu görülmüştür. Çalışmanın bu sonuçları ile, sST2 değerinin çok değişkenli PSI skorunu öngörebildiği ve PSI skrolama sistemi yerine kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu görülmüştür.

Literatürde sST2'nin COVID-19'da entübasyon ihtiyacını öngörmedeki etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Wendt R. ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile takiplerinde entübasyon ihtiyacı olan hasta grubu ile olmayan hasta grubunun sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (Wendt ve ark., 2021). Bu çalışmada da Wendt R. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayı destekler nitelikte, takiplerinde entübasyon ihtiyacı olan hasta grubu ile olmayan hasta grubunun sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca sST2 değerinin entübasyon ihtiyacı olan hasta grubu ile olmayan hasta grubunu ayırmada en yüksek duyarlılık (%83,7) ve özgüllüğe (%71,9) 193,50 ng/ml düzeyinde sahip olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar, sST2'nin, entübasyon ihtiyacı olabilecek hastaların ön görülmesinde klinisyene yardımcı olabileceğini göstermektedir. Böylelikle erken

dönemde tedavi stratejilerinin planlanması sağlanarak daha kötü sonuçların önüne geçilebileceğini düşündürmektedir.

sST2'nin COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır (Luft ve ark., 2021; Omland ve ark., 2021; Sánchez-Martelles ve ark., 2021; Wendt ve ark., 2021). Omland ve arkadaşlarının ve Wendt R. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda hastane içi mortalitesi olan ve hayatta kalan hasta gruplarının sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Ek olarak Wendt R. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalar 30 günlük, 60 günlük ve 90 günlük mortalitelerine göre değerlendirildiğinde, mortalitesi olan ve hayatta kalan hasta gruplarının sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Omland ve ark., 2021; Wendt ve ark., 2021). Marteles M.S. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise hastane içi mortalite ve/veya yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hasta gruplarının ayrımında sST2'nin eşik değerinin 58,90 ng/ml olarak kabul edilmesi durumunda %78,6 duyarlılık ve %60,8 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (Sánchez-Martelles ve ark., 2021). Luft T. ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada 28 günlük ventilasyon ve/veya mortalitesi olan ve hayatta kalan hasta gruplarının sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (Luft ve ark., 2021). Bu çalışmanın sonuçları da literatürü destekler nitelikte olup, üç aylık mortalitesi olan hastalarda sST2 değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu iki grubun ayrımında sST2 eşik değerinin 193,50 ng/ml kabul edilmesi durumunda %81,8 duyarlılık ve %71,6 özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar, sST2'nin mortaliteyi öngörmede klinisyene yardımcı olabilecek değerli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, hastaların semptom başlangıç sürelerinin dikkate alınmamasıdır. Ayrıca hastaların yalnızca hastane başvurularında sST2 seviyeleri ölçülmüş olup, ardışık sST2 değeri takibi yapılmamıştır. Çalışmanın literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında yalnızca 90 günü baz alması karşılaştırma bakımından bir kısıtlılık olarak görülebilir.

Elde edilen verilerin doğrulanması ve yorumlanmasına yardımcı olmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç:

1. Çalışmamızdaki COVID-19 hastalarının ortalama yaş değeri 67 (54,3-80)'dir ve kadın cinsiyet oranı %54,5'tir.
2. En sık başvuru şikayeti %41,7 oran ile öksürüktür. Bunu takiben %39,4 oran ile nefes darlığı ve %30,3 oran ile kırgınlık gelmektedir.
3. En sık görülen ek hastalık hipertansiyon olup, çalışmaya dahil edilen hastaların %50'sinde mevcuttur. Hipertansiyonu %30,3 oranı ile diyabet ve %12,8 oranı ile koroner arter hastalığı takip etmektedir.
4. Hasta ve kontrol grubunun ortalama sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
5. sST2, hasta ve kontrol grubunu ayırmada, eşik değeri 9,6 ng/ml olarak kabul edildiğinde %75 duyarlılık ve %73 özgüllüğe sahiptir.
6. CO-RADS 1-2-3 ile CO-RADS 4-5 olan hasta gruplarının ortalama sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
7. sST2, CO-RADS 1-2-3 ve CO-RADS 4-5 olan hasta grubunu ayırmada, eşik değeri 102,5 ng/ml olarak kabul edildiğinde %78,9 duyarlılık ve %75,5 özgüllüğe sahiptir.
8. COVID-19 tanısında, RT-PCR'nin yanlış negatiflik ihtimali de göz önüne alındığında, sST2'nin klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.
9. Hafif, orta, şiddetli ve kritik kliniğe sahip hasta gruplarının sST2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
10. sST2, hafif-orta ve şiddetli-kritik kliniğe sahip hasta gruplarını ayırmada, eşik değeri 157,0 ng/ml olarak kabul edildiğinde %74,2 duyarlılık ve %72,7 özgüllüğe sahiptir.
11. CURB-65 skoru 0-1 puan olan hasta grubu ile CURB-65 skoru 2-5 puan olan hasta grubunun ortalama sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
12. sST2, CURB-65 skoru 0-1 puan olan hasta grubu ile CURB-65 skoru 2-5 puan olan hasta grubunu ayırmada, eşik değeri 162,0 ng/ml olarak kabul edildiğinde %67,6 duyarlılık ve %68,7 özgüllüğe sahiptir.

13. PSI skoru ≤ 90 puan olan hasta grubu ile PSI skoru >90 puan olan hasta grubunun ortanca sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
14. sST2, PSI skoru ≤ 90 puan olan hasta grubu ile PSI skoru >90 puan olan hasta grubunu ayırmada, eşik değeri 162,0 ng/ml olarak kabul edildiğinde %73,4 duyarlılık ve %72,1 özgülüğe sahiptir.
15. sST2, COVID-19'da hastalık şiddetini ön görerek, tedavi stratejisinin planlanmasında ve yatış kararının verilmesinde kullanılabilecek yararlı bir biyobelirteçtir.
16. Takiplerinde entübe olan hasta grubu ile entübe olmayan hasta grubunun ortanca sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
17. sST2, takiplerinde entübe olan hasta grubu ile entübe olmayan hasta grubunun ayırımında, eşik değeri 193,5 ng/ml olarak kabul edildiğinde %83,4 duyarlılık ve %71,9 özgülüğe sahiptir.
18. Takiplerinde üç aylık mortaliteye sahip hasta grubu ile üç aylık mortaliteye sahip olmayan hasta grubunun ortanca sST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
19. sST2, takiplerinde üç aylık mortaliteye sahip hasta grubu ile üç aylık mortaliteye sahip olmayan hasta grubunun ayırımında, eşik değeri 193,5 ng/ml olarak kabul edildiğinde %81,8 duyarlılık ve %71,6 özgülüğe sahiptir.
20. sST2, COVID-19'da entübasyon ihtiyacı ve üç aylık mortalitenin öngörülerek tedavi stratejisinin planlanmasında ve yatış kararının verilmesinde kullanılabilecek yararlı bir biyobelirteçtir.
21. sST2, COVID-19 klinik şiddeti, entübasyon ihtiyacı ve mortalitenin öngörülmesinde kullanılabilecek değerli bir biyobelirteçtir.

6. KAYNAKLAR

- Abate, B. B., Kassie, A. M., Kassaw, M. W., Aragie, T. G., & Masresha, S. A. (2020). Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 10(10), e040129. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040129>
- Abduljalil, J. M., & Abduljalil, B. M. (2020). Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: A recent view. *New Microbes and New Infections*, 35, 100672. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100672>
- Abdulmecit Ü. (2020). SARS-COV2: Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(1), 8-11. Alıntı yeri: <https://dergi.yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/>
- Abers, M. S., Delmonte, O. M., Ricotta, E. E., Fintzi, J., Fink, D. L., de Jesus, A. A., Zarembek, K. A., Alehashemi, S., Oikonomou, V., Desai, J. V., Canna, S. W., Shakoory, B., Dobbs, K., Imberti, L., Sottini, A., Quiros-Roldan, E., Castelli, F., Rossi, C., Brugnani, D., ... Notarangelo, L. D. (2021). An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*, 6(1), e144455. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.144455>
- Ahmed, A. R., Ebad, C. A., Stoneman, S., Satti, M. M., & Conlon, P. J. (2020). Kidney injury in COVID-19. *World Journal of Nephrology*, 9(2), 18-32. <https://doi.org/10.5527/wjn.v9.i2.18>
- Al Huraimel, K., Alhosani, M., Kunhabdulla, S., & Stietiya, M. H. (2020). SARS-CoV-2 in the environment: Modes of transmission, early detection and potential role of pollutions. *Science of The Total Environment*, 744, 140946. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140946>
- Alsharif, W., & Qurashi, A. (2021). Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography*, 27(2), 682-687. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.09.010>
- Alyacoubi, S., Abuowda, Y., Albarqouni, L., Böttcher, B., & Elessi, K. (2018). Inpatient management of community-acquired pneumonia at the European Gaza Hospital: A clinical audit. *The Lancet*, 391, S40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30406-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30406-9)
- Anurag, A., & Preetam, M. (2021). Validation of PSI/PORT, CURB-65 and SCAP scoring system in COVID-19 pneumonia for prediction of disease severity and 14-day mortality. *The Clinical Respiratory Journal*, 15(5), 467-471. <https://doi.org/10.1111/crj.13326>
- Artero, A., Madrazo, M., Fernández-Garcés, M., Muiño Miguez, A., González García, A., Crestelo Vieitez, A., García Guijarro, E., Fonseca Aizpuru, E. M., García Gómez, M., Areses Manrique, M., Martinez Cilleros, C., Fidalgo Moreno, M. del P., Loureiro

- Amigo, J., Gil Sánchez, R., Rabadán Pejenaute, E., Abella Vázquez, L., Cañizares Navarro, R., Solís Marquínez, M. N., Carrasco Sánchez, F. J., ... for the SEMI-COVID-19 Network. (2021). Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine*, 36(5), 1338-1345. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06626-7>
- Avila, J., Long, B., Holladay, D., & Gottlieb, M. (2021). Thrombotic complications of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*, 39, 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.065>
- Benoit, J. L., Hicks, C. W., Engineer, R. S., Hart, K. W., Lindsell, C. J., & Peacock, W. F. (2013). ST2 in Emergency Department Patients With Noncardiac Dyspnea. *Academic Emergency Medicine*, 20(11), 1207-1210. <https://doi.org/10.1111/acem.12250>
- Berry, M., Gamiieldien, J., & Fielding, B. (2015). Identification of New Respiratory Viruses in the New Millennium. *Viruses*, 7(3), 996-1019. <https://doi.org/10.3390/v7030996>
- Bhardwaj, A., & Januzzi Jr, J. L. (2010). ST2: A novel biomarker for heart failure. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 10(4), 459-464. <https://doi.org/10.1586/erm.10.25>
- Bonanad, C., García-Blas, S., Tarazona-Santabalbina, F., Sanchis, J., Bertomeu-González, V., Fácila, L., Ariza, A., Núñez, J., & Cordero, A. (2020). The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(7), 915-918. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045>
- Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J., Navis, G. J., Gordijn, S. J., Bolling, M. C., Dijkstra, G., Voors, A. A., Osterhaus, A. D., Voort, P. H., Mulder, D. J., & Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV -2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID -19). *The Journal of Pathology*, 251(3), 228-248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
- CDC Weekly, C. & The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly*, 2(8), 113-122. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>
- Chan-Yeung, M., & Xu, R.-H. (2003). SARS: Epidemiology. *Respirology*, 8(s1), S9-S14. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x>
- Chen, J., Liu, B., Du, H., Lin, H., Chen, C., Rao, S., Yu, R., Wang, J., Xue, Z., Zhang, Y., & Xie, Y. (2021). Performance of CURB-65, PSI, and APACHE-II for predicting COVID-19 pneumonia severity and mortality. *European Journal of Inflammation*, 19, 205873922110270. <https://doi.org/10.1177/20587392211027083>

- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, Y., Guo, Y., Pan, Y., & Zhao, Z. J. (2020). Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 525(1), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
- de Farias, L. de P. G., Fonseca, E. K. U. N., Strabelli, D. G., Loureiro, B. M. C., Neves, Y. C. S., Rodrigues, T. P., Chate, R. C., Nomura, C. H., Sawamura, M. V. Y., & Cerri, G. G. (2020). Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics*, 75, e2027. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2027>
- Demir Tekol, S. (2020). SARS-CoV-2: Virology and Microbiological Diagnostic Tests. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 31(1), 8-12. <https://doi.org/10.14744/scie.2020.13549>
- Demirci, M., Ünlü, Ö., Yiğın, A., & Zeyrek, F. Y. (2020). Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Immune Response in COVID-19. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 50(4), 183-191. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.183>
- Deng, S.-Q., & Peng, H.-J. (2020). Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 575. <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
- Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). (2020). *Chinese Medical Journal*, 133(9), 1087-1095. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000819>
- Erdem, A. B., Oguzturk, H., Tumer, M., Kayipmaz, A. E., & Korkut, S. (2020). Reliability of the Pneumonia Severity Score (PSI) Index in Patients Diagnosed with COVID-19 Pneumonia to Determine Outpatient Discharge. *Signa Vitae*, 17(2), 48-53. <https://doi.org/10.22514/sv.2020.16.0074>
- Fine, M. J., Auble, T. E., Yealy, D. M., Hanusa, B. H., Weissfeld, L. A., Singer, D. E., Coley, C. M., Marrie, T. J., & Kapoor, W. N. (1997). A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 336(4), 243-250. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>

- Forchette, L., Sebastian, W., & Liu, T. (2021). A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Current Medical Science*, 41(6), 1037-1051. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2395-1>
- Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S., & Ma, K. (2021). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(1), 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
- Genovese, G., Moltrasio, C., Berti, E., & Marzano, A. V. (2021). Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology*, 237(1), 1-12. <https://doi.org/10.1159/000512932>
- Goldstein, E., Lipsitch, M., & Cevik, M. (2021). On the Effect of Age on the Transmission of SARS-CoV-2 in Households, Schools, and the Community. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(3), 362-369. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa691>
- Guo, J., Zhou, B., Zhu, M., Yuan, Y., Wang, Q., Zhou, H., Wang, X., Lv, T., Li, S., Liu, P., Yang, Y., He, P., & Zhang, P. (2020). CURB-65 may serve as a useful prognostic marker in COVID-19 patients within Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Epidemiology and Infection*, 148, e241. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002368>
- Han, R., Su, H., Guo, G., Wang, Q., Ma, J., Li, Z., Huang, S., Ni, Y., Hu, R., Huang, D., & Zhou, H. (2021). Prognostic Value of Immune-Inflammatory Index in PSI IV-V Patients with COVID-19. *BioMed Research International*, 2021, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2021/9987931>
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100-1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Hasöksüz, M., Kiliç, S., & Saraç, F. (2020). Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 549–556. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-127>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hoogerwerf, J. J., Tanck, M. W. T., van Zoelen, M. A. D., Wittebole, X., Laterre, P.-F., & van der Poll, T. (2010). Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive Care Medicine*, 36(4), 630-637. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1773-0>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ...

- Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1), 3-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
- Kakkar, R., & Lee, R. T. (2008). The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 7(10), 827-840. <https://doi.org/10.1038/nrd2660>
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
- Kovach, M. A., & Standiford, T. J. (2011). Toll like receptors in diseases of the lung. *International Immunopharmacology*, 11(10), 1399-1406. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.05.013>
- Kovács, A., Palásti, P., Veréb, D., Bozsik, B., Palkó, A., & Kincses, Z. T. (2021). The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. *European Radiology*, 31(5), 2819-2824. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07347-x>
- Kragholm, K., Andersen, M. P., Gerds, T. A., Butt, J. H., Østergaard, L., Polcwiartek, C., Phelps, M., Andersson, C., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., Køber, L., Schou, M., & Fosbøl, E. L. (2021). Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), e4025-e4030. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa924>
- Lai, C.-C., Ko, W.-C., Lee, P.-I., Jean, S.-S., & Hsueh, P.-R. (2020). Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106024. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>
- Lauxmann, M. A., Santucci, N. E., & Autrán-Gómez, A. M. (2020). The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *International Brazilian Journal of Urology*, 46(suppl 1), 6-18. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.s101>
- Li, J., Huang, D. Q., Zou, B., Yang, H., Hui, W. Z., Rui, F., Yee, N. T. S., Liu, C., Nerurkar, S. N., Kai, J. C. Y., Teng, M. L. P., Li, X., Zeng, H., Borghi, J. A., Henry, L., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2021). Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1449-1458. <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>
- Long, B., Carius, B. M., Chavez, S., Liang, S. Y., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2022). Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician:

Presentation and evaluation. *The American Journal of Emergency Medicine*, 54, 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.028>

Long, C., Xu, H., Shen, Q., Zhang, X., Fan, B., Wang, C., Zeng, B., Li, Z., Li, X., & Li, H. (2020). Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): RRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology*, 126, 108961. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>

Luft, T., Wendtner, C.-M., Kosely, F., Radujkovic, A., Benner, A., Korell, F., Kihm, L., Bauer, M. F., Dreger, P., & Merle, U. (2021). EASIX for Prediction of Outcome in Hospitalized SARS-CoV-2 Infected Patients. *Frontiers in Immunology*, 12, 634416. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.634416>

Madabhavi, I., Sarkar, M., & Kadakol, N. (2020). COVID-19. A review. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 90(2). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1298>

Magadam, A., & Kishore, R. (2020). Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*, 9(11), 2508. <https://doi.org/10.3390/cells9112508>

Majumder, J., & Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal*, 23(1), 14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>

Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), 69-79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>

Miftode, R.-S., Petriș, A. O., Onofrei Aursulesei, V., Cianga, C., Costache, I.-I., Mitu, O., Miftode, I.-L., & Șerban, I.-L. (2021). The Novel Perspectives Opened by ST2 in the Pandemic: A Review of Its Role in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Heart Failure and COVID-19. *Diagnostics*, 11(2), 175. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020175>

Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., & Esmaeilzadeh, A. (2021). COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*, 23(2), e3303. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>

Mohamed Khosroshahi, L., Rokni, M., Mokhtari, T., & Noorbakhsh, F. (2021). Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview. *International Immunopharmacology*, 93, 107364. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107364>

Nasiri, N., Sharifi, H., Bazrafshan, A., Noori, A., Karamouzian, M., & Sharifi, A. (2021). Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i1.8256>

Omland, T., Prebensen, C., Jonassen, C., Svensson, M., Berdal, J. E., Seljeflot, I., & Myhre, P. L. (2021). Soluble ST2 concentrations associate with in-hospital mortality

and need for mechanical ventilation in unselected patients with COVID-19. *Open Heart*, 8(2), e001884. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001884>

Paces, J., Strizova, Z., Smrz, D., & Cerny, J. (2020). COVID-19 and the Immune System. *Physiological Research*, 69, 379-388. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934492>

Page, E. M., & Ariëns, R. A. S. (2021). Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thrombosis Research*, 200, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.005>

Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), 312-320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>

Pascarella, G., Strumia, A., Pilego, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., Scarlata, S., & Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: A comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*, 288(2), 192-206. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>

Patrucco, F., Gavelli, F., Fagoonee, S., Solidoro, P., Undas, A., & Pellicano, R. (2021). Current treatment challenges in the COVID-19 pandemic. *Polish Archives of Internal Medicine*, 131(9), 854-861. <https://doi.org/10.20452/pamw.16077>

Penha, D., Pinto, E. G., Matos, F., Hochhegger, B., Monaghan, C., Taborda-Barata, L., Irion, K., & Marchiori, E. (2021). CO-RADS: Coronavirus Classification Review. *Journal of Clinical Imaging Science*, 11, 9. https://doi.org/10.25259/JCIS_192_2020

Pijls, B. G., Jolani, S., Atherley, A., Derckx, R. T., Dijkstra, J. I. R., Franssen, G. H. L., Hendriks, S., Richters, A., Venemans-Jellema, A., Zalpuri, S., & Zeegers, M. P. (2021). Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: A meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*, 11(1), e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>

Pourbagheri-Sigaroodi, A., Bashash, D., Fateh, F., & Abolghasemi, H. (2020). Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*, 510, 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.019>

Prokop, M., van Everdingen, W., van Rees Vellinga, T., Quarles van Ufford, H., Stöger, L., Beenen, L., Geurts, B., Gietema, H., Krdzalic, J., Schaefer-Prokop, C., van Ginneken, B., Brink, M., & for the COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. (2020). CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. *Radiology*, 296(2), E97-E104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>

Pusceddu, I., Dieplinger, B., & Mueller, T. (2019). ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway—biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clinica Chimica Acta*, 495, 493-500. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.023>

Ragusa, R., Basta, G., Del Turco, S., & Caselli, C. (2021). A possible role for ST2 as prognostic biomarker for COVID-19. *Vascular Pharmacology*, 138, 106857. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2021.106857>

Rai, P., Kumar, B. K., Deekshit, V. K., Karunasagar, I., & Karunasagar, I. (2021). Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(2), 441-455. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>

Rehman, S. U., Rehman, S. U., & Yoo, H. H. (2021). COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 142, 112015. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112015>

Robert G. Newcombe DGA. (2000). In: Altman D, Machin D, Bryant T GM, Ed. *Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines*. 2nd edition. London: Wiley; p:45-7

Salamanna, F., Maglio, M., Landini, M. P., & Fini, M. (2020). Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Frontiers in Medicine*, 7, 594495. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594495>

Sánchez-Marteles, M., Rubio-Gracia, J., Peña-Fresneda, N., Garcés-Horna, V., Gracia-Tello, B., Martínez-Lostao, L., Crespo-Aznárez, S., Pérez-Calvo, J. I., & Giménez-López, I. (2021). Early Measurement of Blood sST2 Is a Good Predictor of Death and Poor Outcomes in Patients Admitted for COVID-19 Infection. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3534. <https://doi.org/10.3390/jcm10163534>

Sánchez-Oro, R., Torres Nuez, J., & Martínez-Sanz, G. (2020). Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). *Medicina Clínica (English Edition)*, 155(1), 36-40. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.03.004>

Satici, C., Demirkol, M. A., Sargin Altunok, E., Gursoy, B., Alkan, M., Kamat, S., Demirok, B., Surmeli, C. D., Calik, M., Cavus, Z., & Esatoglu, S. N. (2020). Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 98, 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.038>

Seirafianpour, F., Sodagar, S., Pour Mohammad, A., Panahi, P., Mozafarpour, S., Almasi, S., & Goodarzi, A. (2020). Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatologic Therapy*, 33(6), e13986. <https://doi.org/10.1111/dth.13986>

Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

Shi, Y., Wang, G., Cai, X., Deng, J., Zheng, L., Zhu, H., Zheng, M., Yang, B., & Chen, Z. (2020). An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 21(5), 343-360. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>

- Singh, S. P., Pritam, M., Pandey, B., & Yadav, T. P. (2021). Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 275-299. <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>
- Soyöz, M., Kılıçaslan Ayna, T., & Pirim, İ. (2020). Overview of COVID-19 Infection from Immunological Perspective. *The journal of Tepecik Education and Research Hospital*, 30(2), 101-111. <https://doi.org/10.5222/terh.2020.11298>
- Tatar, B., & Adar, P. (2020). SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji. *The journal of Tepecik Education and Research Hospital*, 30(2), 27-35. <https://doi.org/10.5222/terh.2020.34392>
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Ulasli, M., Bayraktar, R., & Bozgeyik, I. (2013). Replication of coronavirus. *Gaziantep Medical Journal*, 19(3), 141-148. <https://doi.org/10.5455/GMJ-30-2013-144>
- Varzaneh, Z. A., Orooji, A., Erfannia, L., & Shanbehzadeh, M. (2022). A new COVID-19 intubation prediction strategy using an intelligent feature selection and K-NN method. *Informatics in Medicine Unlocked*, 28, 100825. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100825>
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., & Cao, J.-M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
- Watanabe, M., Takizawa, H., Tamura, M., Nakajima, A., Kurai, D., Ishii, H., Takata, S., Nakamoto, K., Sohara, E., Honda, K., Nakamura, M., Inui, T., Wada, H., & Goto, H. (2015). Soluble ST2 as a prognostic marker in community-acquired pneumonia. *Journal of Infection*, 70(5), 474-482. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.004>
- Weinberg, E. O., Shimpo, M., De Keulenaer, G. W., MacGillivray, C., Tominaga, S., Solomon, S. D., Rouleau, J.-L., & Lee, R. T. (2002). Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*, 106(23), 2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9>
- Wendt, R., Lingitz, M.-T., Laggner, M., Mildner, M., Traxler, D., Graf, A., Krotka, P., Moser, B., Hoetzenecker, K., Kalbitz, S., Lübbert, C., Beige, J., & Ankersmit, H. J. (2021). Clinical Relevance of Elevated Soluble ST2, HSP27 and 20S Proteasome at

Hospital Admission in Patients with COVID-19. *Biology*, 10(11), 1186. <https://doi.org/10.3390/biology10111186>

Whittaker, A., Anson, M., & Harky, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142, 14-22. <https://doi.org/10.1111/ane.13266>

Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782-793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

Wong, S. H., Lui, R. N., & Sung, J. J. (2020). Covid-19 and the digestive system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(5), 744-748. <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>

Xu, H., Turnquist, H. R., Hoffman, R., & Billiar, T. R. (2017). Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis. *Military Medical Research*, 4(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0115-8>

Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>

Zeng, Z., Hong, X.-Y., Li, Y., Chen, W., Ye, G., Li, Y., & Luo, Y. (2020). Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19. *Biomarkers in Medicine*, 14(17), 1619-1629. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0410>

Zhang, Z.-L., Hou, Y.-L., Li, D.-T., & Li, F.-Z. (2020). Laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 80(6), 441-447. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

7. EKLER

7.1. ÇALIŞMA FORMU

COVID-19 HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Dâhil Edilme Kriterleri

- () 18 yaş üzeri ve çalışmaya katılmaya onam alınan hastalar
- () COVID19 semptomları ile başvuran hastalar
- () Sorumlu hekimi tarafından COVID-19 panel kanları ve BT görüntülemesi istenen hastalar

Dışlama Kriterleri

- () 18 yaş altı hastalar
- () Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar
- () Bronişal astım öyküsü olan hastalar
- () Kistik fibrozlu hastalar
- () Aktif AC tüberkülozlu hastalar
- () Bağışıklığı baskılanmış hastalar
- () Aktif neoplazisi olan hastalar
- () Son bir ay içerisinde operasyon öyküsü olan hastalar
- () Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- () Romatolojik hastalık öyküsü olan hastalar
- () Son bir ay içerisinde aktif enfeksiyonu olan hastalar

7.1. ÇALIŞMA FORMU (DEVAM)

COVID-19 HASTA DEĞERLENDİRME FORMU				BARKOD	
Dosya No:		Yaş (Yıl):		Cinsiyet: () Kadın () Erkek	
Başvuru Şikâyeti		Ek Hastalıklar		Vital Bulgular	
() Ateş		() Koroner Arter Hastalığı		GKS:	
() Boğaz Ağrısı		() Hipertansiyon		TA:	
() Öksürük		() Diabetes Mellitus		Saturasyon:	
() Nefes Darlığı		() Malignite		Solunum Sayısı:	
() Kas/Eklemler Ağrısı		() Serebrovasküler Olay		Nabız:	
() Kırıklık		() Diğer.....		Ateş:	
() Karın Ağrısı/İshal				Semptom Süresi (Gün)	
() Diğer					
Klinik Şiddeti					
() Asemptomatik					
() Hafif (Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, koku ve tat kaybı)					
() Orta (AC tutulumu ve oda havasında SpO ₂ ≥94%)					
() Şiddetli (SpO ₂ <94%, solunum sayısı>30/dk, PaO ₂ /FiO ₂ <300 mm Hg, AC tutulumu>%50)					
() Ciddi (ARDS, septik şok, kardiyak disfonksiyon)					
CURB-65 Skoru			PSI Skoru		
() Konfüzyon			() E (Yaş)		() Isı <35 ya da ≥ 40 C (15)
() Üre > 42.8 mg/dl			() K (Yaş – 10)		() Nabız ≥ 125/dk (10)
() Solunum sayısı ≥ 30/dk			() Huzurevinde Kalmak (10)		() BUN ≥ 30 mg/dl (20)
() Kan basıncı (S< 90 mmHg / D≤ 60 mmHg)			() Tümör varlığı (30)		() Na < 130 mmol/L (20)
() Yaş ≥ 65			() KC hastalığı (20)		() Glukoz ≥250 mg/dl (10)
qSOFA			() KKY (10)		() Htc < %30 (10)
() Anormal Bilinç Durumu			() KVH – SVH (10)		() Arter pH < 7.35 (30)
() Solunum sayısı ≥ 22/dk			() Renal Hastalık (10)		() PaO ₂ < 60 mmHg (10)
() Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg			() Mental Bozukluk (20)		() SaO ₂ < %90 (10)
Yatış Süresi (Gün)			() SS ≥ 30/dk (20)		() Plevral effüzyon (10)
			() SKB < 90 mmHg (20)		
Sonlanım		RT-PCR		Toraks BT	
() Ex		() Negatif		() Negatif (CO-RADS 1-2)	
() Taburcu		() Pozitif		() Pozitif (CO-RADS 3-4-5)	
() Yatış – Servis				CO-RADS:	
() Yatış -YBÜ					
Laboratuvar Tetkikleri					
WBC:		Nötrofil:		Lenfosit:	
Troponin:		Ferritin:		D-Dimer:	
				CRP:	
				pH:	
				Laktat:	
				ST2:	