



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA HASTANESİNDE
ENFEKSİYON HASTALIKARI SERVİSİNDE TAKİP EDİLEN
COVID-19 HASTALARININ YATIŞ SÜRESİNE ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.YASEMİN ÇAKIR

DÜZCE-2021



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA HASTANESİNDE
ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİNDE TAKİP EDİLEN
COVID-19 HASTALARININ YATIŞ SÜRESİNE ETKİ EDEN
FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.YASEMİN ÇAKIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DOÇ. DR. NEVİN İNCE

DÜZCE-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca sadece mesleki anlamda değil her konuda bana yol gösteren, imrendiğim mesleki becerisi ile eğitimime büyük katkı sağlayan ve tez danışmanlığımı yapan çok değerli hocam Doç. Dr.Nevin İnce' ye,

Asistanlık sürecinin her adımında yanımda olan, tüm zorlukların üstesinden birlikte geldiğim arkadaşlarım Dr. Özlem Gökçe, Dr. Bekir Tunca, Dr. Işıl Tanışman, Dr. Ali Rıza Gürbz ve Dr. Elif Eşcan' a

Hayatım boyunca en zor zamanlarımda hep yanımda olan dostlarım, Nazan Bingöl ve Merve Tekin' e

Sevgileri, fedakârlıkları ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan annem Yadigâr Çakır ve babam Hamza Çakır' a, kardeşlerim Haile, Melik ve Oruç Çakır' a

Hayatıma anlam katan ve hayatımın en güzel rengi olan Onur Yavuz' a

Sonsuz Teşekkürler...

Dr.Yasemin ÇAKIR

ÖZET

2019 yılının sonlarına doğru ortaya çıkan ve tüm dünyada pandemiye sebep olan yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), 2020 yılında tüm dünyada milyonlarca insanı enfekte etmiştir. Günümüzde COVID-19 ile ilgili çalışmalar giderek artmakta ve her geçen gün bilgiler değişmektedir. Bizim de bu çalışmadaki amacımız COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastaların yatış süresine etki eden faktörlerin incelenmesidir.

Çalışmaya Mart 2020 ve Haziran 2020 tarihleri arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan 102 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı ve cinsiyeti, komorbid hastalıkları, vital bulguları, yatış esnasındaki lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) üre, kreatin, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, laktat dehidrojenaz (LDH), kreatinin, protrombin zamanı (PT), uluslararası normleştirilmiş oran (INR), procalsitonin (pct), D-dimer, ferritin, troponin, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) ve MPV-lenfosit oranı (MPVLR) değerleri retrospektif olarak incelendi. COVID-19 PCR ve akciğer tomografilerindeki parankimal tutulumları sınıflandırıldı. Aldıkları antiviral, antibiyotik ve diğer destek tedavileri ve hastanede yatış süreleri kayıt edildi. İstatistiksel analiz için verilerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov testi ile incelendi. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapıldı, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alındı.

Çalışmamızda 51 erkek ve 51 kadın toplam 102 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması $56,51 \pm 15,48$ yıl olarak bulundu. Ortalama hastane yatış süresi ortalama $7,58 \pm 3,35$ gündü. DM, HT ve malignitesi olan hastalarda ve favipravir, enoksaparin ve vitamin C desteği alan hastalarda daha uzun hastane yatışı olduğu görüldü. Uzun süre hastane yatışı olan hastalarda ateş, procalsitonin, AST, LDH değerlerinin kısa yatış süresi olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Lenfosit sayısı ve yüzdesi, NLR, monosit sayısı, MPV/lenfosit oranı değerleri ise yedi günden uzun süre yatan hastalarda anlamlı düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, komorbidite, yatış süresi, lenfopeni, LDH, procalsitonin, CRP, Ferritin, D-dimer

ABSTRACT

The new coronavirus disease (COVID-19), which emerged towards the end of 2019 and caused a pandemic all over the world, infected millions of people all over the world in 2020. Nowadays, studies on COVID-19 are increasing and information changes day by day. Our aim in this study is to determine the factors affecting the length of stay of patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19.

102 patients hospitalized in our hospital's infection ward between March 2020 and June 2020 were included in the study. Age, gender, comorbid diseases, vital signs, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, hemoglobin, platelet, mean platelet volume (MPV), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) urea, creatine, c-reactive protein (CRP), procalsitonin, d-dimer, fibrinogen, lactate dehydrogenase (LDH), creatinine, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), procalsitonin (pct), d-dimer, ferritin, troponin, neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) platelet-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR) and MPV-lymphocyte ratio values were analyzed retrospectively. Parenchymal involvement in COVID-19 PCR, hospitalization tomography were classified. The antiviral, antibiotic and other supportive treatments they received and the length of their hospital stay were included. For statistical analysis, the distribution of the data was examined using the Kolmogorov-Simirnov test. Statistical analyzes were made with SPSS v.22 package program, the level of significance was taken into account as 0.05.

51 male and 51 female patients were evaluated in our study. The mean age of the patients was 56.51 ± 15.48 years. Average hospital stay was 7.58 ± 3.35 days. The patients were evaluated as longer and shorter hospitalizations than five days, and longer and shorter hospitalizations than seven days. Longer hospital stays were observed in patients with DM, HT, malignancy and those receiving favipravir, enoxaparin and vitamin C supplements. Fever, procalsitonin, AST and LDH values

were found to be significantly higher in patients who were hospitalized for a long time compared to patients with a short hospitalization period. Lymphocyte count and percentage, neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume (MPV) lymphocyte ratio values were found to be significantly lower in long hospitalized patients.

Key Words: COVID-19, comorbidity, hospitalization, lymphopenia, LDH, procalcitonin, CRP, Ferritin, D-dimer



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Coronavirüs.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Bulaş yolu.....	8
2.4. Klinik Belirti ve Bulgular.....	11
2.5. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.5.1. Prokalsitonin.....	14
2.5.2. C- Reaktif Protein.....	14
2.5.3. Troponin I.....	15
2.5.4. Kreatin Kinaz.....	15
2.5.5. Laktat Dehidrojenaz.....	15
2.5.6. Lökosit.....	16
2.5.7. Lenfosit.....	16
2.5.8. Nötrofil.....	17
2.5.9. Trombosit.....	17
2.5.10. Ferritin.....	17
2.5.11. D-dimer.....	18
2.6. Radyolojik bulgular.....	18
2.7. Tanı testleri.....	22
2.7.1. Moleküler testler.....	22
2.7.2. Serolojik testler.....	22
2.8. Tedavi.....	23
2.8.1. Hidroksiklorokin.....	23
2.8.2. Oseltamivir.....	24

2.8.3. Favipravir.....	25
2.8.4. Remdesivir.....	26
2.8.5. Lopinavir-Ritonavir.....	26
2.8.6. Tocilizumab.....	26
2.8.7. Siltuximab.....	27
2.8.8. İnterferon.....	27
2.8.9. Kortikosteroidler.....	28
2.8.10. Azitromisin.....	28
2.8.11. İmmun (konvelesan) plazma.....	29
2.8.12. Antikoagölan tedaviler.....	29
2.8.13. C Vitamini.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışma dizaynı ve popölasyonu.....	32
3.1.1. Dahil edilme kriterleri.....	32
3.1.2. Dışlanma kriterleri.....	33
3.2. İstatistiksel yöntem.....	33
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇ.....	53
7.KAYNAKLAR.....	54

KISALTMALAR

CoV: Coronavirüsler

HCoV-229E: İnsan Coronavirüsü 229E

HCoV-OC43: İnsan Coronavirüsü OC43

HCoV-NL63: İnsan Coronavirüsü NL63

HKU1-CoV: İnsan Coronavirüsü HKU1

MERS-CoV: Ortadoğu Solunum yetmezliği Sendromu ile ilgili Coronavirüs

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili

Coronavirüs

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

2019-nCoV: 2019 Yeni Tip Coronavirüs

COVID-19: Coronavirus Hastalığı-2019

ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2

BT: Bilgisayarlı tomografi

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyon

CRP: C-reaktif protein

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

LDH: Laktat Dehidrogenaz

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

IL-6: İnterlökin 6

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

CK: Kreatin kinaz

NK: Natural killer

RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

RdRp: RNA'ya bağımlı RNA polimeraz

LPV/r: Lopinavir- ritonavir

SARS: Ciddi Akut Solunum Yolu Sendromu

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
PLT: Platelet sayısı
WBC: Lökosit sayısı
NLR: Nötrofil lenfosit oranı
PLTL: Trombosit lenfosit oranı
MPV: Ortalama trombosit hacmi
MPVL: MPV lenfosit oranı
MLR: Monosit-lenfosit oranı
PDW: Trombosit dağılım genişliği
RBC: Eritrosit sayısı
Hb: Hemoglobin
Hct: Hematokrit
MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi
RDW: Eritrosit dağılım genişliği
PT: Protrombin zamanı
INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran
Pct: Procalsitonin
TG: Trigliserid
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi
IQR: Çeyrekler arası aralık
HQ: Hidroksiklorokin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Coronavirüsün şematik yapısı

Şekil-2: Coronavirüsün hücreye tutunması

Şekil-3: SARS-CoV-2 hücre içi döngüsü

Şekil-4: SARS-CoV-2 hastalık seyri

Şekil-5: COVID-19 hastalığının tahmini inkübasyon süresi dağılımı

Şekil-6: COVID-19 hastalığının tahmini inkübasyon süresi dağılımı

Şekil-7: BT görüntüde her iki akciğer alt loblarda periferel buzlu cam odakları

Şekil 8: Kontrastlı BT' den koronal görüntüde buzlu cam opasitelerine karşılık gelen sağ üst lobda belirsiz puslu yoğunluklara sahip direk grafi

Şekil 9: Bilateral alt lobun subplevral bölgelerinde retiküler patern, buzlu cam ve sağ orta lobda bronşiyel duvar kalınlaşması

Şekil 10: COVID-19' lu bir hastada sol akciğerlerden daha büyük sağda belirsiz belirsiz bulanık opasiteler olan direk grafi ve BT' de dağınık yerleşimli buzlu cam opasiteleri

Şekil 11: Sol alt lobda ve subplevral alanda hafif retiküler desen. Buzlu cam opasitesinin arka planında üst üste bindirilmiş retiküler deseni ve sağ orta lobda kaldırım taşı benzeri görüntü

Şekil 12: Hidroksiklorokin COVID-19 tedavisi etki mekanizması

Şekil 13: COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi antikoagölan profilaksisi

Tablo 2: Hastaların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı

Tablo 3: Hastaların hastaneye başvuru yakınmaları

Tablo 4: Hastaların vital bulguları ve laboratuvar parametreleri

Tablo 5: Hastaların BT ve COVID- PCR sonuçları

Tablo 6: Hastaların antiviral, antibiyotik, antikoagölan ve diğer tedavileri
komorbiditelerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Yedi günden uzun ve yedi günden kısa yatış süresi olan hastaların
demografik özellikleri ve komorbiditelerinin karşılaştırılması

Tablo-8: Yedi günden uzun ve yedi günden kısa yatış süresi olan hastaların
başvuru şikâyetlerinin karşılaştırılması

Tablo-9: Yedi günden uzun ve yedi günden kısa yatış süresi olan hastaların
vital ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo-10: Yedi günden uzun ve yedi günden kısa yatış süresi olan hastaların
toraks BT ve COVID-PCR sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-11: Yedi günden uzun ve yedi günden kısa yatış süresi olan hastaların
vital bulguları ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen hafif enfeksiyon tablosundan, pnömoni, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gibi ağır klinik tablolara neden olabilen büyük bir virüs ailesidir.

Coronavirüslerin toplumdan kazanılan çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) bulunmaktadır. Bu alt tipler çoğunlukla soğuk algınlığı tablosuna yol açmakta ve insandan insana kolayca bulaşabilmektedir. Bu alt tipler dışında hayvanlarda saptanan ve hayvanlardan insanlara geçerek ağır hastalık tablolarına yol açan alt türler de bulunmaktadır. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) ve Severe Acute Respiratory Syndrome-Related-Coronavirus (SARS-CoV) ise hayvanlarda saptanan ve hayvanlardan insanlara geçerek ağır hastalık tablolarına yol açan diğer alt türlerdir.

SARS-CoV, Kasım 2002-Temmuz 2003 arasında görülmüş, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Mart 2003 de tanımlanmıştır. Hastalık 29 ülkeye yayılarak 8800 kişiyi enfekte etmiştir ve 774 kişinin hayatını kaybetmesine neden olmuştur. MERS-CoV ise ilk olarak Haziran 2012 de Suudi Arabistan’ da tanımlanmıştır. Türkiye dâhil 27 ülke salgından etkilenmiştir. Toplam 2494 kişi enfekte olmuş, 858 kişi hayatını kaybetmiştir.

31 Aralık 2019’ da Çin’ in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir (1). 7 Ocak 2020’ de etkenin genom dizilimi ortaya çıkarılarak, daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir coronavirüs olduğu tanımlanmıştır (2019-nCoV) (2). Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüsün SARS CoV’ e yakın benzerliğinden dolayı da SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, 30 Ocak’ ta COVID-19 salgını “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak tanımlamış, Çin başta olmak üzere toplamda 114 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi ve virüsün yayılımı göz önünde bulundurularak 11 Mart’ da mevcut durumu küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar ilk olarak 10 Ocak’ta

başlamış ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiş ve ülkemizdeki ilk COVID-19 vakası 11 Mart'ta görülmüştür.

COVID-19 hastalığının günümüzde etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalığın erken tanımlanması ve başka bireylere bulaşın önlenmesi büyük önem taşımaktadır (3).

Etkili bir tedavi ve aşı konusunda çalışmalar tüm dünya genelinde devam etmektedir. COVID-19 için tedavi rehberleri ve hastalığın yönetimi ile ilgili tavsiyeler, retrospektif verilere, uzman görüşüne ve COVID-19 hastalarını takip eden doktorların klinik gözlemlerine ve SARS-CoV-1 ve MERS-CoV gibi diğer koronavirüs türleri ile olan deneyimlere dayanarak önerilmiştir.

COVID-19 tedavisinde çeşitli antiviral ve immünomodülatör ilaçların kullanımı gündeme gelmiş ve birçok ilacın hastalar üzerindeki sonuçları yayınlanmıştır. Sıtma tedavisi ve profilaksisinde kullanılan klorokin (Q); yine sıtma ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin (HQ) gibi ilaçların gerçekleştirilen in vitro çalışmalar sonucunda koronavirüsler üzerine etkisi olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu bu moleküllerin viral DNA ve RNA polimeraz enzimlerini, viral protein glikolizasyonunu ve virüs çoğalmasını inhibe ettiği gözlemlenmiştir.

Her ikisinin coronavirusler üzerine in vitro etkisi gösterilmiş olup, hidroksiklorokin SARS-CoV-2'ye etkinliği daha fazladır. Klorokin ve hidroksiklorokin, immünmodülasyon rolüne ek olarak, koronavirüsler tarafından hücre girişi için gerekli iki önemli adım olan reseptör bağlanmasını ve membran füzyonunu inhibe etmektedir. Klorokin'in, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) (SARS-CoV'nin hücresel reseptörü) glikolizasyonuna müdahale ederek ve konak hücre ile virüs füzyonunu bloke ederek, enfeksiyon öncesi ve sonrasında antiviral bir etki yaptığı gösterilmiştir (4).

Hidroksiklorokin'in azitromisin ile kombinasyonunda etkili olduğuna dair çalışma yayınlandıktan sonra ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (5). Lopinavir-ritonavir (LP/r) HIV tedavisinde kullanılan bir antiretroviral ilaç olup, MERS-CoV üzerine in vitro ve hayvan deneylerinde etkinliği gösterilmiş ve bazı olgularda kullanılmıştır. Çin'deki COVID-19 olguların ortaya çıkmasından sonra 199 hasta üzerinde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada

lopinavir-ritonavir' in standart tedaviye bir üstünlüğü gösterilememiştir (6). Remdesivir, SARS-CoV-2' ye in vitro etkisi olduğu gösterilen bir nükleozid analogu olup, MERS ve Ebola tedavisindeki tecrübelerle dayanılarak ABD' de COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (7).

Favipravir, yeni bir tip RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olup, Çin' de 80 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, lopinavir/ritonavir'e göre daha etkin bulunduğundan sonra ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır (8).

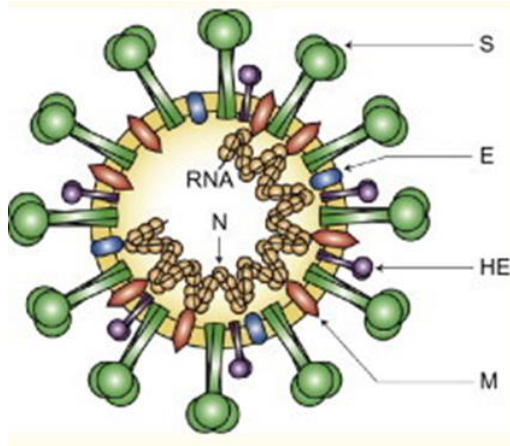
COVID-19 tedavisinde hastaneye yatış ve evde takip kararı vermede hastanın kliniği ile beraber lenfopeni, yüksek aminotransaminaz düzeyleri, yüksek laktat dehidrojenaz düzeyleri ve yüksek enflamatuvar belirteçler (örn. Ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve D-dimer yüksekliği gibi belirteçler kullanılmaktadır (9).

Bu çalışmada Mart-Haziran 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile hastanemiz Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatırılarak takip edilen hastalarda yatış süresine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Coronavirüs

Coronavirüsler, bilinen en büyük viral RNA genomu olan, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Virion, genomik RNA ve fosforile nükleokapsid (N) proteinden oluşan, çift katmanlı fosfolipid yapıda olan ve iki farklı tipte spike proteini içeren bir nükleokapside sahiptir. Bu spike proteinlerden sivri glikoprotein düzeltici (S) bütün coronavirüslerde bulunurken, hemagglutinin- esteraz (HE) bazı coronavirüslerde bulunur. Membran (M) proteini (bir tip III transmembran glikoprotein) ve zarf (E) proteini, virüs zarfındaki S proteinleri arasında yer alır. Hücre yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çıkıntıların Latince' deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir(10). CoV virionunun yapısı Şekil 1' de gösterilmektedir.



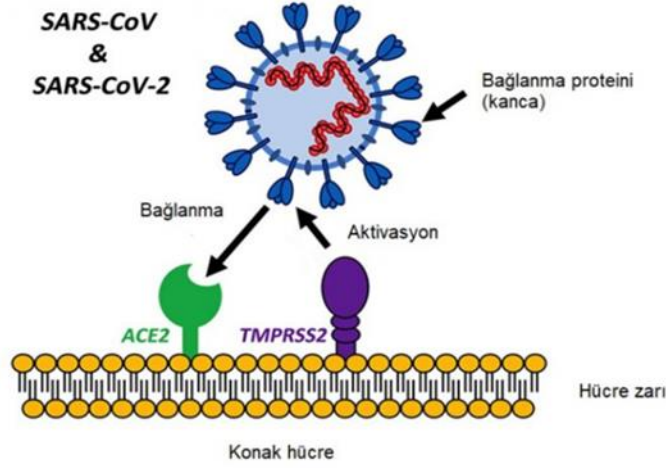
Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı (11)

RNA, viral membran, HE, hemagglutinin-esteraz, N, nükleokapsid proteini; (sarmal kılıf) ; S, diken proteini; E, zarf proteini; ; M, membran proteini

Coronavirüsler, Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alırlar. Orthocoronavirinae alt ailesinin dört cinsi ve bu cinslerin de çok sayıda alt cinsi bulunmaktadır (Alfa, Beta, Gama ve Deltacoronavirus cinsleri). Bu cinsler altındaki virüsler insan, birçok evcil ve yabani hayvanlarda (kedi, köpek, yaras, domuz, kemirgen) bulunabilmektedir. Coronavirüsün insanlarda neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. İnsan ve hayvanlarda respiratuvar tutulum, enterit, hepatik, nefrolojik ve nörolojik tutulumlarla seyreden çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir (12).

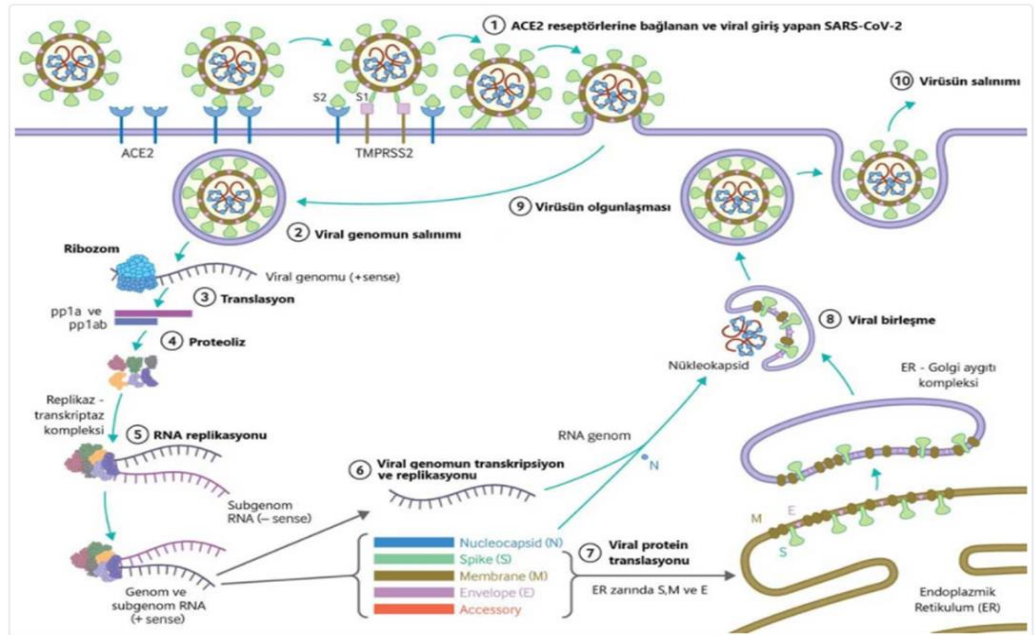
Coronavirus türünün insanda hastalığa neden olan altı alt tipi bulunmaktadır (12). Bunların dört tanesi toplumdan kazanılan HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV alt tipleridir. Bu virüsler immünkompetan bireylerde çoğunlukla soğuk algınlığı tablosuna yol açmakta ve insandan insana kolayca bulaşabilmektedir. Bu alt tipler dışında hayvanlarda saptanan ve hayvanlardan insanlara geçerek ağır hastalık tablolarına yol açan MERS-CoV, SARS-CoV diğer koronavirüs alt tipleridir. COVID-19' dan sorumlu virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV' u da içinde bulunduğu Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus alt cinsi altında yer almaktadır (11). Virüs ilk genomu tanımlandığında 2019-nCoV olarak isimlendirilmiş daha sonra adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, son olarak da SARS-CoV' e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.

SARS-CoV-2 ve konak hücre arasındaki etkileşime baktığımızda, virüsün konak hücrenin yüzeyindeki ACE-2 ligandına S proteinleriyle tutunduğunu ve bunu da konak hücrenin TMPRSS2 adlı proteaz enzimini kullanarak yaptığını görmekteyiz (Şekil 2)(13).



Şekil 2. Koronavirüsün hücreye tutunması (13)

SARS-CoV-2 hücreye tutunması ve füzyonu sürecini, transkripsiyon ve translasyon aşamaları takip ederek virüsün konak hücrede çoğalması ve yayılarak diğer hücreleri enfekte etmesi takip etmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. SARS-CoV-2 hücre içi döngüsü (14)

Coronavirüs replikasyonu sonrası enfekte hücrelerde çok sayıda kemokin ve sitokin (IL- 1, IL- 6, IL- 8, IL- 21, TNF- α ve MCP- 1) salgılanmaktadır. Bu sitokinler, sırayla lenfositleri ve lökositleri enfeksiyon bölgesine götürmektedir. Böylece immün sistem yanıtı başlamaktadır. SARS- CoV ve MERS- CoV enfeksiyonlarında viral ve konakçı faktörler anahtar rol oynamaktadır. Konakçı faktörlerin virüse karşı abartılı immün yanıtı pulmoner doku hasarı, fonksiyonel bozulma ve azalmış akciğer kapasitesi ile sonuçlanmaktadır (10)

2.2 Epidemiyoloji

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019' da etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir (1). Vakaların geldiği bölge incelendiğinde Wuhan' ın güneyindeki farklı tür balık ve hayvanların satıldığı Wuhan Güney Deniz Ürünleri Şehir Pazarı' nda çalışanlarda kümelenme olduğu belirtilmiştir. Tanımlanan pnömoni vakalarında ateş, nefes darlığı gibi semptomların yanında toraks BT de bilateral pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. DSÖ' nün Çin Halk Cumhuriyeti COVID-19 raporuna göre ölüm vakaları genellikle ileri yaştaki ya da eşlik eden kronik hastalığı ve immünsüpresif durumu olan bireyler olmuştur.

İlk importe vaka 13 Ocak 2020' de Tayland'dan bildirilen, Wuhan bölgesinden gelen 61 yaşında Çinli bir kadındır. İlerleyen günlerde importe vaka bildiren ülkelerin sayısı giderek artmış ve Şubat 2020 sonlarında yerli bulaşın yaşandığı ülkeler ortaya çıkmaya başlamıştır. Mart 2020 başı itibariyle Çin' de salgının hızı yavaşlarken, İran, Güney Kore ve İtalya' da çok sayıda COVID-19 vakası görülmüştür. Devam eden süreçte önce Avrupa sonrasında da Kuzey Amerika' da vaka sayıları ciddi rakamlara ulaşmıştır.

7 Ocak 2020' de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş olan yeni bir coronavirüs olarak tanımlanmıştır (2). Bu tarihten sonra hasta sayısı hızla artmış, hastalık sağlık çalışanlarında da görülmeye başlamıştır. Hastalık, insandan insana bulaşma özelliği nedeniyle hızla yayılmıştır. Çin dışındaki ilk ölümlü vaka ise 1 Şubat 2020 tarihinde Filipinler'de rapor edilmiştir (15).

Ülkemizde ise ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020' de saptanmıştır. Devam eden süreçte Dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında giderek artış görülmüştür.

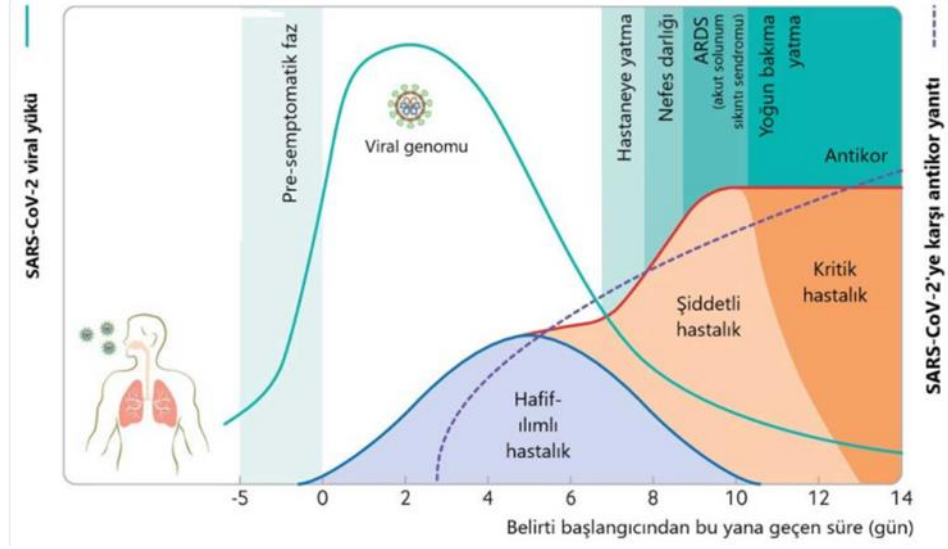
2.3. Bulaş yolu

SARS-CoV-2' nin insandan insana bulaşması esas olarak damlacık yolu ile olmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi sonucu temas ile de bulaş olmaktadır. Damlacıkların yaklaşık iki metre kadar mesafeye ulaşabildiği tahmin edilmektedir (16).

Coronavirüsler zarflı virüs olması nedeniyle genel olarak dış ortama dayanıksız virüslerdir. Dış ortamda canlı kalma süresi ortamın özelliklerine, dışarı atıldığı sekresyonun miktarı, kontamine ettiği yüzeyin özelliği gibi faktörlere göre değişmektedir. Genel olarak virüsün cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde canlılığını yitirdiği kabul edilmektedir.

Viral saçılım, hastalığa ait semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlamakta ve semptomların ortaya çıkmasıyla nazofarenksde viral yük maksimuma ulaşmaktadır. Bununla birlikte ilk yedi gün içerisinde viral yükün hızla düştüğü bilinmektedir. Ancak bu süreç ikinci haftanın ötesine de uzayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda semptomatik ve asemptomatik hastalarda viral yüklerin benzer bulunması ve asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilmesi asemptomatik bireylerin de bulaştırıcı olabileceğini göstermiştir (16). Öte yandan ağır vakalarda viral yükün daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (16).

SARS-CoV-2 bulaşından sonra yaklaşık olarak kuluçka süresi 5 – 6 gün olup, bu süreden sonra klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. İlk hafta viral yük pik yapmakta, sonrasında giderek azalır ve Ig G antikor yanıtı kademeli olarak artmaktadır. Kandan Ig G tespiti çoğunlukla 14. günden sonra mümkün olmaktadır (Şekil 4).



Şekil 4: SARS-CoV-2 hastalık seyri (14)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bulaşma, temas edilen kişinin solunum sekresyonlarındaki viral yüke, temasın şekline ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanılıp kullanılmamasına göre değişmektedir (17). Bulaş konusunda hala bilinmeyen ve cevaplanması gereken önemli sorular vardır. Bunlar hastalığın kuluçka dönemi ve bulaştırıcılık süresi, virüs yükü, damlacık yolu dışında bulaş yolları ve etkenin dış ortamda canlı kalma süresidir (17).

Sekonder enfeksiyonların çoğu aile içi temas ve sağlık çalışanlarında gözlenmektedir (18) Diğer riskli bir grup uzun süreli bakım veren kurumlarda yaşayan bireylerdir (19). Japonya'nın Yokohama Limanı'ndan çıkan 3700 yolcu ve mürettebatı taşıyan bir gemide yapılan COVID-19 salgın araştırması sonuçları da enfeksiyonun kapalı ortamlarda kolayca yayılabileceğini göstermiştir (20). Bu durum yine ev ortamı dışındaki yakın temas, sosyal ortamlarda bulunma, iş toplantıları sonrası bildirilen vaka kümeleri ile de vurgulanmıştır (21).

COVID-19'lu hastaların hastane odalarında çevresel ortamlara SARS-CoV-2 kontaminasyonunun aşırı miktarda olduğu açıklanmıştır (22). Singapur'da yapılan bir çalışmada, semptomatik hafif COVID-19'lu bir hastanın izolasyon odasında cansız yüzeylerde (kapı kolları, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, pencereler, klozet, lavabo) COVID-19 RNA'sı tespit edilmiştir. Dış ortamda, yüzeyler üzerinde

viral kalıcılığın süresi de yine ortam sıcaklığına, nem oranına ve bulaşan materyalin büyüklüğüne bağlı olarak değiştiği yorumlanmıştır (23).

Khalili ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında hastalığın inkubasyon süresi ortalama 5.84 gün (% 99 Güven Aralığı 4.8-6.8) olarak hesaplanmıştır (24). Ortanca inkubasyon süresi 4.8 gün olarak saptanmış olsa da, inkubasyon süresi 2-14 gün arasında değişmektedir.

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemekle beraber bulaştırıcılığın semptomlar başlamadan 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir.

Wuhan' da yapılan 191 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada hastalığa yakalananların medyan yaşı 56 (18-87 yaş) idi (16). Çocuklarda ise semptomatik COVID-19 enfeksiyonu erişkinlere göre nispeten nadir görülür; hastalık meydana geldiğinde ciddi vakalar bildirilmiş olmasına rağmen genellikle hastalık şiddeti hafiftir (25).

Hafif vakalarda PCR negatifleşmesi genellikle ilk 10 gün içerisinde gerçekleşirken, ağır vakalardan alınan nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde bu sürenin bir aydan daha uzun olabildiği gösterilmiştir. Zaman zaman ardışık iki solunum yolu örneğinde viral RNA negatif saptanmış olduğu halde daha sonra tekrar pozitifleşme olabilmektedir. Bu tarz pozitifliklerin reaktivasyon veya reenfeksiyondan çok örnek alımındaki yöntemsel nedenlerden kaynaklı olduğu kabul edilmektedir (16).

SARS-CoV-2 RNA' sı hastaların kan ve dışkı örneklerinde tespit edilmiştir (26). Ancak bugüne dek bildirilen vakalardan sadece birinin dışkı örneğinden virüsün üretilmiş olması ve bu şekilde bulaşmanın bugüne dek bildirilmemiş olması fekal-oral bulaşmanın olası olmadığını düşündürmektedir (16). Yine anne sütünde, hastaların vajinal sürüntü ve sperm örneklerinde de virüs yükü saptanmamıştır.

Kan ve idrarda seyrek olarak pozitif bulunması göz önünde bulundurulduğunda virüsün kan bankacılığı açısından bir güvenlik sorunu oluşturmadığı kabul edilmektedir (16).

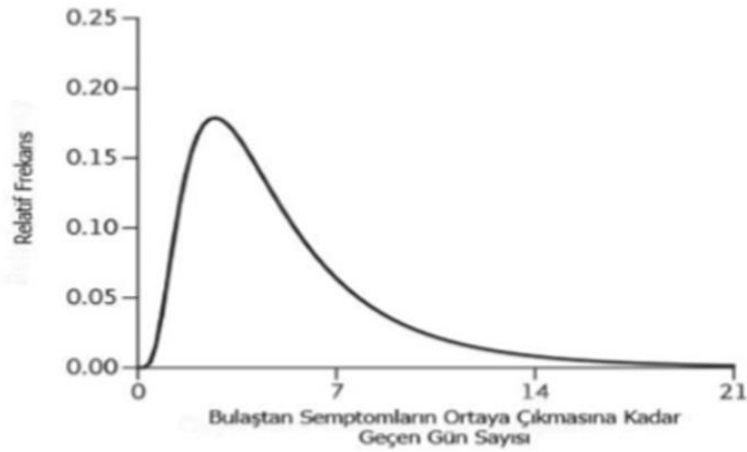
COVID-19' un transplasental geçişi konusundaki bilgiler yetersizdir. Coronavirüs ile enfekte olduğu doğrulanan ve üçüncü trimesterde olan 38 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, anneden fetüse geçiş olduğuna dair kanıt

bulunmamıştır. Bu çalışmada, bütün gebelere sezaryen ile doğum yaptırılmış olması transplasental geçiş konusunda bilgi elde edilememesine neden olmuştur (27).

2.4. Klinik belirti ve bulgular

Pandemi sürecinde yapılan çalışmalar sonucunda COVID-19'un doğal seyrine ilişkin bilgilere her gün yenileri eklenmektedir.

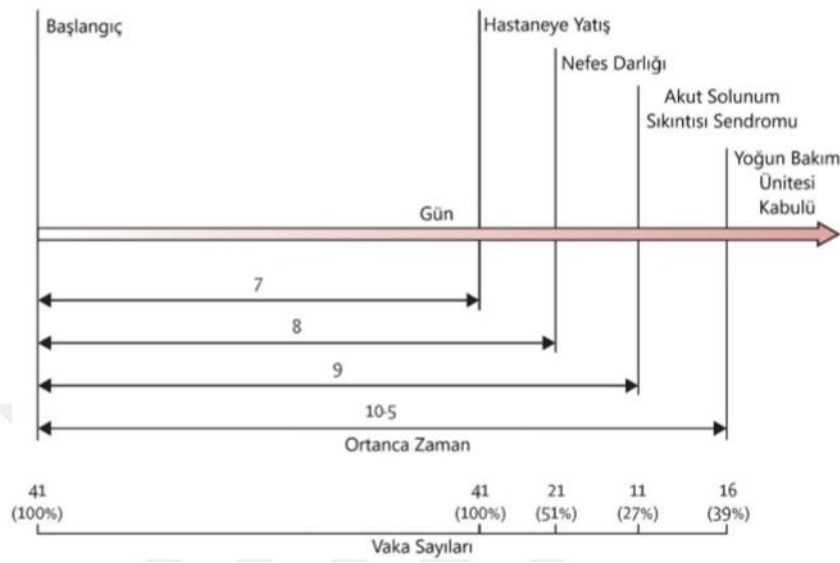
COVID-19 enfeksiyonunda hastalık semptomları yaklaşık 5,2 günlük bir kuluçka döneminden sonra ortaya çıkar (Şekil-2) (28). Semptomlarının başlangıcından ölüme kadar geçen süre, medyan 14 gün olmak üzere 6 ila 41 gün arasında değişmektedir. 70 yaşın altındaki hastalarda medyan 11,5 gün iken 70 yaşın üzerinde medyan 20 gün olarak karşımıza çıkmaktadır (29). COVID-19 hastalığının başlangıcında en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve halsizliktir (30).



Şekil-5: COVID-19 hastalığının tahmini inkübasyon süresi dağılımı (28)

Wuhan' da 41 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların yarısından fazlasında (22, %55) dispne geliştiği tespit edilmiştir. Hastalık başlangıcından dispne gelişmesine kadar geçen medyan süre 8 gün, semptomların başlangıcından ilk

hastaneye yatışına kadar geçen ortalama süre 7 gün olarak bulunmuştur (Şekil-3) (1). İzlanda da yapılan bir çalışmada, nazofarenks ve orofarenks' ten alınan örneklerin PCR ile incelenmesi sonucu COVID-19 testi pozitif çıkan katılımcıların % 43'ünde semptom görülmemiştir (31). Başka bir çalışmada 3711 kişilik bir gemide tüm yolcular ve personel COVID-19 açısından taranmış ve doğrulanan 531 COVID-19 vakasının yaklaşık yarısının tanı anında asemptomatik olduğu görülmüştür (32).



Şekil-6: COVID-19 hastalığının tahmini inkübasyon süresi dağılımı (1)

Asemptomatik enfeksiyonu olan 24 hastada yapılan bir çalışmada, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) de %50'sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya düzensiz gölgeler ile %20'sinde atipik görüntüleme anormallikleri tespit edilmiştir (33).

Asemptomatik vakaların özellikle taşıyıcı ve bulaştırıcı olarak hastalığın yayılımında önemli rol oynadığı düşünülmekle beraber asemptomatik bireylerin sıklığı bilinmemektedir. Yetmiş binden fazla olgu içeren bir seride PCR pozitif ancak hiçbir klinik bulgu göstermeyen olgu oranı %1'dir (34).

COVID-19 hastalığının en sık görülen klinik tablosu ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize pnömonidir.

Ancak mevcut bulgular ile COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından kesin ayırabilen spesifik bir klinik özellik yoktur (35).

Wuhan'da COVID-19 pnömonisi ile yatırılan 138 hastayı ele alan bir çalışmada, hastalığın başlangıcındaki en yaygın klinik özellikler: Ateş (%99), yorgunluk (%70), kuru öksürük (%59), anoreksiya %40, miyalji %35, dispne %31, balgam üretimi %27 olarak bildirilmiştir.

Guan ve ark.'nın Çin'de 1099 hastada yaptıkları çalışmada ateş en sık saptanan semptom olarak görülmüştür. (% 88-99) (>38.3°C). Ancak ateşsiz ve subfebril olgular (%20) SARS ve MERS enfeksiyonuna göre daha fazla tanımlanmıştır (36). Öksürük olguların 2/3'ünde izlenmiş ve çoğunlukla kuru öksürük nadiren de balgam ekspektorasyonu ile birlikte tanımlanmıştır (32).

Rinore, nazal konjesyon, hapşıрма ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomları COVID-19 enfeksiyonunda diğer viral etkenlere göre daha nadir görülmektedir. Ancak anozmi ve hipozmi COVID-19 enfeksiyonu düşündüren ve hastalığın erken tanı bulgusu olarak da belirtilmektedir (34). Yine baş ağrısı ve diyare gibi semptomlar da COVID-19 enfeksiyonunda son vakalarda sıkça tanımlanmıştır.

2.5. Laboratuvar bulguları

COVID-19 tanısında en sık rastlanılan laboratuvar bulguları; lenfositopeni (%83,2), trombositopeni (%36,2) ve lökopeni (%33,7)' dir (36) Enflamatuvar belirteçlerden C-reaktif protein (CRP), karaciğer fonksiyon testleri (ALT/AST) ve D-dimer yüksekliği de sıklıkla bildirilmiştir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon eklenmedikçe ilk tanıda prokalsitonin düzeyi sıklıkla normal değerlerdedir, ancak yoğun bakıma yatan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (1).

İlk tanıda ve hastalık süresince devam eden ciddi lenfositopeni kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Yine ilk tanıda yüksek olan veya takip sırasında yükselen D-dimer, serum ferritin, troponin I, LDH, PaO₂<90 mmHg ve IL-6 düzeyleri ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili “kötü prognostik faktörler” olarak tanımlanmıştır (37). Özellikle ağır pnömoni olgularında bu parametrelerin takibinin

aşırı tetiklenmiş immün sistemin neden olduğu “sitokin fırtınası” (MAS) ve ARDS’ ye gidiş konusunda yararlı olduğu gösterilmiştir (38).

Sonuç olarak COVID-19 enfeksiyonu, özellikle ileri yaş hastalarda, ARDS ve solunum yetmezliği gelişen olgularda yüksek mortalite ile seyretmektedir. Yüksek ateş, öksürük, nefes darlığı, hipoksi gibi ağır pnömoniye düşündüren klinik bulguların ve kötü prognoza işaret eden laboratuvar bulgularının yakın takibi mortalitesi yüksek olabilecek hastaların erken tanınmasında ve zamanında etkin tedavinin uygulanmasında yol göstericidir.

2.5.1. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), tiroid dokusu içerisinde yerleşmiş nöroendokrin C- hücreleri tarafından salgılanan, yarılanma ömrü 22-29 saat olan ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda kan düzeyi artan bir proteindir. COVID-19 tanısında da çoğunlukla sekonder bakteriyel enfeksiyonların saptanmasında ve yoğun bakım hastalarının takibinde kullanılmaktadır. COVID-19 da prokalsitonin seviyelerinin irdelendiği bir çalışmada ortalama serum PCT düzeylerinin, şiddetli hastalarda orta şiddetteki hastalara göre yaklaşık dört kat daha yüksek olduğunu ve kritik hastalarda ise yaklaşık sekiz kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39).

2.5.2. C- reaktif protein

CRP enflamasyona/enfeksiyon durumunda karaciğer tarafından sentezlenen ve IL-6 etkisiyle indüklenen bir akut faz reaktanıdır. Klasik kompleman yolunu ve fagositik hücreleri aktive eder. CRP enflamatuar sürecin başlaması ile hızla yükselir ve enfeksiyon kontrolü sonrası düşer. Kronik enflamatuar durumlarda ise uzun süreli CRP yükseklikleri görülebilir (40).

CRP’nin normal sınır değerleri 0-5 mg/l’dir. Doku hasarı meydana geldiğinde CRP değerlerinde ani artışlar görülebilmektedir. Özellikle romatolojik hastalıklarda, malign tümörlerde CRP düzeyi artmaktadır. Akut enflamasyon durumunda ilk 4-6 saat içerisinde seviyesi yükselmekte olup 36-50 saat sonrasında 100-1000 katına kadar çıkmaktadır. İnflamasyonun sonlanmasını takip eden 3-7 gün içerisinde normal

düzeyleme dönmektedir. Dolayısı ile CRP inflamasyonun değerdendirilmesinde kullanılan son derece önemli bir belirteçtir (41).

2.5.3. Troponin I

Troponinler, iskelet ve kalp kasında bulunan, aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi kalsiyum bağımlı olarak düzenleyen proteinlerdir. Troponin I, Troponin T ve Troponin C olmak üzere üç alt tipi vardır. Bunlardan troponin I, akut koroner sendromların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (42).

Koronavirüs hastalığı olan hastalarda kardiyak troponin I' nin rolünün araştırıldığı bir meta-analizden elde edilen sonuçlara göre troponin I değerlerinin şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda, daha hafif hastalara kıyasla önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda troponin I takibinin kardiyak risklerin erken tanınmasında ve hastalığın ilerlemesini engellemede yardımcı olacağını düşündürmektedir (43).

2.5.4. Kreatin kinaz

CK-MB esas olarak miyokardiyal hücrelerin dış plazma tabakasında bulunur ve miyokardiyal hasarın klinik teşhisi için miyokardiyal enzim spektrumundaki en spesifik enzimdir (44). Koroner sendrom şüphesi olan hastalarda troponinin yanında CK-MB de klinik değerdendirirmede yaygın olarak kullanılmaktadır (45). CK-MB doku hasarının göstergesi olmakla beraber viral enfeksiyonlarda da artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (46). COVID-19 enfeksiyonunda da yüksek CK-MB seviyelerinin artmış ölüm riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

2.5.6. Laktat dehidrojenaz

Laktat dehidrojenaz (LDH) vücuttaki tüm hücrelerde bulunur ve hidrojen aktarıcı bir enzimdir. Hücreler hasar gördüğünde kan dolaşımına salınırlar. Bu

nedenle, kandaki LDH seviyeleri genellikle doku hasarının göstergesi olarak kullanılır (42). Birçok bakteriyel ve viral enfeksiyonda da LDH artışı görülmektedir.

Yapılan bir meta analizde, şiddetli COVID-19 hastalarında LDH değerlerinin 6 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi, yüksek LDH değerlerinin COVID-19 hastalarında 16 kat artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (48).

2.5.7. Lökosit

Nötrofiller, monositler, eozinofiller, bazofiller ve lenfositlerden oluşan periferik kan hücreleri grubudur. Esas görevleri, vücuda giren yabancı mikroorganizmaları ve ölü yada yaşlanmış hücrelerin vücuttan temizlenmesini sağlamaktır.

Lökositler kemik iliğinde olgunlaştığında %80-90' ı burada depolanır ve gerektiği zaman saatler içinde kanda yükselir. Lökositozun başta gelen nedenlerinden biri enfeksiyonlar olmakla beraber lökosit sayısı kronik inflamatuvar hastalıklar, lösemi, lenfoma, miyeloproliferatif hastalıklar gibi malign nedenler, ameliyat, stres, yanık, egzersiz, sigara, obezite ve ilaçlar gibi birçok durumda artabilir (49).

2.5.8. Lenfosit

Lenfositler mononükleer hücre grubu olup, T lenfositler, B lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerden oluşurlar. Bazı enfeksiyonlarda lenfositoz görülürken, bazı enfeksiyonlarda lenfopeni görülmektedir (49).

Lenfopeni ve enflamatuvar yanıtın aşırı aktivasyonu COVID-19 hastalığının önemli özellikleridir ve yüksek prognostik değere sahiptir. Lenfopeninin COVID-19 hastalığında hastalık şiddetini gösterebildiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50).

2.5.9. Nötrofil

Lökositlerin yaklaşık %65-75'i nötrofillerden oluşmaktadır. Fagositoz ve degranülasyon ile inflamasyonda ve vücut bağışıklığında rol alırlar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda sayıları artmaktadır (51).

Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle kolayca hesaplanan nötrofil-lenfosit oranının (NLR), bir hastanın genel enflamatuvar durumunu göstermede büyük bir değere sahip olduğu bildirilmiştir (52). Yakın zamanda yapılan bir araştırma, ciddi COVID-19 vakalarının daha yüksek NLR' ye sahip olma eğiliminde olduğunu göstermiştir(53). Enflamatuvar yanıtın COVID-19 daki rolünün araştırıldığı bir çalışmada yüksek NLR' nun COVID-19 hastaları için bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, kullanılabilir NLR ve yaş, COVID-19 hastalarında prognozu değerlendirmek ve klinik semptomların şiddetini değerlendirmek için pratik araçlar olarak önerilmektedir (54).

2.5.10. Trombosit

Trombositler koagülasyon ve primer hemostazın gerçekleşmesinde rol oynarlar. Ayrıca nötrofil ve monositlere benzer şekilde doğrudan antimikrobiyal aktivite göstererek inflamasyonda önemli rol oynarlar.

Trombosit sayısı basit, ucuz ve kolayca bulunabilen bir biyobelirteç olduğundan COVID-19 için potansiyel bir biyobelirteç olarak hızla benimsenmiştir. Trombosit sayısının COVID-19 hastalarında önemli ölçüde azaldığı ve ölen hastalarda hayatta kalanlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (55). Düşük trombosit sayısı, COVID-19 hastaları için artmış ciddi hastalık ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir ve hastanede kalış sırasında klinik hastalığın kötüleşmesinin bir göstergesi olarak takipte faydalı olabileceğini düşündürmüştür (56).

2.5.11. Ferritin

Önemli bir demir depolama proteini olan ferritin, demir homeostazı için gereklidir ve çok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar. Ferritin klinik

pratikte de toplam vücut demir depolarının bir serum belirteci olarak kullanılmaktadır (57).

Serum ferritin düzeyi, çeşitli enflamatuvar ve enfektif olaylarda da yükselebilir. Hiperferritineminin nedeni olarak IL-1a,b, IL-6, IL-18, tümör nekroz faktörü-a, interferonlar ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörlerin uyarıcı etkisiyle olduğu düşünülmektedir (58).

COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada, orta ve ağır COVID-19' u olan bireylerin serum ferritin düzeyleri karşılaştırılmış ve ağır COVID-19 grubundaki hastaların serum ferritin düzeylerinin orta COVID-19 grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (59).

2.5.12. D-dimer

Trombüsün endojen fibrinolitik sistem tarafından parçalaması sonucu oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer negatifliği sıklıkla klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, pulmoner tromboembolinin dışlanmasında kullanılır. Ancak yüksek D-dimer değerlerinin spesifik değeri düşüktür. Travma, sepsis gibi birçok nedene bağlı yüksek D-dimer değerleri görülebilir (60).

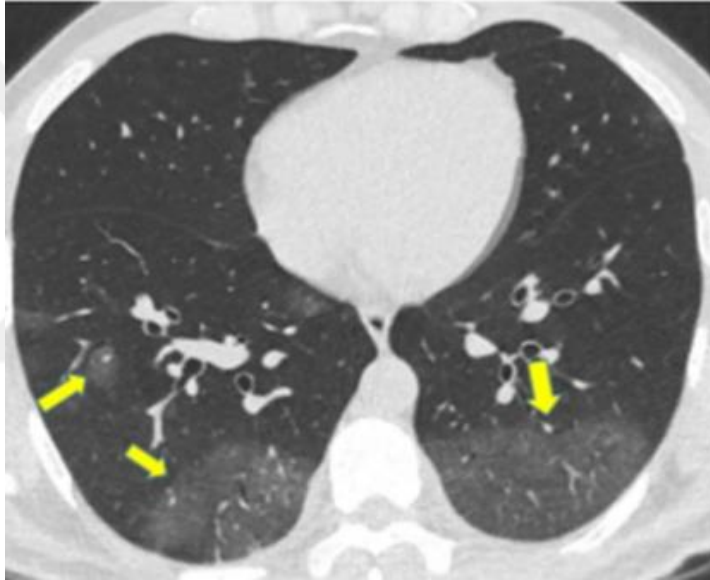
Yapılan çalışmalarda D-dimer düzeylerinin COVID-19 hastalarında ölüm riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

2.6. Radyolojik bulgular

COVID-19 tanısında, viral nükleik asidin gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanması altın standart olarak kabul edilmektedir. Direk grafi ve bilgisayarlı tomografi de PCR ve diğer laboratuvar tetkikleri ile beraber tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır. COVID-19 hastalarında yanlış negatif RT-PCR sonuçlarının görülmesi, tanıda BT incelemesinin önemini arttırmıştır (62,63). COVID-19 tanısında BT' nin duyarlılığını %98 olarak bildirmiştir (64). Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından açıklanan resmi tanı ve tedavi protokolüne göre, BT incelemesi yalnızca COVID-19 teşhisinde değil, aynı

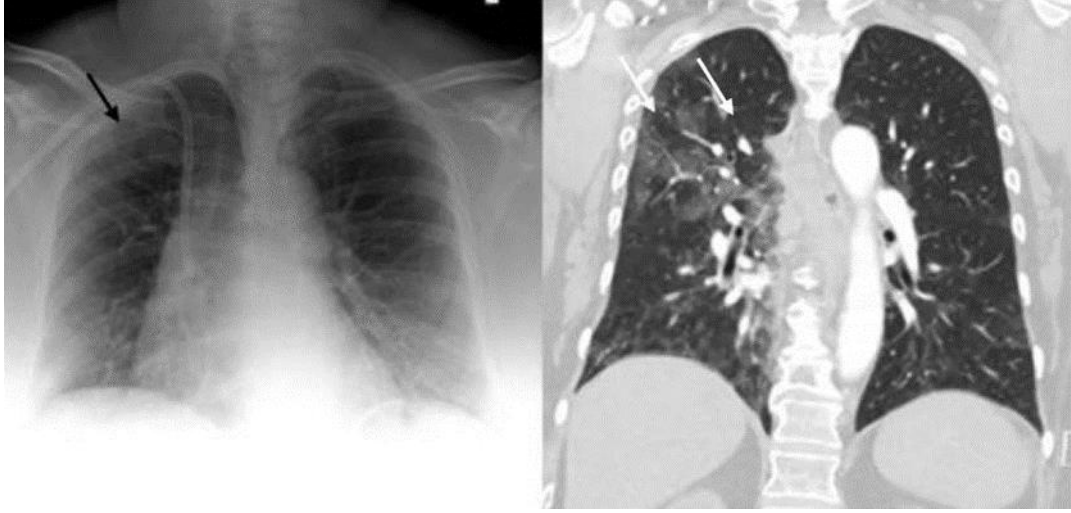
zamanda hastalığın ağırlığında, ilerlemesinin izlenmesinde ve terapötik etkinliğin değerlendirilmesinde de büyük öneme sahiptir (65).

COVID-19 enfeksiyonu olan 21 hastanın BT taramaları ile yapılan bir çalışmada normal BT taramalarında üç (%21), yalnızca buzlu cam opasitesi olan 12 (%57) ve buzlu cam opasitesi ve konsolidasyonu olan altı (% 29) hasta gösterilmiştir. On beş hastada (%71) iki veya daha fazla lob tutulumu ve 16' sında (% 76) bilateral tutulum görülmüştür (66). COVID-19 hastasında görülen toraks BT deki bilateral buzlu cam opasiteleri şekil 7 de gösterildiği gibidir.

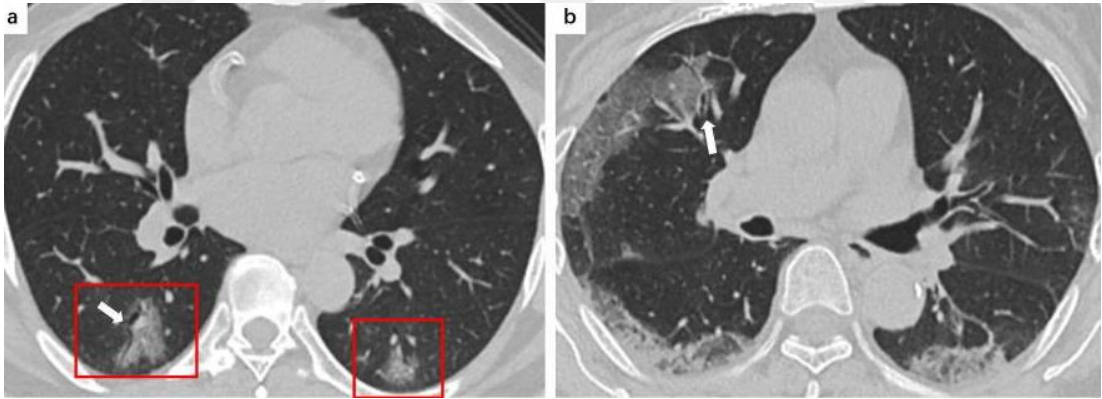


Şekil-7: BT görüntüde her iki akciğer alt loblarda periferik buzlu cam odakları

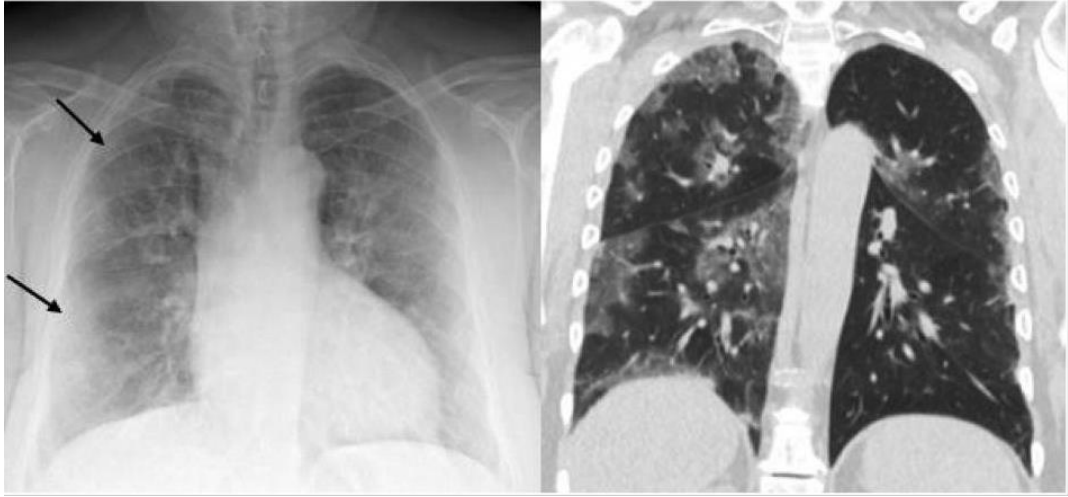
Direk akciğer grafisi, COVID-19 tanısında BT' ye kıyasla daha az duyarlı bir yöntemdir ve bildirilen başlangıç direkt grafi duyarlılığı %69' dur. COVID-19 tanısında direkt akciğer grafisinin tanısal etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada duyarlılığı %57 olarak raporlanmıştır. (67). COVID-19' un en yaygın bildirilen direkt grafi ve BT bulguları arasında akciğer konsolidasyonu ve buzlu cam opasiteleri bulunur.



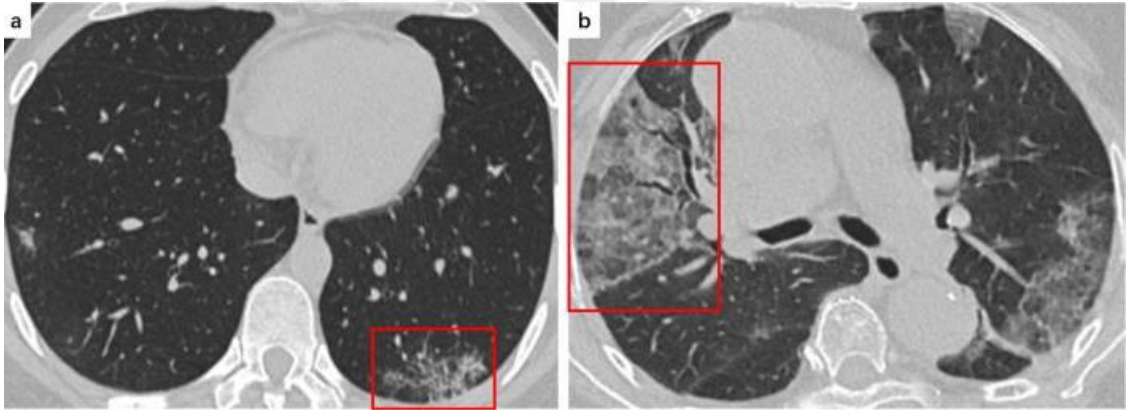
Şekil 8: Kontrastlı BT' den (sağda) koronal görüntüde buzlu cam opasitelerine (siyah ok) karşılık gelen sağ üst lobda belirsiz puslu yoğunluklara (beyaz ok) sahip direk grafi (68)



Şekil 9: a) BT alt lobda (kırmızı çerçeveler) bilateral buzlu cam opasitesi ve sol subplevral alanda hava bronkogramı (beyaz ok) gösteriyor. b) Bilateral alt lobun subplevral bölgelerinde retiküler patern, buzlu cam ve sağ orta lobda bronşiyal duvar kalınlaşması (beyaz ok) (68)



Şekil 10: COVID-19' lu bir hastada sol akciğerlerden daha büyük sağda belirsiz belirsiz bulanık opasiteler (siyah oklar) olan direk grafi (sol). BT' de dağınık yerleşimli buzlu cam opasiteleri (sağda).



Şekil 11: a) Sol alt lobda ve subplevral alanda (kırmızı çerçeve) hafif retiküler desen. b) Buzlu cam opasitesinin arka planında üst üste bindirilmiş retiküler deseni ve sağ orta lobda (kırmızı çerçeve) kaldırım taşı benzeri görüntü (69)

BT'de akciğer grafisine göre daha yüksek doz radyasyona maruz kalınması nedeniyle özellikle genç ve çocuk yaş hastalarda öncelikle direk grafi tercih edilmektedir. Ancak özellikle hastalığın erken döneminde veya hafif COVID-19 pnömonisinde direk grafi normal olabilmektedir.

2.7. Tanı testleri

2.7.1. Moleküler testler

COVID-19 tanısında kullanılan mevcut moleküler testler PCR tabanlı bir yöntem ya da sekanslama ile virüsü tespit eden genomik tekniklerdir (70). Moleküler tabanlı yaklaşımlar, şüpheli vakaları doğrulamak için birinci basamak yöntemlerdir. Nükleik asit testi, laboratuvar teşhisi için ana tekniktir. Diğer virüslerde olduğu gibi, antikorları ve viral antijenleri tespit etme yöntemlerinin geliştirilmesi, viral genomun tanımlanmasından sonra başlamıştır (71).

Ters transkripsiyon kantitatif PCR (RT-qPCR), erken enfeksiyonun teşhisine büyük ölçüde yardımcı olan spesifik, hassas ve basit bir kantitatif tahlil olarak avantajları nedeniyle SARS-CoV-2'nin saptanması için en yaygın ve basit yöntemdir (71). Bu yöntem ile SARS-CoV-2' nin viral kapsidi saran zarfını kodlayan E geninin ve RNA' ya bağlı RNA polimeraz enzim geninin varlığı tespit edilmektedir (71). Ek olarak RT-qPCR performansı, örnek türü, enfeksiyon aşaması, örnek toplama becerisi ve kullanılan PCR testinin kalitesi ve tutarlılığı gibi birçok faktöre bağlıdır (72). Ülkemizde de Real time PCR ve RdRp (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) gen fragmanını hedefleyen tek adımlı ters transkripsiyon (RT) kiti ile testler yapılmaktadır (16).

2.7.2. Serolojik testler

Serolojik yöntemlerden SARS-CoV-2' ye karşı gelişen antikorların tespiti tanıda önemli bir yere sahiptir. Böylece hem seroprevalansın belirlenmesi, hem de immün plazma elde edilebilecek donörlerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca, bağışık olan sağlık çalışanları da saptanabilmektedir. Ancak antikorlar, virüs enfeksiyonundan günler ila haftalar sonra üretilir. Antikor testinin uygulanması kolaydır ve yalnızca minimum eğitim gerektirir. Negatif RT-qPCR sonuçları olan şüpheli COVID-19 vakalarının teşhisi ve asemptomatik enfeksiyonların tanımlanması için nükleik asit testinin tamamlayıcısı olarak yardımcı olabilir (73).

Yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonunda IgM antikorlarının semptom başlangıcından sonraki dört ila 14 gün içinde saptanabildiği, üç haftada pik yaptığı ve sekiz hafta sonra saptanamaz düzeye indiği gösterilmiştir. IgG' nin kanda saptanabilmesi için geçen süre semptom başlangıcından sonraki 12-15 gün arasında değişmekle beraber ortalama 73 gün sonra saptanamaz düzeye indiği gösterilmiştir. (74).

Yapılan çalışmalar COVID-19 da hastaların çoğunun nötralizan antikor geliştirdiğini göstermektedir Nötralize edici antikorlar hastalığın başlangıcından yaklaşık 7-10 gün sonra saptanabilmekte, yaklaşık 3 haftada zirveye ulaşmakta ve sonra azalmaktadır (74).

Bir diğer serolojik yöntem olan solunum yolu örneğinde SARS-CoV-2 virüsü tarafından ifade edilen viral antijenlerin varlığını tespit eden hızlı tanı testi (RDT) türü 30 dakika içinde sonuçlar verebilmektedir (75). Algılanan antijenler yalnızca virüs aktif olarak replike olduğunda saptanabilir; bu nedenle, bu tür testler en iyi akut veya erken enfeksiyonu tanımlamak için kullanılır.

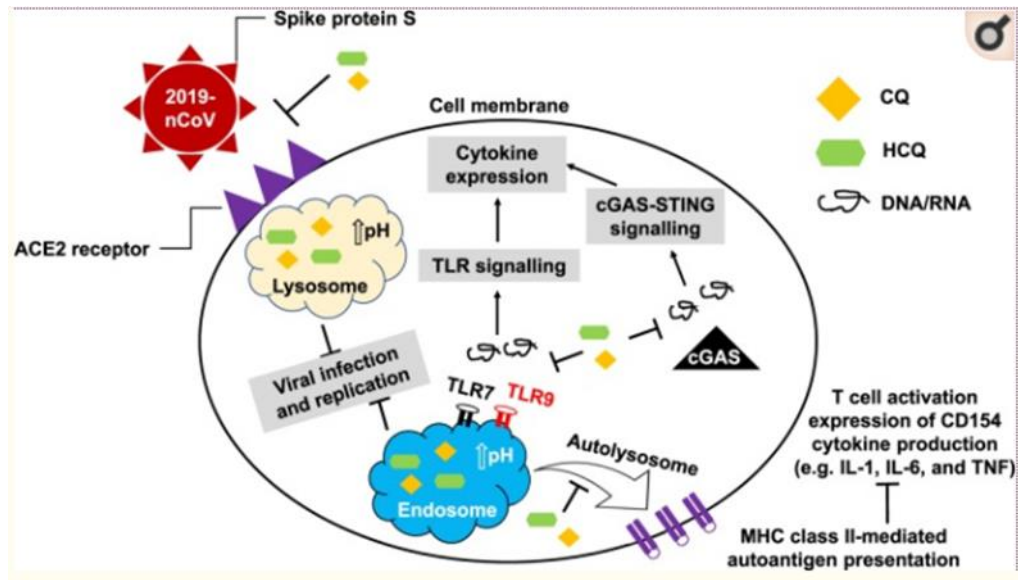
2.8. Tedavi

COVID-19 için önerilen spesifik ve tam olarak etkili antiviral bir tedavi yoktur. Ancak farklı etki mekanizmaları ile fayda sağladığı gösterilmiş çeşitli ilaçlar günümüzde tedavide kullanılmaktadır. Birçok tedavi seçeneği içinde çalışmalar devam etmektedir. Yine hastalığın takibinde antiviral tedavi dışında destek tedavi de önemli bir yer tutmaktadır.

2.8.1. Hidroksiklorokin

Klorokin (CQ) ve Hidroksiklorokin (HCQ) sıtma tedavisinde ve birçok romatizmal hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların COVID-19 tedavisinde kullanımı temelde iki mekanizmaya dayanmaktadır. Özellikle HCQ hücre içi pH' ı artırarak antijen sunan hücrelerde (APC'ler) lizozomal aktiviteyi inhibe etmekte ve T hücrelerine majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II aracılı otoantijen sunumunu önlemektedir. Yine IL-1, IL-6 ve TNF gibi

sitokinlerin üretimini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu, farklılaşmasını ve ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu immünomodülatör etki ile HCQ'nun SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından tetiklenen bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonundan kaynaklanan sitokin fırtınasına gidişi azaltılabileceğini düşündürmektedir. Bu ilaçların immün modülatör etkilerine ek olarak antiviral etkilerinin olduğu düşünülmektedir. HCQ, virüsün hücre içine girişi için gerekli olan reseptör bağlanmasını ve membran füzyonunu inhibe etmekte ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE-2) (SARS-CoV'nin hücresel reseptörü) glikozilasyonuna müdahale ederek ve konakçı hücre ile virüs füzyonunu bloke ederek antiviral bir etki uyguladığı gösterilmiştir. ACE-2'nin bozulmuş terminal glikozilasyonu sonucu konakçı hücreler üzerindeki ACE-2 ile SARS-CoV spike proteini arasındaki bağlanmanın azaldığı gösterilmiştir. Böylelikle virüsün hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanması engellenmekte ve sonuç olarak enfeksiyon engellenmektedir. HCQ ve CQ bir hücreye girdikten sonra, her ikisi de endozomlar, golgi vezikülleri ve lizozomlar gibi düşük pH'lı organellerde yoğunlaşmaktadır. Bu organellerde endozomların pH'ını artırarak, virüs-hücre füzyonu için gerekli olan endozom asidifikasyonunu inhibe etmekte ve antiviral etki gösterdiği düşünülmektedir (76). Ancak COVID-19 tedavisinde etkinliği ile ilgili çok güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Akciğerler dâhil tüm vücuda yayılan bir ilaçtır (77).



Şekil 12: Hidroksiklorokin COVID-19 tedavisi etki mekanizması

Hidroksiklorokin' in 400 mg 2x1 yükleme dozu sonrasında, 200 mg 2x1, 4 gün şeklinde uygulandığında, günde 500 mg 2x1 olarak yine 5 gün kullanılan klorokin sülfattan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı 3 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (78).

2.8.2. Oseltamivir

Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılan ve viral partiküllerin hücreden salınımını engelleyen bir nörominidaz inhibitörüdür (79). MERS salgını esnasında vakaların %30'una influenza enfeksiyonu eşlik etmesi nedeniyle tedavide oseltamivir kullanılmıştır (80). Ancak COVID-19 hastalarının yaklaşık %4,3'ünde eş zamanlı influenza enfeksiyonu saptanmıştır (81). Bu nedenle oseltamivirin COVID-19 tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Sağlık Bakanlığının ilk COVID-19 rehberlerinde semptomatik tüm hastalara 5 gün süre ile 2x75 mg oseltamivir kullanımı önerilmekteyken son rehberde influenza şüphesi olan hastalarda oseltamivir kullanımı önerilmekte, favipiravir ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (16).

2.8.3 Favipiravir

Selektif bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisinde kullanılan bir antiviraldir. Bir RNA virüsü olması ve SARS/MERS ile benzer yapıda RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü içermesi özelliklerinden ötürü SARS-CoV-2 virüsünde de etkili olabileceği düşünülerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır (82).

Favipiravirin COVID-19 için farklı kullanım önerileri mevcuttur. Bazı çalışmalarda ilk gün 12 saatte bir 2400-3000 mg po yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 1200-1800 mg po gibi yüksek dozlarda kullanımı önerilirken, bazı çalışmalarda ve Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde ilk gün 3200 mg/gün (2x1600mg)

po yükleme dozunu takiben toplamda 1200 mg/gün (2x600mg) po olacak şekilde kullanımı önerilmektedir (83,84).

2.8.4. Remdesivir

Remdesivir, Ebola virüsünün tedavisi için geliştirilen, yeni sentezlenen viral RNA zincirleri arasına girerek virüsün olgunlaşmasını engelleyen bir adenozinan analogudur (86). In vitro yapılan başka çalışmada remdesivirin hücre içine girdikten sonra SARS-CoV-2 virüsünü bloke ettiği gösterilmiştir (87). İtalya, Fransa ve Hollanda rehberinde 200 mg/gün po başlangıç dozu sonrası, 100 mg/gün po toplam 10 günlük tedavi şeklinde remdesivir kullanımı önerilmektedir (88).

2.8.5. Lopinavir-Ritonavir

Lopinavir/ritonavir (LPV/r), HIV/AIDS tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Proteaz enzimi koronavirüsün poliprotein oluşumu aşamasında kullanılan bir enzimdir. SARS tedavisinde çelişkili sonuçlar elde edilse de, MERS-CoV da etkili olmasından dolayı COVID-19 tedavisinde umut bağlanan antiviral ilaçlardan birisi olmuştur (88).

COVID-19 hastalarında LPV/r ile ilgili yapılmış yeterli sayıda yayın olmamasına rağmen Çin rehberinde 10 güne kadar 2x2 kapsül olacak şekilde (200 mg/50 mg/kapsül) LPV/r kullanımı önerilmektedir (89)

2.8.6. Tocilizumab

COVID-19 hastalarında ARDS' ye gidiş ve ölümden sitokinlerin aşırı üretimi sonucu oluşan sitokin fırtınası sorumlu tutulmaktadır. Ateş, sitopeni, ferritin yüksekliği ve akciğer tutulumu ile seyreden tablo sitokin fırtınası olarak tanımlanmaktadır. COVID-19 a bağlı sitokin fırtınasına yol açan sitokinlerin başında IL-6 gelmektedir (90).

Tocilizumab, interlökin (IL) 6 reseptörüne (IL-6R) karşı insanlaştırılmış bir immünoglobulin G alt sınıf 1 (IgG1) monoklonal antikordur. Antikor, bir fare anti-

insan IL-6R monoklonal antikorunun tamamlayıcılık belirleme bölgelerinin insan IgG'e aşılmasıyla yapılır. Tocilizumab, insan IL-6R' nin hem membrana bağlı hem de çözünür formlarına bağlanır, böylece doğal sitokinin reseptörüne bağlanmasını inhibe eder ve sitokinin etkilerine müdahale eder. Tocilizumabın akut faz reaktanlarını düşürerek hastaları stabil hale getirdiği ve COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasının tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir (91). Ağır pnömoni mekanik ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, şok tablosu olan COVID-19 hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise tocilizumab kullanımının hızlı bir şekilde semptomları azalttığı, hipoksiyi düzelttiği ve radyolojik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir (91).

Sağlık Bakanlığı rehberinde hastalık şiddetine bağlı olarak tocilizumabın tek seferde maksimum 800 mg da verilebileceği, ilk doz 400 mg olarak uygulanan hastalarda tedaviye yanıt alınamaması durumunda ikinci dozun 12- 24 saat arasında yapılabileceği belirtilmektedir (16).

2.8.7. Siltuximab

IL-6 blokajı için kullanılan diğer bir ilaç da siltuximab' dır. Siltuximab, tocilizumabdan farklı olarak reseptöre bağlanmadan IL-6 'ya karşı direk etkili olan monoklonal antikordur. Siltuximabın COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili yayınlanmış bir çalışma yoktur. COVID-19 rehberlerinde yer almamasına rağmen İtalya'da devam eden çalışmanın erken dönem sonuçlarında hastaların üçte birinde klinik iyileşme ve oksijen ihtiyacında azalma ile birlikte tüm hastaların CRP ve inflamatuvar bulgularında azalma izlenmiştir (92).

2.8.8. İnterferon

İnterferonlar hücre üzerinde reseptörlerine bağlanarak hücre içi virüsün replikasyonunu azaltan ve konağın immün yanıtını düzenleyen proteinlerdir. Genellikle diğer antiviral ajanlarla birlikte kullanılırlar. MERS ve SARS' da in vivo etkinliğinin olmadığı gösterilmesine rağmen Çin rehberinde en fazla on gün süre ile LPV/r ve ribavirin ile birlikte, 5 milyon ünite veya eşdeğeri dozda günde iki kez

inhalasyon şeklinde kullanılması önerilmektedir (93,94). Diğer ülke rehberlerinde kullanımı önerilmemektedir.

2.8.9. Kortikosteroidler

Viral enfeksiyonlarda kortikosteroidlerin viral temizlenmeyi geciktirmesi COVID-19 hastalarında kullanımının üzerindeki en önemli çekinceyi oluşturmaktadır. SARS hastalarında kortikosteroidlerin genel olarak hastanede yatış süreleri ve mortalite üzerine etkisi gösterilmemiştir. Ancak kritik hastalarda kortikosteroid kullanımının hastane yatış süreleri ve mortalite üzerine pozitif etkileri olduğu ve bu hastalarda gelişen komplikasyonların kortikosteroidlerin yan etkilerinden çok invaziv mekanik ventilasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (92). COVID-19 hastalarında ARDS varlığında kortikosteroid kullanılanlarda kullanılmayanlara göre mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %46 ve %61) (38).

DSÖ, COVID-19 hastalarında rutin kortikosteroid kullanımını önermemektedir (75). Çin rehberinde hızlı progresyon gösteren hastalarda 3-5 gün süre ile 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon kullanımı önerilmektedir. Sağlık bakanlığımızın COVID-19 rehberinde oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda 6mg deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon tedavisi başlanması önerilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz reaktanları yükselen hastalarda, risk durumları gözününe alınarak, yüksek doz (pulse, ≥ 250 mg/gün metil prednizolon) steroid verilebileceği önerilmektedir (17).

2.8.10. Azitromisin

Makrolidlerin antibakteriyal özellikleri yanında proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek antiinflamatuvar özellik gösterdikleri bilinmektedir (95). Azitromisinin influenza enfeksiyonlarının erken döneminde virüsün konak hücre içine girişini ve endositozunu inhibe ettiği gösterilmiş ve bu etkilerinden dolayı COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (96).

Azitromisinin SARS-CoV-2 üzerindeki etki mekanizması bilinmemekle beraber, hidroksiklorokin ile beraber azitromisin kullanan COVID-19 hastalarında, tek başına hidroksiklorokin kullanan hastalara göre daha fazla virüs eliminasyonu olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %57,1 ve %12,5) (97).

Sağlık Bakanlığı'nın ilk rehberlerinde yatış endikasyonu olan hastalarda azitromisinin kullanımı hekim kararına bırakılarak 5 gün boyunca ilk gün 500 mg/gün, takip eden 4 gün 250 mg/gün olacak şekilde önerilmekteyken son güncelleme ile rehberlerde önerilerden çıkarılmıştır (16).

2.8.11. İmmun (konvelesan) plazma

İmmun plazma tedavisi daha önce enfekte olup iyileşen hastaların antikorlarını içeren plazmanın enfekte hastalara uygulanmasını içeren, yıllardır kullanılan bir immünoterapi yöntemidir. Plazma tedavisi erken dönemde uygulandığında daha etkili olmaktadır (98).

Ağır COVID-19 hastalarında antiviral ve diğer destek tedavilerine ek olarak, tek doz 200 ml plazma (antikor titresi 1:640 üzerinde olacak şekilde) uygulanan hastalarda 3. günde semptomlarda azalma, oksijen saturasyonlarında iyileşme, lenfosit artışı, CRP de azalma görülmüş ve 7. günde de radyolojik olarak düzelme izlenmiştir (99).

Son yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada, plazma tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, tüm nedenlere bağlı mortalitede bir azalma veya diğer klinik sonuçlarda iyileşme ile önemli ölçüde ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür.(100)

2.8.12. Antikoagülan tedaviler

COVID-19 enfeksiyonunda endotel hücrelerinde gelişen işlev bozukluğu ve aşırı trombin üretimi sonucu tromboza eğilim oluşmaktadır. Bununla beraber COVID-19 hastalarında gözlenen hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörlerinde ve viskozitede artış da hiperkoagulabiliteden sorumlu tutulmaktadır (101).

Akciğer diseksiyon materyallerinde yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında saptanan vaskülit, küçük pulmoner damar oklüzyonu bulgularının

SARS'a oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (102). Yapılan bir otopsi çalışmasında ölüme neden olan ek patoloji olarak akciğere sınırlı trombotik mikroanjiopati ve akciğerin periferinde çoğunluğu alveolar hemoraji odakları ile ilişkili küçük damar trombus oluşumları gösterilmiştir. Bu çalışmada büyük damar tromboembolisinin izlenmemiş olmasına karşı kapiller alanda mikro embolilerin varlığı tespit edilmiş, COVID-19 tedavisinde sadece viral patojeni hedef alan tedaviler yanında virüsün trombotik ve mikroanjiopatik etkilerinin de tedavide yer alması gerektiği vurgulanmıştır (103)

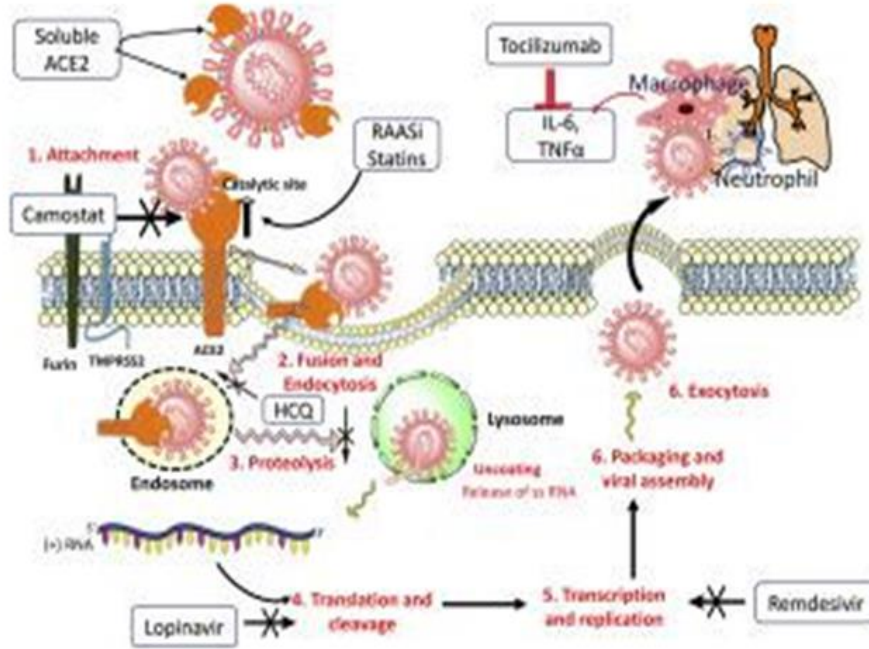
Sağlık Bakanlığı rehberinde ise hastaneye yatırılan tüm hastalara profilaksi önerilmektedir. Profilakside GFR dikkate alınarak D-dimer<1000 ng/ml olan hastalarda beden kitle indeksine göre uygun dozda 40 mg/gün enoksaparin, D-dimer>1000 ng/ml olan hastalarda 12 saatte bir 0.5mg/kg enoksaparin kullanımı önerilmektedir (16).

Tablo-1: Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi antikoagülan profilaksisi

		ENOKSAPARİN	HEPARİN
		4000 anti-Xa IU/0.4ML	25000u/5ML
Ağır dereceli olmayan COVID-19	BMI <40kg/m2:	Enoksaparin 40mg/gün sc	CrCl<30ml/dak : Enoksaparin kullanılması önerilmez
	BMI > 40/kg/m2	Enoksaparin 40mg 2x1 sc	Standart heparin önerilir. 5000 U sc 2x1 veya 3 x1
Ağır dereceli COVID-19	CrCl> 30 ml/dak	enoxaparin 40mg 2x1sc	Standart heparin 7500 U/; 3x1 (öneri ACF'e ait)

2.8.13. C Vitamini

C vitamininin intravenöz kullanımının antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Sepsis ile ilişkili ARDS hastalarında 4 gün süre ile 15 mg/gün vitamin C kullanımının mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir (104). Koronavirüslerde yapılan hayvan çalışmalarında C vitamini kullanımının konak hücre direncini arttırdığı gösterilmiştir (105). Rehberlerde COVID-19 hastalarında vitamin C kullanımı ile ilgili kesin bir öneri yoktur. Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu tedavide vitamin C' nin 1,5 gr 6 saatte bir kullanımının düşünülebileceği belirtmiştir (106). Günümüzde C vitamininin COVID-19' daki etkisi ile ilgili çalışmalar sürmektedir.



Şekil 13: COVID-19 tedavisinde kullanılan tüm ilaçların etki mekanizması

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.07.2020 tarihli 2020 / 152 karar numarası ile onaylanmıştır.

Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Araştırma retrospektif kohort çalışma olarak dizayn edilmiştir. 16 Mart 2020 ve 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde takip edilen, 18 yaş üzerinde ve verileri eksiksiz olan 102 COVID-19 hastası dahil edilmiştir.

Hastanın demografik özellikleri (cinsiyet ve yaş), komorbiditeleri (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı), klinik bulguları, laboratuvar bulguları, tedavi ve sonuçları (taburculuk/ölüm), hasta takip progresleri (ateş, SS, nabız, genel durum...), hastanede yatış süresi (gün olarak), Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) değerlendirme laboratuvar parametreleri enfeksiyon hastalıkları COVID-19 hasta takip formlarından ve hastane tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir.

COVID-19 tanısı PCR pozitifliği veya akciğer tomografi bulgusu ile desteklenmeyen hastalar ve yeterli klinik verisine ulaşılamamış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların yatış süreleri ortalamasına göre yedi günden uzun ve kısa yatış süresi olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırması yapılmıştır.

Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yatan hastaların komorbiditelerinin ve bakılan laboratuvar parametrelerinin hastanede yatış süresi ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üzeri hastalar
- PCR veya akciğer BT pozitif COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar
- Akciğer BT ile aynı zamanda hemogram, biyokimya, koagülasyon bakılmış olanlar

- Dosya verileri eksiksiz olan hastalar

3.1.2. Dışlanma kriterleri

- PCR veya akciğer BT sonucu ile COVID-19 tanısı almamış veya dışlanmış olan hastalar

- Dosya kayıtları eksik olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, yaşı, cinsiyeti, mesleği, hastanede kalış süresi, klinik bulguları, aldıkları tedaviler, toraks BT bulguları ve kan değerleri formlara kaydedildi. Biyokimyasal tetkikler (AST, ALT, bilirubin, kreatin kinaz, LDH, albümin, üre, kreatin, troponin, procalsitonin, ferritin, CRP, d-dimer, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, PT, INR) hastanemiz biyokimya cihazı olan Roche firmasının COBAS 6000 ve 8000 cihazları ile çalışıldı. Hemogram parametreleri (WBC, lenfosit, nötrofil, monosit, PLT, hematokrit, hemoglobin) Beckman Coulter LH 780 cihazı ile çalışıldı. MPV, NLR, PLR ve MLR sırasıyla nötrofillerin lenfositlere, trombositlerin lenfositlere ve monositlerin lenfositlere oranı olarak hesaplandı.

3.2. İstatistiksel yöntem:

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş, normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında Independent samples t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde beklenen değer kuralına bağlı olarak Pearson chi-square veya Fisher's exact testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılım şekline bağlı olarak ortalama +/- standart sapma veya ortanca, çeyrekler arası genişlik, minimum, maksimum şeklinde verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Demografik veri ve klinik yakınmalar

Çalışmaya dahil edilen 102 COVID-19 tanısı almış hastanın yaş ortalaması $56,51 \pm 15,48$ (22-87 yaş) idi. Hastaların 51'i (%50) erkek, 51'i (%50) kadındı. Hastaneye yatan hastaların %45,1' inde eşlik eden herhangi sistemik hastalık yoktu. Komorbiditesi olan (%54,9) hastalarda en sık görülen hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%30,4), diyabet (%19,6) ve kardiyovasküler hastalıklar (%13,7) idi. Romatolojik hastalıklar (%8,8), KOAH (%4,9), maligniteler (%2,9), obezite (%2,0) daha az sıklıkla eşlik eden hastalıklardı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ile komorbid hastalıkları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hastaların cinsiyet ve eşlik eden ek hastalıklarının dağılım

Cinsiyet	n (%)
Kadın	51 (%50)
Erkek	51(%50)
Komorbidite	n (%)
Var	56 (54,9)
Tekil	34 (33,3)
Çoklu	22 (21,6)
HT	31 (30,4)
DM	20 (19,6)
KVH	14 (13,7)
Romatolojik hastalık	9 (8,8)
KOAH	5 (4,9)
Malignite	3 (2,9)
Obezite	2 (2,0)
KBY	-

Hastaneye başvuran ve yatırılan hastaların %95,1'i COVID-19 enfeksiyonuna ait klinik semptomlar göstermekteydi. Hastaların %4,9' u ise spesifik herhangi bir semptomu olmaksızın, başka sebeple hastaneye başvurmuş veya temaslı asemptomatik hastalardı. En sık görülen klinik bulgular ise öksürük (%61,8) ve ateş (%51,0), ardından halsizlik/kırgınlık (%29,4), nefes darlığı (%28,4) ve karın ağrısı/ishal (%10,8) idi. Hastalara ait klinik yakınmalar Tablo-3' de verilmiştir.

Hastaların semptomlarının başlangıcından hastaneye başvurularına kadar geçen ortalama süre $4,07 \pm 2,90$ (1–15 gün) idi. Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama $7,58 \pm 3,35$ (2-18 gün) idi. 102 hastanın 52'sinin ateşi vardı, ateşi olanlardan bir hastanın ateşi servis takibi esnasında hiç düşmedi ve hasta servis takibinin ardından yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Kalan 50 hastanın ateş düzelme günü ortalama $4,12 \pm 2,16$ (2-10) gündü.

Tablo-3: Hastaların başvuru yakınmaları

Yakınma	n (%)
Öksürük	63 (61,8)
Ateş	52 (51,0)
Halsizlik/Kırgınlık	30 (29,4)
Nefes darlığı	29 (28,4)
Karın ağrısı/İshal	11 (10,8)
Tat koku kaybı	5 (4,9)
Boğaz ağrısı	1 (1,0)
Diğer	1 (1,0)

Hastaların hastaneye başvuru anındaki vital bulguları ve laboratuvar tetkikleri değerlendirildi. Hastaların başvuru sırasında ölçülen ortalama ateşleri $37,04 \pm 1,03$, saturasyonları $95,2 \pm 3,01$, WBC 5.600 [3.000-2.310], lenfosit 1.240 [340-5.290], PLT 217.000 [67.000-513.000], CRP 2,7 [0,03-23], procalsitonin 0,07 [0,01-10,7]

AST 26 [9-80], ALT 19,2 [4-113], Üre 30,7 [12-76], kreatin 0,8 [0,4-2,5], ferritin 158 [9-1847], idi 0,3 [0,1-8,4], (Tablo 4).

Tablo-4: Hastaların vital bulguları ve laboratuvar parametreleri

	Ortalama	St.sapma	Ortanca	Min	Max
Vital bulgular					
Ateş	37,04	1,03	36,75	35,00	39,70
mean (min-max)					
Sat	95,20	3,01	96	79	100
Hemogram					
WBC (u/L)	6524,51	3264,49	5600	3000	23100
Nötrofil (u/L)	4409,71	3070,13	3550	890	21520
Lenfosit (u/L)	1408,82	838,47	1240	340	5290
Monosit (u/L)	515,98	238,89	475	60	1330
PLT (u/L)	223264,71	71404,85	217000	67000	513000
MPV (f/L)	8,39	1,03	8,10	6,60	11,40
Platekrit (%)	0,29	1,59	0,10	0,03	16,20
PDW (%)	16,79	0,90	16,70	10,80	19,00
RBC (u/L)	4,56	0,55	4,50	2,50	6,00
Hb (g/dL)	13,33	1,58	13,25	9,30	17,40
Hct (%)	39,48	4,56	38,95	29,30	53,70
MCV (f/L)	85,09	8,95	85,55	8,30	97,20
RDW (%)	14,16	1,57	13,70	12,10	19,30
PLR	202,37	129,33	171,43	40,37	795,35
NLR	4,35	4,81	2,53	0,35	29,08
MPVLR	3,70	3,03	3,13	0,25	21,71
Biyokimya					
CRP (mg/dL)	4,07	4,50	2,70	0,03	23,00
PT (sn)	10,10	2,57	9,80	0,04	23,00
INR (INR)	1,10	0,22	1,00	0,90	2,50
CK (mg/dL)	140,77	167,60	85	33	1046
CK-MB (IU/L)	26,26	16,57	22	7	125
Pct (ng/mL)	0,37	1,38	0,07	0,01	10,70
T.bil (mg/dL)	0,51	0,43	0,40	0,10	3,60
D.Bil (mg/dL)	0,16	0,17	0,10	0,01	1,50
AST (IU/L)	29,17	18,71	26	9	180
ALT (U/mL)	23,90	16,54	19,25	4,00	113,00
Üre (mg/dL)	31,90	12,29	30,70	12,00	76,00

Kreatin (mg/dL)	0,85	0,27	0,80	0,40	2,50
Albumin (g/dL)	4,06	0,34	4,05	3,10	5,30
LDH (U/L)	262,75	76,46	245,50	125,00	536,00
TG (mg/dL)	132,34	80,47	125,50	53,00	752,00
Kolesterol (mg/dL)	140,77	33,30	140,50	77,00	261,00
HDL (mg/dL)	33,81	8,81	34	17	65
LDL (mg/dL)	81,44	28,04	79	11	166
Ferritin (ng/dL)	290,39	371,00	158	9	1847
D-dimer (ng/dL)	0,56	0,94	0,30	0,10	8,40
CRP/albumin	1,05	1,20	0,68	0,01	6,05
QT	390,18	30,56	391	292	473

COVID-19 pnömonisi tanısında klinik bulgular, laboratuvar tetkikleri, COVID-19 PCR ve toraks BT kullanıldı. BT görüntülemeye en sık görülen bulgular buzlu cam opasiteleri (%93,1) idi. BT’de COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulguları olan hastaların %57,8’inde hafif tutulum, %30,4’ünde orta tutulum, %4,9’unda ağır tutulum ile uyumluydu. Hastaların %6,9’u normal BT görüntülenmesine sahipti (Tablo-4). Hastaların %15,8’ inde (3/19) COVID-19 antikor sonucu pozitif, %49’unda ilk alınan COVID-19 PCR sonucu pozitif, %12,3’ünde ilk PCR negatif, ikinci alınan COVID-19 PCR sonucu pozitif, %38,7’ sinde iki PCR sonucu da negatifti (Tablo-5).

Tablo-5: Hastaların BT ve COVID- PCR sonuçları

• BT bulguları	n (%)
BT pnömoni yok	7 (6,9)
Hafif	59 (57,8)
Orta	31 (30,4)
Ağır	5 (4,9)
• PCR sonuçları	
PCR pozitif	50 (49,0)

Hastaneye yatırılan hastalara Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi doğrultusunda tedavileri başlandı. Yatırılan hastaların %100' ü antiviral tedavi aldı. Ve en yaygın kullanılan ilaçlar hidroksiklorokin ve oseltamivir idi. Hastaların %100' üne hidroksiklorokin, o dönemde influenza salgını dönemi olması ve rehberde yer alması sebebiyle %50'sine oseltamivir, %27,5'ine favipiravir tedavisi başlandı. Hastaların BT bulguları ve klinik bulgularına göre çoğuna (%94,1) antibiyotik tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavileri incelendiğinde, 51 (%50) hastaya tekli antibiyotik, 45 (%44,1) hastaya kombine antibiyoterapi verildi. Kullanılan antibiyotikler (%68,6 levofloksasin, %27,5 seftriakson, %18,6 piperasilin-tazobaktam, %15,7 azitromisin, %6,9 klaritromisin) idi. (Tablo-6). Antibiyotik tedavileri genellikle yaygın patojenleri, atipik pnömoni etkenlerini kapsayacak şekilde ve sekonder bakteriyel enfeksiyon olduğu düşünülen hastalarda uygulandı. Hastaların %94,1' ine enoksaparin, %9,8' ine C vitamini, %4,9' una steroid tedavisi başlandı. Hastaların %14,7' ne O₂ desteği verildi, % 5,9' unun yoğun bakım ihtiyacı oldu, %2,9' u noninvaziv mekanik ventilatör ile takip edildi, %2,9'u ise entübe oldu. Hastaların %96,1' i şifa ile taburcu edildi, %2,9'u ex oldu, %1' inde başka bölüme devir veya sevk oldu (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların yatış süresi boyunca aldığı tedaviler

Antiviral	n (%)
Var	102 (100)
Tekil	35 (34,3)
Çoklu	67 (65,7)
Hidroksiklorokin	102 (100)
Oseltamivir	51 (50,0)
Favipiravir	28 (27,5)
Antibiyotik	n (%)
Var	96 (94,1)
Levofloksasin	70 (68,6)
Seftriakson	28 (27,5)

Piperasilin-tazobaktam	19 (18,6)
Azitromisin	16 (15,7)
Klaritromisin	7 (6,9)
Diğer tedavi	n (%)
Var	96 (94,1)
Enoksaparin	96 (94,1)
O ₂ tedavisi	15 (14,7)
Steroid	5 (4,9)
Vitamin C	10 (9,8)
Yoğun bakım	6 (5,9)
NIMV	3 (2,9)
Entübasyon	3 (2,9)
İmmunplazma	-
Hastaların durumu	
Taburcu	98 (96,1)
Ex	3 (2,9)
Devir/sevk	1 (1,0)

COVID-19 pozitifliği nedeniyle yatarak takip edilen hastaların ortalama yatış süreleri yedi gün olarak (2-18 gün) hesaplanması sebebiyle yedi günden uzun ve kısa yatış olarak iki grup halinde inceledik. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, hastane başvurularındaki ilk laboratuvar değerleri, toraks BT bulguları, aldıkları tedavilerin hastanede yedi günden daha az veya daha uzun yatışı açısından ayırt ettirici belirteç olup olmayacağı irdelendi ve sonuçları tablolarda özetlendi.

Yedi günden daha uzun veya kısa yatış açısından hastaların yaş, kadın ve erkek cinsiyet olmaları arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Komorbiditesi olan hastalarda olmayanlara göre, çoklu komorbiditesi olan hastalarda, tekli komorbiditesi olanlara göre daha uzun süre hastane yatışı olduğu görüldü. Komorbiditeler arasında özellikle DM ($p=0,002$), HT ($p=0,015$) ve malignitesi

($p=0,032$) olan hastalarda yedi günden uzun yatış açısından anlamlı fark vardı. KVH ($p=0,421$), KOAH ($p=0,993$), romatolojik hastalıklar ($p=0,152$) ve obezite ($p=0,775$) açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 7).

Tablo-7: Yedi günden daha uzun ve kısa yatış süresi olan hastaların demografik özellikleri ve komorbiditelerinin karşılaştırılması

	≤ 7 gün (n=61)	>7 gün (n=41)	P değeri
Yaş ortalama	55,0 $\pm$ 17,2	58,8 $\pm$ 12,3	0,202
Cinsiyet			
Kadın	28 (45,9)	23 (56,1)	0,313
Erkek	33 (54,1)	18 (43,9)	
Komorbidite	25 (41,0)	31 (75,6)	0,001
Komorbidite			
Tekli	19 (31,1)	15 (36,6)	
Çoklu	6 (9,8)	16 (39,0)	<0,001
DM	6 (9,8)	14 (34,1)	0,002
HT	13 (21,3)	18 (43,9)	0,015
KVH	7 (11,5)	7 (17,1)	0,421
KOAH	3 (4,9)	2 (4,9)	0,993
Malignite	0 (0,0)	3 (7,3)	0,032
KBY	---	---	---
Romatolojik	3 (4,9)	6 (14,6)	0,152
Obezite	1 (1,6)	1 (2,4)	0,775

Hastaların hastaneye başvuru şikâyetleri (ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, kırgınlık, tat-koku kaybı, boğaz ağrısı, ishal-kusma) ve yatış süreleri irdelendiğinde ise yedi günden uzun veya kısa hastane yatış süresi ile başvuru şikâyetleri açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 8).

Tablo-8: Yedi günden daha uzun ve kısa yatış süresi olan hastaların başvuru yakınmalarının karşılaştırılması

	≤7 gün (n=61)	>7 gün (n=41)	P değeri
Şikâyet	59 (96,7)	38 (92,7)	0,646
Ateş	27 (44,3)	25 (61,0)	0,098
Öksürük	36 (59,0)	27 (65,9)	0,486
Nefes darlığı	16 (26,2)	13 (31,7)	0,548
Halsizlik/Kırgınlık	17 (27,9)	13 (31,7)	0,677
Tat koku kaybı	4 (6,6)	1 (2,4)	0,411
Boğaz ağrısı	0 (0,0)	1 (2,4)	0,402
Karın ağrısı/İshal	4 (6,6)	7 (17,1)	0,112
Diğer	1 (1,6)	0 (0,0)	0,410
Kaç gündür semptom olduğu (58 vs 40)	3 (2) [1-15]	4 (4) [1-15]	0,003
Ateş düzelme günü (n=26 vs 34)	3 (1) [2-8]	5 (3) [2-10]	<0,001

Tüm hastaların vital bulguları ve laboratuvar tetkikleri hastaneye yatış gününde kaydedildi, yedi günden uzun ve kısa yatanlar olarak olarak iki gruba ayrıldı.

Yedi günden uzun hastane yatışı ve yüksek ateş ($p=0,039$), saturasyon düşüklüğü ($p=0,003$), lenfopeni ($p=0,006$), yüksek NLR oranı ($p=0,011$), monosit düşüklüğü ($p=0,004$), yüksek PLT/Lenfosit oranı (PLR) ($p=0,010$), düşük MPVLR ($p=0,022$), düşük eritrosit sayısı ($p=0,024$) düşük hemoglobin ($p=0,037$), düşük hematokrit ($p=0,027$), yüksek procalsitonin ($p=0,027$), AST yüksekliği ($p=0,021$) ve LDH yüksekliği ($p=0,048$) açısından anlamlı fark vardı (Tablo 9).

	≤7 gün (n=61)	>7 gün (n=41)	P değeri
Vital bulgular			
Ateş mean (min-max)	36,9±0,9	37,3±1,1	0,039
Satürasyon %	95,90±2,38	94,15±3,53	0,003
Hemogram			
WBC (u/L)	5900 (3450) [3000-14500]	5200 (4300) [3000-23100]	0,512
Nötrofil (u/L)	3670 (2600) [890-11770]	3500 [4225] [950-21520]	0,677
Lenfosit (u/L)	1400 (815) [380-5290]	1080 (560) [340-2750]	0,006
Monosit (u/L)	530 (310) [200-1330]	420 (330) [60-1180]	0,004
PLT (u/L)	208 (117) [67-513]	222 (79) [89-373]	0,725
MPV (f/L)	8,29±0,99	8,54±1,07	0,214
Platekrit (%)	0,1 (0,1) [0,03-0,30]	0,1 (0,1) [0,09-16,20]	0,825
PDW (%)	16,89±0,69	16,64±1,13	0,165
RBC (u/L)	4,66±0,53	4,42±0,54	0,024
Hb (g/dL)	13,59±1,70	12,96±1,31	0,037
Hct (%)	40,29±4,78	38,27±3,97	0,027
MCV (f/L)	84,67±10,90	85,72±4,84	0,564
RDW (%)	14,02±1,42	14,38±1,76	0,252
PLR	153,33 (84,79) [40,37-795,35]	193,58 (140,14) [68,46-738,24]	0,010
NLR	2,10 (2,53) [0,70-23,03]	3,57 (4,39) [0,35-29,08]	0,011
MPVLR	3,86 (3,18) [0,33-12,18]	2,32 (3,22) [0,25-21,71]	0,022
Biyokimya			
CRP (mg/dL)	2,6 (5,6) [0,03-16,00]	2,9 (6,4) [0,08-23,00]	0,743
PT (sn)	9,8 (1,4) [0,04-23,00]	9,8 (2,0) [0,30-16,00]	0,666
INR (INR)	1 (0,1) [0,9-2,5]	1 (0,2) [0,9-1,6]	0,729
CK (mg/dL)	86 (75) [33-819]	85 (120) [36-1046]	0,199
CK-MB (IU/L)	21 (12) [7-125]	23 (10) [7-100]	0,724
Pct (ng/mL)	0,07 (0,06) [0,01-0,50]	0,09 (0,15) [0,02-10,70]	0,027
T.bil (mg/dL)	0,4 (0,3) [0,1-1,3]	0,39 (0,35) [0,1-3,6]	0,725
D.Bil (mg/dL)	0,1 (0,12) [0,01-0,50]	0,1 (0,1) [0,04-1,50]	0,619
AST (IU/L)	23,7 (11) [9-56]	30 (21,2) [11-180]	0,021
ALT (U/mL)	17 (15,1) [4-64]	20 (18) [8,6-113]	0,324
Üre (mg/dL)	31,2±11,5	32,9±13,4	0,512
Kreatin (mg/dL)	0,83±0,20	0,88±0,35	0,354
Albümin (g/dL)	4,08±0,38	4,02±0,29	0,339
LDH (U/L)	239 (54) [152-441]	273 (126) [125-536]	0,048
TG (mg/dL)	120 (56) [56-752]	128 (62) [53-286]	0,850
Kolesterol (mg/dL)	145,8±28,7	134,2±37,9	0,107
HDL (mg/dL)	34,4±8,8	33,0±8,8	0,470

LDL (mg/dL)	84,6±27,3	77,2±28,8	0,222
Ferritin (ng/dL)	139 (138) [9-1525]	187 (504) [15-1847]	0,112
D-dimer (ng/dL)	0,3 (0,3) [0,1-2,5]	0,4 (0,5) [0,2-8,4]	0,267
CRP/albumin	0,68 (1,40) [0,01-4,10]	0,68 (1,60) [0,02-6,05]	0,746
QT	389,9±30,6	390,6±30,9	0,918

Tablo 9: Yedi günden uzun ve kısa yatış süresi olan hastaların vital ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Hastaların toraks BT ve COVID-19 PCR sonuçları değerlendirildiğinde, yedi günden uzun hastane yatışı ve toraks BT tutulumu açısından anlamlı ilişki bulundu ($p=0,002$). Yedi günden kısa yatan hastaların hafif BT tutulumu oranı çok yüksek olmakla beraber, orta tutulumu yedi günden uzun yatışı olan grupta daha fazlaydı. Ağır BT tutulumu olan hastaların tamamının yedi günden uzun yattığı görüldü (Tablo 10).

Tablo-10: Yedi günden uzun ve yedi günden kısa yatış süresi olan hastaların toraks BT ve COVID-PCR sonuçlarının karşılaştırılması

	≤7 gün (n=61)	>7 gün (n=41)	P değeri
BT			
pnömoni yok	3 (4,9)	4 (9,8)	
Hafif	43 (70,5)	16 (39,0)	
Orta	15 (24,6)	16 (39,0)	
Ağır	0 (0,0)	5 (12,2)	0,002
PCR pozitif	30 (49,2)	20 (48,8)	0,968

Hastaların aldıkları tedaviler ve yatış süreleri açısından değerlendirildi. Bütün hastalara hidroksiklorokin tedavisi başlandığı için yatış süresi ve hidroksiklorokin tedavisi açıdan karşılaştırma yapılamadı.

Yedi günden uzun veya kısa yatış açısından favipiravir alan hastalarda, almayanlara göre daha uzun hastane yatışı oldu ($p=0,009$). Antibiyotik tedavisi alan ve almayan hastalarda uzun hastane yatışı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,397$). Ancak antibiyotik tedavisi olarak piperasilin-tazobaktam tedavisi alanlarda 7 günden uzun hastane yatışı açısından anlamlı fark görüldü ($p=0,024$). Kortikosteroid ($p=0,009$), C vitamini ($p<0,001$) ve oksijen desteği ($p<0,001$) alan hastalarda almayanlara göre yedi uzun hastane yatışı açısından anlamlı fark saptandı. Yoğun bakımda yatan hastalarda yatmayanlara göre uzun yatış açısından anlamlı fark vardı ($p=0,003$) (Tablo 11).

Tablo 11: Yedi günden uzun ve yedi günden kısa yatış süresi olan hastaların tedavilerinin karşılaştırılması

	≤7 gün (n=61)	>7 gün (n=41)	P değeri
Antiviral	61 (100)	41 (100)	---
Hidroksiklorokin	61 (100)	41 (100)	---
Oseltamivir	27 (44,3)	24 (58,5)	0,157
Favipravir	11 (18,0)	17 (41,5)	0,009
Antibiyotik	56 (91,8)	40 (97,6)	0,397
Antibiyotik			
Tekli	34 (55,7)	17 (41,5)	0,113
Çoklu	22 (36,1)	23 (56,1)	
Seftriakson	17 (27,9)	11 (26,8)	0,908
Azitromisin	10 (16,4)	6 (14,6)	0,811
Levofloksasin	39 (63,9)	31 (75,6)	0,213
Piperasilin-tazobaktam	7 (11,5)	12 (29,3)	0,024
Klaritromisin	4 (6,6)	3 (7,3)	0,882
Diğer tedavi	55 (90,2)	41 (100)	0,079
Enoksaparin	55 (90,2)	41 (100)	0,079
Steroid	0 (0,0)	5 (12,2)	0,009

Vitamin C	0 (0,0)	10 (24,4)	<0,001
İmmuplazma	---	---	---
O2 tedavisi	2 (3,3)	13 (31,7)	<0,001
Yoğun bakım	0 (0,0)	6 (14,6)	0,003
NIMV	0 (0,0)	3 (7,3)	0,062
Entübasyon	0 (0,0)	3 (7,3)	0,062
Sekonder enf	---	---	---

Son hali

	60 (98,4)	38 (92,7)	0,062
Taburcu	0 (0,0)	3 (7,3)	
Ex	1 (1,6)	0 (0,0)	
Devir/sevk			

5.TARTIŞMA

2020 yılı boyunca milyonlarca kişiyi enfekte eden ve ölümlere neden olan COVID-19 enfeksiyonunun henüz tam anlamıyla etkin bir tedavisi olmamakla beraber hastalığın hangi hasta grubunda nasıl seyredeceği de tam olarak öngörülememektedir. Biz de bu çalışmamızda pandeminin ilk aylarında COVID-19 tanısı ile hastanemizde yatarak takip edilen hastaların epidemiyolojik, demografik, klinik özelliklerini ve başlangıç laboratuvar değerlerini inceleyerek hastane yatış süresinin belirleyici olup olmadığını değerlendirdik. Hastaların yatış sürelerini çalışmaya aldığımız hastaların ortalama yatış süresi olan yedi günü sınır olarak belirleyerek istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Çin'den bildirilen, Kai Lui ve arkadaşlarının yaptığı COVID-19 enfeksiyonunun klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yaşlı hastalarda (60 yaş ve üzeri) pnömoni şiddet indeksinin genç ve orta yaşlı gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştu ($p<0,001$) (107). Bizim çalışmamızda ise, yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı, ama bu çalışmaya benzer şekilde komorbid hastalığı olanlar daha uzun süre hastane yatışı olduğu görüldü. Aynı çalışmada erkek cinsiyette ve komorbid hastalığı olanlarda hastalığın daha ağır seyrettiği gösterildi. Yaşlı ve genç grupta en sık görülen semptomlar ateş, ardından öksürük ve balgamdı. Laboratuvar testleri değerlendirildiğinde ise lökosit ve nötrofil oranının ve CRP değerinin yaşlılarda gençlerden daha yüksek olduğu görüldü (107). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama CRP değeri 4,07 mg/dL, nötrofil sayısı ortalaması 4409 lenfosit sayısı ortalaması 1408 idi, bizim çalışmamızda genç ve yaşlı hasta olarak karşılaştırma yapılmadı.

Çin'den Lian ve arkadaşlarının COVID-19 tanısı alan toplam 788 hasta ile yaptıkları çalışmada olguların 136'sını ortalama yaşı 68.28 +/- 7.31 yıl olan yaşlı hastalar oluşturmaktaydı. Hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları ve KOAH gibi komorbiditelerin oranı genç gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (%55,1 vs. %21,9, $p<0,001$). Bizim çalışmamızdaki hastalarda HT (%30,4), DM (%19,6), KVK (%13,7), romatolojik hastalık (%8,8), KOAH (%4,9), malignite (%2,9), obezite (%2,0) gibi ek hastalıklar mevcuttu ama çalışmamızda komorbid hastalıklar genç ve

yaşlı grup olarak incelenmedi. Başvuru sırasında klinik olarak daha ağır klinik tablo, yaşlı grupta genç gruptakinden anlamlı derecede yüksekti (108).

Safiya Richardson ve arkadaşlarının, New York şehri bölgesinde COVID-19 tanısı ile hastaneye yatan 5700 hastanın klinik özelliklerini değerlendirdiği bir çalışmada, hastanede yatan hastalardan yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen veya invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastaların yüzdesi, 65 yaş üstü gruba kıyasla 18-65 yaş grubunda daha fazlaydı. 20 yaşın üzerindeki her 10 yaş aralığında ise Kai ve Lui ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kadın hastalara kıyasla erkeklerde ölüm oranları daha yüksekti (109). Çalışmamızda ise, ölen hasta sayısı oldukça az idi ve ölenlerin çoğu erkek idi. Ayrıca yatış sürelerimiz incelendiğinde bizim çalışmamızda da bu üç çalışmanın aksine hastanede yatış süresi ile yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı.

Zhou ve arkadaşlarının Wuhan merkezli 191 olgu ile yaptıkları, klinik seyir ve risk faktörlerinin mortalite üzerine etkilerini değerlendirdiği çalışmada, hastaların %48 (n=91)'inin komorbid hastalığının olduğu saptanmıştı. En sık izlenen komorbid hastalıklar; hipertansiyon (%30, n=58), diyabet (%19, n=36) ve koroner arter hastalığı (%8, n=15) olduğu izlenmişti. Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda ise, yatış sırasında ileri yaş olması, yüksek SOFA skoru ve d-dimer >1 µg/mL olması hastanede yatış süresince gerçekleşen ölümler ile ilişkili saptanmıştır (37). Safiya Richardson ve arkadaşlarının, New York şehri bölgesinde COVID-19 tanısı ile hastaneye yatan 5700 hastanın klinik özelliklerini değerlendirdiği çalışmada en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (% 3026,% 56,6), obezite (1737,% 41,7) ve diyabet (1808,% 33,8) idi. Ölüm oranı diyabet tanısı olanlarda daha yüksekti. Hipertansiyonu olanların, olmayanlara kıyasla invazif mekanik ventilasyon desteği ve yoğun bakım ihtiyacı daha düşüktü (109).

Dai Mengyuan ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında kanser tanılı ve kansersiz hastalar karşılaştırıldı ve kanserli hastalarda ölüm oranlarının, YBÜ' ne yatış oranlarının ve invazif mekanik ventilasyon ihtiyacının daha yüksekti (110). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde komorbid hastalıkların hastanede yatış süresini uzattığı gözlemlendi. DM ($p=0,002$), HT ($p=0,015$) ve malignitesi ($p=0,032$) olan hastalarda yedi günden uzun yatış açısından anlamlı fark

vardı. KVVH, KOAH, romatolojik hastalıklar ve obezite açısından da anlamlı fark görülmedi.

İtalya’da ölen 3200 COVID-19 hastasının klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların başvuru şikâyetlerine bakıldığında; ateş (%76) ve dispne (%73) en sık görülen semptomlar iken öksürük (%40), ishal (%8) ve hemoptizi (%1) olduğu izlenmişti. Ölen hastaların ortalama yaşı 78,5 (median 80, minimum 31, maksimum 103) olup mortal seyreden grupta ortalama yaş, ortalama yaşı 63 olduğu, hayatta kalan diğer COVID-19 hastalarından en az 15 yaş daha ileriydi. Otuz yaşından daha genç olan hastalarda ise mortalite gözlenmemişti. Tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen 481 hasta değerlendirildiğinde ise en sık komorbidlerin hipertansiyon (%73,8), diyabet (%33,9) ve iskemik kalp hastalığı (%30,1) olduğu bildirilmişti(111). Çin’in Wuhan kentinde 99 COVID-19 vakasının epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin irdelendiği bir çalışmada hastaların başvuru semptomları sırasıyla ateş (% 83), öksürük (%82), nefes darlığı (% 31), kas ağrısı (% 11), konfüzyon (% 9), baş ağrısı (% 8), boğaz ağrısı (% 5), rinore (% 4), göğüs ağrısı (% 2), ishal (% 2), mide bulantısı ve kusma (% 1) idi (112).

Xiong Shiqiang ve arkadaşlarının Çin’ in Wuhan kentinde COVID-19 ile hastanede yatan 116 hastanın klinik özelliklerini değerlendirdiği bir çalışmada hastaların en sık yakınmaları sırasıyla ateş (%85,3), kuru öksürük (%52,6), yorgunluk (%51,7), iştahsızlık (%43,1), nefes darlığı (%44,8) ve göğüste rahatsızlık (%43,1) iken baş dönmesi (%6) burun tıkanıklığı (%5,2), karın ağrısı (%2,6), hemoptizi (% 0,9) daha az görülen semptomlardı. İlk semptomlardan nefes darlığına ve hastaneye yatışa kadar geçen medyan süreler sırasıyla 4,5 gün (IQR, 0-9,0) ve 8,0 gün (IQR, 4,0-11,0) idi. Hafif pnömoni olan grupla karşılaştırıldığında, şiddetli hastalarda nefes darlığı ve yorgunluk daha sık bildirildi (113). Bizim çalışmamızda da başvuru esnasında şikâyeti olan hastalarda en sık görülen klinik bulgular öksürük (% 61,8) ve ateş (%51), ardından halsizlik (%29,4), nefes darlığı (%28,4) ve karın ağrısı/ishal (%10,8) idi. Ancak Xiong Shiqiang ve arkadaşlarının çalışmasının aksine hastaneye başvuru şikâyetleri ile hastanede yatış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çin’ de Wuhan şehri dışındaki 213 COVID-19 hastası ile yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında en yaygın anormal laboratuvar

incelemeleri yüksek C-reaktif protein (%56,1) ve D-dimer (%31,3) ve beyaz küre sayısı (%35), düşük monosit sayısı (%24,4), albümin (%24) idi. Bazı hastalarda kreatin kinaz (CK) (%10,1), ALT (%15,5), AST (% 12,7) ve total bilirubin (%20,7) yükselmesi de bulundu. Hafif / orta COVID-19 grupları ile karşılaştırıldığında, şiddetli COVID-19 da artmış beyaz hücre sayısı, nötrofil sayısı, CK, CK-MB, d-dimer, uzatılmış protrombin zamanı, ALT, AST, LDH, CRP; düşük monosit sayısı ve albümin ve daha fazla bilateral akciğer tutulumu görülmüştü (%100,0' a karşı % 76,7) ($p < 0.05$) (114).

Dawei Wang ve arkadaşlarının COVID-19 pnömonisi ile hastanede yatan 138 hastanın klinik özelliklerini araştırdığı çalışmada yoğun bakım ünitesine yatan ve yatmayan hastaların vital bulguları, laboratuvar tetkikleri ve BT bulguları karşılaştırıldı ve kalp hızı, solunum hızı ve ortalama arter basıncı YBÜ bakımı alan ve almayan hastalar arasında farklılık göstermediği görüldü. YBÜ bakımı alan ve almayan hastalar arasında laboratuvar bulguları açısından çok sayıda farklılıklar saptandı. (lökosit ve nötrofil yüksekliği yanı sıra daha yüksek d-dimer, kreatin kinaz ve kreatin seviyeleri). Hastanede yatış sırasında çoğu hastada belirgin lenfopeni görüldü ve zamanla daha şiddetli lenfopeni gelişti. Lökosit ve nötrofil sayılarının, D-dimer seviyesinin ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde, hastalık ilerledikçe ve klinik durum kötüleştikçe, kan üre ve kreatinin seviyeleri ölümden önce giderek arttığı gözlemlendi. 138 hastanın tümünde toraks BT de bilateral tutulum görüldü (115).

Tao Chen ve arkadaşlarının COVID-19 nedeniyle ölen 113 hastanın klinik özelliklerinin irdelendiği retrospektif çalışmada ölen hastalar ve sağ kalanlar arasındaki laboratuvar bulgularının anormalliklerindeki farklılıklar önemliydi. Lökosit ve nötrofil ölen hastaların çoğunda görülmüştü. Ölen hastalarda, iyileşmiş hastalara kıyasla kalıcı ve daha şiddetli lenfopeni vardı. Ek olarak, ölen hastalarda D-dimer yüksekliği, bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonu (AST, ALT, ALP, total bilirubin, üre, BUN ve kreatininin hafif veya orta derecede yükselmesi ve sık hipoalbuminemi, hematüri ve albuminüri), CRP yüksekliği, ferritin ve eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz, kardiyak troponin I ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid görülmüştü (116). Bizim çalışmamızda ise yedi günden uzun hastane yatışı ve yüksek ateş ($p=0,039$), saturasyon düşüklüğü

($p=0,003$), lenfopeni ($p=0,006$), yüksek NLR oranı ($p=0,011$), monosit düşüklüğü ($p=0,004$), yüksek PLR oranı ($p=0,010$), düşük MPVL oranı ($p=0,022$), düşük eritrosit sayısı ($p=0,024$) düşük hemoglobin ($p=0,037$), düşük hematokrit ($p=0,027$), procalsitonin yüksekliği ($p=0,027$), AST yüksekliği ($p=0,021$) ve LDH yüksekliği ($p=0,048$) açısından anlamlı fark vardı.

Yue Hongmei ve arkadaşlarının yaptığı hastanede yatan hataların uzun ve kısa yatış süresi açısından irdelendiği çalışmada, tüm hastalara başvuru sırasında çeşitli akciğer görüntülemeleri yapıldı. On iki (% 14,0) hastaya direk grafi çekildi ve 12 olgunun sadece dördünde (% 33,3) anormal radyolojik bulguya rastlandı. Seksen hastaya (% 93) toraks BT çekildi ve 80 hastanın 72'sinde (% 90) anormallik bulundu. Asemptomatik enfeksiyonu olan 15 hastadan 10'unda (% 66,7) SARS-CoV-2 ile ilişkili pnömoni bulguları bulundu. BT çekilen 80 hastadan 53'ünde (% 66,3) bilateral pnömoni, 19'unda (% 23,8) tek taraflı pnömoni görüldü. Tipik anormal BT görüntüleme bulguları, buzlu cam opasitesi, düzensiz gölge ve akciğerlerde konsolidasyonu içeriyordu. Uzun süre hastanede yatış ile radyolojik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi (117).

Lei Qiang ve arkadaşlarının 46 hasta ile yaptığı COVID-19 BT ve klinik arasındaki ilişki çalışmasında incelenen tüm hastaların 27'inde (% 58,7) buzlu cam opasitesi, 19'unda (% 41,3) buzlu cam ve konsolidasyon kombinasyonu, 35'inde (% 76,1) kaldırım taşı görünümü vardı. İyileşen altı (6/40, % 15,0) hastada fibroz görüldü ve altı hastanın hiçbirisi COVID-19 ile ölmedi. Kavite, mediastinal lenfadenopati ve plevral efüzyon izlenmedi. COVID-19'dan ölenlerde yer alan akciğer loblarının sayısı, iyileşenlere göre önemli bir farklılık göstermedi ($p=0,096$). Ölen hastalarda toplam BT skoru iyileşenlerden daha yüksekti ($p=0,005$). Son olarak, subplevral lezyonlar (41/46, % 89), merkezi veya yaygın akciğer lezyonlarından (5/46,% 11) daha yaygındı. Ölen hastaların dördünde (4/6,% 67,0) yaygın lezyon varken, iyileşen yalnızca bir hastada (1/40,% 2,5) yaygın lezyon vardı. Hastaların çoğunda bilateral (40/46,% 87,0) ve daha düşük (43/46,% 93,0) akciğer lobu tutulumu vardı. Yüksek BT akciğer skoru kötü prognozun bir işaretiydi ve kısa vadeli mortalite ile ilişkilendirildi (118). Bizim çalışmamızda da toraks BT görüntülemesinde en sık görülen bulgu buzlu cam opasiteleri (%93,1) idi. BT de COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulguları olan hastaların %57,8'inde hafif

tutulum, %30,4' ünde orta tutulum, %4,9' unda ağır tutulum ile uyumluydu. Hastaların %6,9' u normal BT görüntülemesine sahipti. Hastaların %49' unda ilk alınan COVID-19 PCR sonucu pozitif, %12,3' ünde ilk PCR negatif, ikinci alınan COVID-19 PCR sonucu pozitif, %38,7' sinde iki PCR sonucu da negatifti. Hastaların toraks BT tutulumu ile uzun hastane yatışı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. Yedi günden kısa yatan hastaların hafif BT tutulumu oranı çok yüksek olmakla beraber, orta tutulumu uzun yatışı olan grupta daha fazlaydı. Ağır BT tutulumu olan hastaların tamamının uzun süre hastanede yattığı görüldü ($p=0,044$, $p=0,002$).

Yue Hongmei ve arkadaşlarının Gansu çalışmasında 86 COVID-19 hastasından 65'i (% 75,6) hafif ve orta tip, 16'sı (% 18,6) ağır tip ve 5'i (% 5,8) kritik pnömoni hastası idi. Tüm hastalar, interferon, arbidol, ribavirin, lopinavir ve ritonavir dahil antiviral tedavi ve geleneksel Çin tıbbi tedavisi aldı. Elli üç (% 61,6) hasta intravenöz antibakteriyel tedavi aldı, 31 (% 36) hasta sistemik glukokortikoid tedavisi aldı ve 10 (%1,6) hasta intravenöz immünoglobulin tedavisi aldı. Uzun süreli hastanede kalış grubunda antibiyotik tedavisi alan hasta oranı, kısa süreli hastanede kalış grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.045$). Ayrıca 59 (%68,6) hastaya oksijen tedavisi, iki (%2,3) hastaya noninvaziv mekanik ventilasyon ve üç hastaya invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Hastaların 84 (% 97,7)' ü taburcu edildi ve iki (% 2,3) hasta öldü (117).

Bizim çalışmamızda da hastaların %100' ü antiviral tedavi aldı. Ve en yaygın kullanılan ilaçlar hidroksiklorokin ve oseltamivir idi. Hastaların %100' üne hidroksiklorokin, o dönemde influenza salgını dönemi olması sebebiyle %50' sine oseltamivir, %27,5' ine favipiravir tedavisi başlandı. Hastaların BT bulguları ve klinik bulgularına göre çoğuna (%94,1) antibiyotik tedavisi başlandı. 51 (%50) hastaya tek antibiyotik, 45 (%44,1) hastaya kombine antibiyotik tedavisi verildi. Kullanılan antibiyotikler (%68,6 levofloksasin, %27,5 seftriakson, %18,6 piperasilin-tazobaktam, %15,7 azitromisin, %6,9 klaritromisin). Antibiyotik tedavileri genellikle yaygın patojenleri, atipik pnömoni etkenlerini kapsayacak şekilde ve sekonder bakteriyel enfeksiyon oluştuğu düşünülen hastalarda uygulandı. Hastaların %94,1'ine enoksaparin, % 9,8'ine C vitamini, %4,9'una steroid tedavisi başlandı. Hastaların %14,7' inin O2 desteği verildi, %5,9' unun yoğun bakım ihtiyacı oldu, %2,9' u

noninvaziv mekanik ventilatör ile takip edildi, %2,9'u ise entübe oldu. Hastaların %96,1' i şifa ile taburcu edildi, %2,9'u ex oldu, %1'i de başka branşa devir veya sevk oldu.

Çin'de 99 COVID-19 vakası ile yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının çoğuna antibiyotik tedavisi verildi. 25 (%25) hastaya tek antibiyotik, 45 (%45) hastaya kombinasyon tedavisi verildi. Kullanılan antibiyotikler genellikle yaygın patojenleri ve bazı atipik patojenleri kapsıyordu; sekonder bakteriyel enfeksiyon oluştuğunda ilaç, bakteri kültürü ve ilaç duyarlılığı sonuçlarına göre uygulandı. Kullanılan antibiyotikler sefalosporinler, kinolonlar, karbapenemler, tigesiklin, linezolid ve antifungal ilaçlardı. Antibiyotik tedavisinin süresi ise 3-17 gündü (medyan 5 gün [IQR 3-7]). Bizim hastanemizde ise hastaların %94,1' ine antibiyotik tedavisi başlandı. Bizim verilerimize göre, COVID-19 hastalarındaki antibiyotik kullanma oranının (Özellikle Azitromisin..) diğer çalışmalardan daha yüksek olması ilk çıkan rehberde yer almasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Yedi günden uzun veya kısa yatış açısından favipiravir alan hastalarda, almayanlara göre daha uzun hastane yatışı oldu ($p=0,009$). Antibiyotik tedavisi alan ve almayan hastalarda uzun hastane yatışı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,397$). Ancak antibiyotik tedavisi olarak piperasilin-tazobaktam tedavisi alanlarda yedi günden uzun hastane yatışı açısından anlamlı fark görüldü ($p=0,024$). Kortikosteroid ($p=0,009$), C vitamini ($p=<0,001$) ve oksijen desteği ($p=<0,001$) alan hastalarda almayanlara göre yedi uzun hastane yatışı açısından anlamlı fark saptandı. Yoğun bakımda yatan hastalarda yatmayanlara göre uzun yatış açısından anlamlı fark vardı.

6.SONUÇ

Bu çalışmaya 102 COVID-19 tanısı almış hasta dahil edildi. Hastaneye yatan hastaların %45,1' inde eşlik eden hastalık yoktu. Hastaların %30,4' da hipertansiyon, %19,6' sında diyabet ve %13,7' sinde kardiyovasküler hastalıklar eşlik ediyordu. Romatolojik hastalıklar (%8,8), KOAH (%4,9), maligniteler (%2,9), obezite (%2,0) daha az sıklıkla eşlik eden hastalıklardı.

Hastalarda en sık görülen klinik bulgular ise öksürük (%61,8) ve ateş (%51,0), ardından halsizlik/kırgınlık (%29,4), nefes darlığı (%28,4) ve karın ağrısı/ishal (%10,8) idi.

Hastaların BT görüntülemesinde en sık görülen bulgular buzlu cam opasiteleri (%93,1) idi. BT'de COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulguları olan hastaların %57,8'inde hafif tutulum, %30,4'ünde orta tutulum, %4,9'unda ağır tutulum ile uyumluydu. Hastaların %6,9'u normal BT görüntülemesine sahipti.

Hastaların %100' üne hidroksiklorokin, %50'sine oseltamivir, %27,5'ine favipiravir tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavileri genellikle yaygın patojenleri, atipik pnömoni etkenlerini kapsayacak şekilde ve sekonder bakteriyel enfeksiyon olduğu düşünülen hastalarda uygulandı. Hastaların %94,1' ine enoksaparin, %9,8' ine C vitamini, %4,9' una steroid tedavisi başlandı. Hastaların %14,7' ne O₂ desteği verildi, % 5,9' unun yoğun bakım ihtiyacı oldu, %2,9' u noninvaziv mekanik ventilatör ile takip edildi, %2,9'u ise entübe oldu.

komorbidite (özellikle DM, HT, KVH ve malignite) ateş yüksekliği, semptomların uzaması, ateş yanıtının geç alınması, desaturasyon, lenfopeni, monosit düşüklüğü, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, yüksek procalsitonin, LDH yüksekliği, artmış PLR, NLR, MPVLR değerlerinin hastane yatış süresini uzattığı görüldü. Toraks BT de şiddetli COVID-19 tutulumu olan hastaların hafif ve orta tutulumu olanlara göre daha uzun hastane yatışı olduğu görüldü. Hastaneye başvuru şikâyetlerinin hastaneye yatış süresini öngörmede etkisiz olduğu saptandı.

Favipiravir, enoksaparin, C vitamini ve oksijen tedavisi almanın uzun hastane yatışı açısından anlamlı olduğu görüldü. Bunun sebebinin o dönemde yayınlanan T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberine göre favipiravirin klinik olarak daha kötü olan hastalara önerilmesinden olduğu düşünüldü.

7.KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;
3. Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCoV) coronavirus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020.
4. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020
5. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;
6. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavirritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med*. 2020;
7. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020.
8. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;
9. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;
10. . Li G, Fan Y, Lia Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*

11. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011
12. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology.* 2016.
13. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 31
14. . Muge Cevik, clinical lecturer; Krutika Kuppalli, assistant professor; Jason Kindrachuk, assistant professor of virology; Malik Peiris, professor of virology. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *The BMJ* 23 October 2020
15. Republic of the Philippines Department of Health Covid-19 Case Tracker [Internet]. Available from: <https://www.doh.gov.ph/covid-19/case-tracker>
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan 2020, Ankara.
17. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. (<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>) (Accessed 10 April 2020)
18. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating
19. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377–381.
20. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial investigation of transmission of COVID-19 among crew members during quarantine of a cruise ship—Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:312313.

21. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;10.1038/s41586020-2196-x.
22. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
23. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect* 2016;92:235–250.
24. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological Characteristics of COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20050138>
25. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020
26. Jing Cheng Zhang, SaiBin Wang, YaDong Xue et al. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):680-682. doi: 10.1002/jmv.25742. Epub 2020 Mar 12
27. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020;10.5858/arpa.2020-0901-SA
28. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020.
29. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020
30. Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCoV) coronavirus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020.

31. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020;
32. Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
33. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020
34. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-1242.
35. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020;
36. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2002032.
37. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062
38. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;e200994
39. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug;56(2):106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534186; PMCID: PMC7286278
40. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein (CRP). 2020 Mar 13

41. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. *Pathology*. 1991
42. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*. 2010
43. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 May-Jun;63(3):390-391.
44. Sobki SH, Saadeddin SM, Habbab MA. Cardiac markers used in the detection of myocardial injury. *Saudi Med J*. 2000;21:843–846
45. Kim J, Hashim IA. The clinical utility of CK-MB measurement in patients suspected of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2016 May 1;456:89-92.
46. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc*. 2006
47. Shi L, Wang Y, Wang Y, Duan G, Yang H. Meta-Analysis of Relation of Creatine kinase-MB to Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Am J Cardiol*. 2020 Sep 1;130:163-165.
48. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, Lippi G. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1722-1726
49. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;Dec 1;92(11):1004-11. PMID: 26760415
50. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33.
51. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab Invest*. 2000 May;80(5):617-53.

52. Faria S.S., Fernandes P.J., Silva M.J. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedalscience*. 2016;10:702.
53. Qin C., Zhou L., Hu Z. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020
54. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul;84:106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32304994; PMCID: PMC7152924.
55. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020
56. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–148
57. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009 May;23(3):95-104.
58. Tripathy R, Panda AK, Das BK. Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE. *Lupus*. 2015
59. Bo Zhou, Jianqing She, Yadan Wang. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. 2020. [Accessed May 22, 2020]. Available at
60. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008
61. Sakka M, Connors JM, Hékimian G, Martin-Toutain I, Crichi B, Colmegna I, Bonnefont-Rousselot D, Farge D, Frere C. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *J Med Vasc*. 2020 Sep;45(5):268-274
62. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J (2020) Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 10.1148/radiol.2020200343

63. Huang Peikai, Liu Tianzhu, Huang Lesheng, Liu Hailong, Lei Ming, Xu Wangdong, Hu Xiaolu, Chen Jun, Liu Bo. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22–23
64. Fang Y, Zhang H, Xie J et al (2020) Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 10.1148/radiol.2020200432
65. National Health Commission of the People's Republic of China (2020) The diagnostic and treatment protocol of COVID-19. China. Available via http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm Accessed 3 Mar 2020
66. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. . CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*.
67. Ippolito D, Pecorelli A, Maino C, Capodaglio C, Mariani I, Giandola T, Gandola D, Bianco I, Ragusi M, Talei Franzesi C, Corso R, Sironi S. Diagnostic impact of bedside chest X-ray features of 2019 novel coronavirus in the routine admission at the emergency department: case series from Lombardy region. *Eur J Radiol*. 2020 Aug;129:109092.
68. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*. 2020 Aug;64:35-42
69. Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4381-4389
70. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKV, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25:2000045
71. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*. 2020 Jun 19;10(17):7821-7835.
72. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1177–9.

73. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet*. 2020;395:1101–2
74. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, Rigby S, Williams SV, Bermingham WH, Kellam P, Maher J, Shields AM, Amirthalingam G, Peacock SJ, Ismail SA. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Dec 31;15(12):e0244126.
75. WHO. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection. <http://www.who.int/>
76. . Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2: 69
77. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, vd. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269-71. Available from: [http://www.nature.com/](http://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0) articles/s41422-020-0282-0
78. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, vd. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>
79. Uyeki TM. Oseltamivir treatment of influenza in children. *Clin Infect Dis* 2018;66:1501– 1503
80. Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, Boutolleau D, Guillot H, Vallois D, et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis* 2018;18:331
81. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25781
82. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J* 2019;14:3962–3968.

83. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020; 107512
84. Du YX , Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther* 2020;10.1002/cpt.1844
85. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293–2303.
86. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–271
87. Kamps BS and Hoffmann C. The new mini-textbook by Kamps & Hoffmann. Steinhauser Verlag. Second Edition (6 April 2020). s115.
88. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, vd. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*;11(1):222
89. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020;14:58-60.
90. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034
91. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25801.
92. Chen R, Tang X, Tan S, Liang B, Wan Z, Fang J, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: The Guangzhou experience. *Chest* 2006; 129:1441-1452.
93. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 7th ed. (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese

Medicine on March 3, 2020) [http://
www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326d](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326d)

94. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:1525–1531
95. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. Convalescent Plasma Study Group, The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80– 90.
96. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotics, inhibits influenza A(H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot* 2019;72:759-768.
97. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949
98. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Jeffrey L, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020;138745.
99. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;202004168.
100. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes Patients With COVID-19 A Systematic Review and Meta-analysis Perrine Janiaud, PhD¹; Cathrine Axfors, MD, PhD^{2,3}; Andreas M. Schmitt, MD^{1,4}; et al. . February 26, 2021
101. Levi M, Van Der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017;149:38-44
102. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, SunY, Li J, et al. Clinical pathology of critical patients with novel coronavirus pneumonia (COVID 19). Preprints 2020, 2020020407.

103. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
104. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 322:1261–1270.
105. Atherton, JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection of chickembryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. Archives of Virology 1978;56: 195–199
106. Joseph T, Moslehi MA. International pulmonologist's consensus group on COVID-19. 2020. s 21.
107. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 inelderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. J Infect2020;80:14–8
108. Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical Features in Older Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outside Wuhan. Clin Infect Dis
109. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA 2020
110. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov 2020
111. Pili R, Petretto D.R. Longevity, ageing and wellbeing. Present and future challenges.In: Pili R, Petretto D.R, editors. Roma, Italy: Aracne; 2020 (in press).
112. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507–513.

113. Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, He L, Jiang Q, Wang Z, Fu W, Li Z, Lu Q, Chen Z, Ding S. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis.* 2020 Oct 22;20(1):787.
114. Hu X, Hu C, Yang Y, Chen J, Zhong P, Wen Y, Chen X. Clinical characteristics and risk factors for severity of COVID-19 outside Wuhan: a double-center retrospective cohort study of 213 cases in Hunan, China. *Ther Adv Respir Dis.* 2020 Jan-Dec;14:1753466620963035
115. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
116. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1091
117. Yue H, Bai X, Wang J, Yu Q, Liu W, Pu J, Wang X, Hu J, Xu D, Li X, Kang N, Li L, Lu W, Feng T, Ding L, Li X, Qi X; Gansu Provincial Medical Treatment Expert Group of COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China. *Ann Palliat Med.* 2020 Jul;9(4):1404-1412.
118. Lei Q, Li G, Ma X, Tian J, Wu YF, Chen H, Xu W, Li C, Jiang G. Correlation between CT findings and outcomes in 46 patients with coronavirus disease 2019. *Sci Rep.* 2021 Jan 13;11(1):1103. doi: 10.1038/s41598-020-79183-4