



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN D-DİMER/FİBRİNOJEN, CRP/ALBUMİN,
PROCALCİTONİN/ALBUMİN, FİBRİNOJEN/ALBUMİN VE
D-DİMER/ALBUMİN ORANLARININ COVID 19'UN
MORTALİTESİNİ VE PROGNOZUNU TAHMİN ETMEDEKİ
ROLÜNÜ İNCELEMEK**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEDAT PARLAK

DANIŞMAN

Doç.Dr. AYŞE ŞAHİN TUTAK

ADYAMAN-2023



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN D-DİMER/FİBRİNOJEN, CRP/ALBUMİN,
PROCALCİTONİN/ALBUMİN, FİBRİNOJEN/ALBUMİN VE
D-DİMER/ALBUMİN ORANLARININ COVID 19'UN
MORTALİTESİNİ VE PROGNOZUNU TAHMİN ETMEDEKİ
ROLÜNÜ İNCELEMEK**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEDAT PARLAK

DANIŞMAN

Doç.Dr. AYŞE ŞAHİN TUTAK

ADYAMAN-2023

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Ayşe ŞAHİN TUTAK danışmanlığında Dr. Sedat PARLAK tarafından yapılan “ Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Hastaların D-Dimer/Fibrinojen, CRP/Albumin, Procalcitonin/Albumin, Fibrinojen/Albumin ve D-Dimer/Albumin Oranlarının Covid 19’un mortalitesini ve prognozunu tahmin etmedeki rolünü incelemek ” başlıklı tez çalışmasıTarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay..../yıl.

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma, bu çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılardan dolayı tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ayşe Şahin Tutar'a, her zaman yanımda olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, emekleri hiç ödenemeyecek olan babam ve anneme, her zaman yanımda olan değerli eşime...

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

İçindekiler Tablosu

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. CORONAVİRİDAE FAMILİYASI.....	3
2.2. COVID-19.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2 Patogenezi	5
2.2.3. Bulaşma Yolu.....	8
2.2.4. COVID-19 Hastalığının Klinik Özellikleri.....	9
2.2.5. COVID-19 Hastalığında Risk Grupları ve Komorbiditeler	10
2.2.6. COVID-19 Hastalığında Laboratuvar Testleri.....	10
2.2.7. Covid-19 Hastalığında Görüntüleme Bulguları	11
2.2.8 COVID-19 Teşhisi	16
2.2.9 COVID-19 Tedavisi	17
2.2.10 COVID-19 Aşısı	22
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1 Çalışma Tasarımı	25
3.2 Çalışma Popülasyonu	25
3.2 İstatistiksel Analiz.....	26
4.BULGULAR.....	27

5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	41



SİMGE VE KISALTMALAR

ACE-2	: AngiotensinConverting Enzyme-2
ADE	: Antikor Bağımlı Güçlendirme
ALT	: AlaninAminotransferaz
AST	: AspartatAminotransferaz
ARDS	: AcuteRespiratoryDistressSendrome
AUC	: Eğri Altındaki Alan
BCO	: Buzlu Cam Opasitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAR	: CRP/Albumin oranı
CD4	: Yardımcı T Lenfosit Helper Hücreleri
CD8	: Sitotoksik T Lenfosit Hücreleri
CFDA	: Çin Gıda ve İlaç İdaresi
COVID-19	: CoronavirusDisease 2019
CPAP	: ContinousPositiveAirwayPressure
CRP	:C-Reaktif Protein
DAR	: D-Dimer/Albumin oranı
DFR	: D-Dimer/Fibrinojen oranı
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAR	: Fibrinojen/Albumin oranı
FFP2	: FilteringFacepiece
FiO2	: Fraction of inspiredoxygen
HRSV	:HumanRespiratorySyncytial Virüs
HFNC	: High-flownasalcanul
ICTV	: Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MERS-COV	: Middle East RespiratorySyndromeCoronavirüs
NAAT	: Nükleik asidamplifikasyon testleri

PAAG	: PA Akciğer Graafisi
PAR	: Prokalsitonin/Albumin oranı
PEEP	: PositiveEndExpiratoryPressure
RAS	: Renin-Anjiotensin Sistemi
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	:Real-Time PolymeraseChainReaction
SARS-COV-2	:SevereAcuteRespiratorySyndromeCoronavirüs 2
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
US	: Ultrasonografi
VEGF	: VaskülerEndotel Büyüme Faktörü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo 1. COVID-19 radyolojik bulgular	13
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	25
Tablo 3. Çalışmada dışlanma kriterleri	26
Tablo 4. Hastaların Hastane içi mortalite durumlarına Göre Demografik Özellikleri, Biyobelirteçlerin Ortalama Değerleri ve Prognozu	27
Tablo 5. CRP, Prokalsitonin, Fibrinojen, CRP/Albumin oranı, Prokalsitonin/Albumin oranı, Fibrinojen/Albumin oranı, D-dimer, D-dimer/Albumin oranı'nın mortaliteyi ön görme gücüne ait ROC eğrisinin analizi	30
Tablo 6. Hastaların CRP, Prokalsitonin, Fibrinojen, CRP/Albumin oranı, Prokalsitonin/Albumin oranı, ve Fibrinojen/Albumin oranının cut-off değerlerine göre prognoz değerlendirmesi.....	31
Tablo 7. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Yatışlarının İlk Günü Mortalitesinin Tahmini için Çoklu Regresyon Analizi	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1. Nidovirales takımının sınıflandırılması	3
Şekil 2. İnsan koronavirüsü SARS-CoV-2 virüsünün şematik yapısı	4
Şekil 3. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun varsayılan patogenezi.	6
Şekil 4. COVID-19 Bulaş Şeması	8
Şekil 5. Akciğer grafisi skorlama sistemi.	12
Şekil 6. COVID-19 hastalığı tipik BT görüntüleme özellikleri.....	14
Şekil 7. COVID-19 ve benzer bulguları olan başka hastalıklar için tipik BT görüntüleme özellikleri.	15
Şekil 8. COVID-19 için önerilen terapötik tedaviler.	21
Şekil 9. D-dimer, CRP, Prokalsitonin, Fibrinojen, Albumin, D-Dimer/Fibrinojen oranı, CRP/Albumin oranı, Prokalsitonin/Albumin oranı, D-Dimer/Albumin oranı, Fibrinojen/Albumin oranının mortaliteyi ön görme gücüne ait ROC eğrisi	29

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada Covid-19 tanısıyla Yoğun bakım ünitesine yatırılıp yapılan hastaların ilk günlük mortalitesini ve prognozunu tahmin etmek ve D-dimer/Fibrinojen oranı(DFR), CRP/Albumin oranı(CAR), Prokalsitonin/Albumin oranı(PAR), Fibrinojen/Albumin oranı(FAR) veya Dimer/Albumin oranı(DAR)'ın; D-Dimer, Fibrinojen, CRP, Prokalsitonin, Albumin düzeylerine kıyasla mortalite ve prognozu daha doğru bir tahmin edici olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'ne(YBÜ) 01/09/2020 ile 28/02/2021 tarihleri arasında Covid-19 nedeniyle kabul edilerek tedavi gören hastalarda yapılan retrospektif ve tanımlayıcı nitelikte bir araştırmadır. Hastane tabanlı, tek merkezli olan retrospektif bir çalışma olup dosya taraması şeklinde veriler elde edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, SARS-CoV-2 RT-PCR testi sonuçları, yatış süreleri, YBÜ'ne kabulün ilk gününde ölçülen tam kan parametreleri, CRP, D-dimer, fibrinojen, prokalsitonin, albumin düzeyleri, hastaların eşlik eden komorbid hastalıkları ve hastane içi mortalite durumları kayıt altına alındı.

Bulgular:Çalışmaya 155 hasta dahil edildi. Hastaların %40.6'sı (n=63) kadın iken, %59.4'ü (n=92) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 72.39 ± 12.19 'dur. Kadın hastaların yaş ortalaması 75.16 ± 10.55 , erkek hastaların yaş ortalaması 70.49 ± 12.92 'dir. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi 9.94 ± 6.95 'dir. Kadın hastaların yatış süresi ortalaması 9.92 ± 6.66 , erkek hastaların yatış süresi ortalaması 9.95 ± 7.17 'tür. Hastaların genel mortalite oranlarına bakıldığında, %71.0'ında (n=110) ex oldu. Kadın hastaların %74.6'sı (n=47) ex olurken, erkek hastaların %68.5'i (n=63) ex oldu. Hastaların prognozunu değerlendirmek için kullanılan biyobelirteçlerden CRP, Fibrinojen, Prokalsitonin, CAR, PAR, FAR, D-dimer, DAR ex meydana gelen hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti. Yapılan ROC analizinde, eğri altındaki alan ile belirlenen prediktif değerler arasında en yüksek öngörme gücünün CAR'da (AUC: 0.686, %95 GA 0.585-0.787, $p < 0.0001$) olduğu belirlendi. CRP/Albumin oranının cut-off değeri 4.65 alınması durumunda sensitivitenin %60 ve spesifitenin %75,6 olduğu tespit

edildi. CAR'dan sonra en yüksek AUC değeri; CRP'nin(AUC:0.683, %95 GA 0.581-0.784, $p<0.0001$) olup, mortaliteyi tahmin etme gücünde cut-off değeri 8.2 alındığında sensitivite %80 iken spesifite %51,1 olarak tespit edildi. CRP'den sonra en yüksek AUC değeri PAR (AUC:0.659, %95 GA 0.570-0.749, $p=0.002$) olup, mortaliteyi tahmin etme gücünde cut-off değeri 0.19 olarak alındığında sensitivite %51,8 spesifite %75,6 olarak saptandı.

Sonuç: Çalışma verilerine göre yoğun bakıma yatırılıp yapılan hastaların mortalitesini en yüksek öngören belirteçler sırasıyla CAR, CRP, PAR olarak saptandı. Hastane içi mortalitenin değerlendirilmesinde bu belirteçlerinklinisyene yol gösterebileceği kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler:Covid-19, mortalite, CAR, PAR, FAR, DAR

SUMMARY

Introduction: In this study, it was aimed to predict the first-day mortality and prognosis of patients admitted to the Intensive Care Unit with the diagnosis of Covid-19, and to determine whether D-Dimer/Fibrinogen ratio(DFR), CRP/Albumin ratio(CAR), Procalcitonin/Albumin ratio(PAR), Fibrinogen/Albumin ratio(FAR) or D-Dimer/Albumin ratio(DAR); It was aimed to determine whether it is a more accurate predictor of mortality and prognosis compared to D-Dimer, Fibrinogen, CRP, Procalcitonin, Albumin levels.

Materials and Methods: This study is a retrospective and descriptive study conducted on patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of Adiyaman University Adiyaman Training and Research Hospital between 01/09/2020 and 28/02/2021 due to Covid-19. It is a hospital-based, single-center, retrospective study and data were obtained in the form of file scanning. Patients' age, gender, SARS-CoV-2 RT-PCR test results, length of stay, whole blood parameters measured on the first day of admission to the ICU, CRP, D-dimer, fibrinogen, procalcitonin, albumin levels, comorbid diseases of the patients and hospitalization Mortality cases were recorded.

Findings: 155 patients were included in the study. While 40.6% (n=63) of the patients were female, 59.4% (n=92) were male. The mean age of the patients was 72.39 ± 12.19 . The mean age of female patients was 75.16 ± 10.55 , and the mean age of male patients was 70.49 ± 12.92 . The length of stay of the patients in the intensive care unit was 9.94 ± 6.95 . The mean length of hospitalization for female patients was 9.92 ± 6.66 , and the mean duration of hospitalization for male patients was 9.95 ± 7.17 . Considering the general mortality rates of the patients, exitus letalis occurred in 71.0% (n=110). While exitus letalis occurred in 74.6% (n=47) of female patients, exitus letalis occurred in 68.5% (n=63) of male patients. CRP, Fibrinogen, Procalcitonin, CRP/Albumin ratio, Procalcitonin/Albumin ratio, Fibrinogen/Albumin ratio, D-dimer, D-Dimer/Albumin ratio, which are the biomarkers used to evaluate the prognosis of the patients, were statistically significantly higher in the patients who died. In the ROC analysis, it was determined that CAR (AUC: 0.686, 95% CI 0.585-0.787, $p < 0.0001$) had the

highest predictive power among the predictive values determined by the area under the curve. If the cut-off value of the CRP/Albumin ratio was 4.65 the sensitivity was 60% and the specificity was 75.6%. The highest AUC value after CAR; The sensitivity of CRP was (AUC: 0.683, 95% CI 0.581-0.784, $p<0.0001$) and the cut-off value was 8.2, while the sensitivity was 80% and the specificity was 51.1%. The highest AUC value after CRP was PAR (AUC: 0.659, 95% CI 0.570-0.749, $p=0.002$), and the sensitivity was found to be 51.8%, specificity 75.6%, when the cut-off value was taken as 0.19 to predict mortality.

Conclusion: According to the study data, CAR, CRP, and PAR were found to be the highest predictors of mortality in patients admitted to the intensive care unit, respectively. We concluded that these markers can guide the clinician in the evaluation of in-hospital mortality.

Keywords: Covid-19, mortality, CAR, PAR, FAR, DAR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplum kaynaklı pnömoni özellikle yaşlı erişkinlerde ve komorbid hastalığı olanlarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden yaygın bir hastalıktır. Nedenleri arasında bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları gibi çok sayıda patojen vardır(1). Pnömoniye neden olan virüsler humanrespiratorysyncytial (HRSV) virüs, parainfluenza, İnfluenza (A, B, C) virüs, Human metapneumovirüs, Rhinovirüs, Adenovirüsve Coronavirüsleridir (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs SARS-CoV) (2).

NidoviralestakımındanCoronaviridaeailesine ait olanCoronavirüsler insanlarda ve diğer memelilerde geniş çapta dağılmış, zarflı, segmentsiz, pozitif duyarlı RNA virüsleridir (3).

Koronavirüs enfeksiyonunun semptomları ve doku tropizmi, farklı konakçı türleri arasında değişiklik gösterebilir (4). Coronavirüsler, nezle gibi hafif bir hastalık tablosundan Şiddetli Akut Solunum Sendromu (severe acuterespiratorysyndrome, SARS), Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East RespiratorySyndrome, MERS), gibi ağır klinik tablolara ve ölüme kadar çeşitli semptomlara neden olabilmektedirler (5,6).

SARS-CoV ilk olarak 2003 yılında, bundan yaklaşık 10 yıl sonrasında ise 2012 yılında ortaya çıkmış olan MERS-CoV yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmuşlardır (6).

2019 Aralık ayında Çin'in Hubei kentindeki Wuhan'danedeni bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıktı ve klinik tabloları büyük oranda viral pnömoniye benziyordu (7). Salgın ilk başta bu bölgedeki deniz ürünleri ve hayvan pazarında bulunanlarda saptanmıştır (6). Araştırmacılar bu yeni olan virüsün genomunu incelemişler ve genomun %86,9'unun SARS-CoV genomuyla benzer olduğunu bulmuşlardır. Sonradan SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır(8). 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilen SARS-CoV2 virüsünün neden olduğu enfeksiyon, özellikle tıbbi komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda ölümcül olabilen COVID-19 hastalığına yol açmaktadır (9).

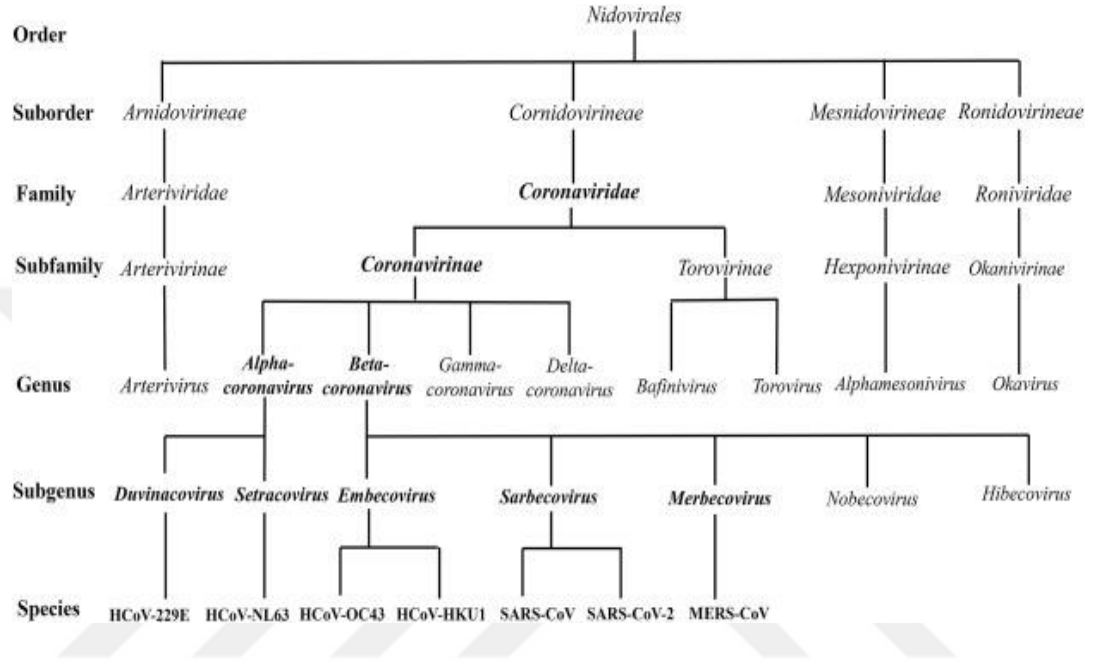
Dünya çapındaki Sağlık kuruluşlarında hizmet kapasitesinin SARS-CoV2 ile enfekte hastaların tanı ve tedavisi için kullanılması ve uygulanan kısıtlamalar, poliklinik başvurularında azalmaya, bazı elektif operasyonların ertelenmesine, sistemik hastalıkların ve kanser vakalarının yönetiminde ciddi sorunlar oluşmaya başladığı gözlenmiştir(10,11).

COVID-19 hastalığının erken evresinde, semptomların genellikle çok spesifik olmadığı (örn. ateş, öksürük, anosmi) ve dolayısıyla bilgilendirici olmadığı gibi bu başlangıç semptomları klinik gidişatla (örn. iyileşmeye karşı kötüleşme) zayıf bir korelasyon gösterir. Pnömoniyi veya hipoksemi belirtilerini (örn. siyanoz, desatürasyon) düşündüren radyolojik kanıtlar (Ancak bunlar genellikle solunum yetmezliğinin geç belirtileridir). Bu nedenle, hastalığın erken evresinde yüksek riskli COVID-19 hastalarını belirlemeye yardımcı olacak yeni biyobelirteçler geliştirmeye acil bir ihtiyaç olduğu genel bir görüştür(12).

Çalışmamızda YBÜ’de takip edilen hastaların DAR, DFR, CAR, PAR,ve FAR oranlarının Covid 19’un mortalitesini ve prognozunu tahmin etmedeki rolünü inceledik. DFR, CAR, PAR, FAR ve DAR’ın; D-Dimer, Fibrinojen, CRP, Prokalsitonin, Albumin düzeylerini kullanmaktan daha doğru bir tahmin edici olup olmadığını belirlenmesi amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

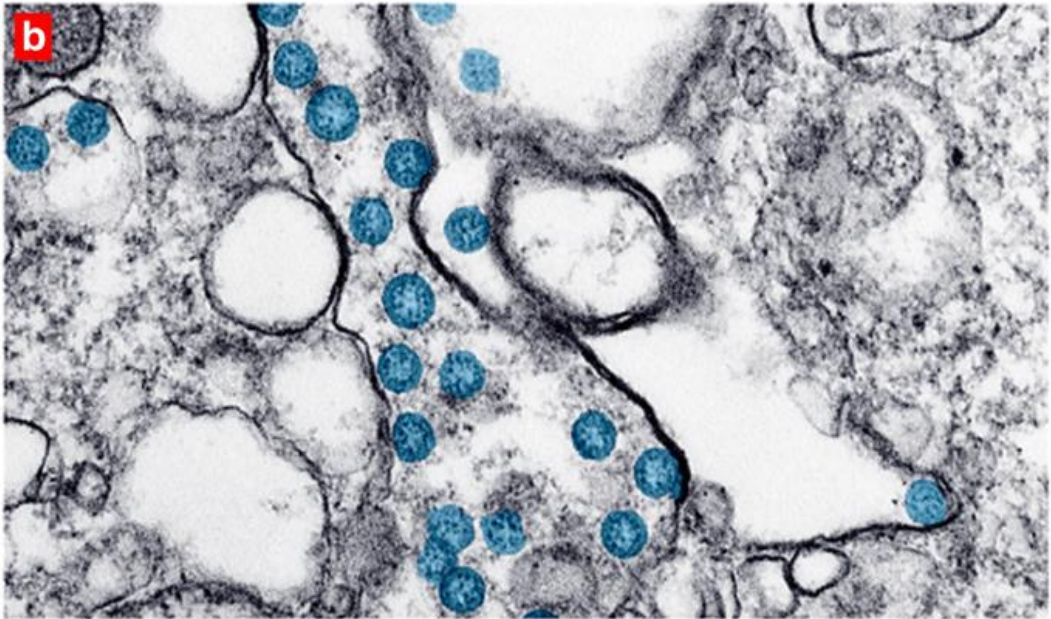
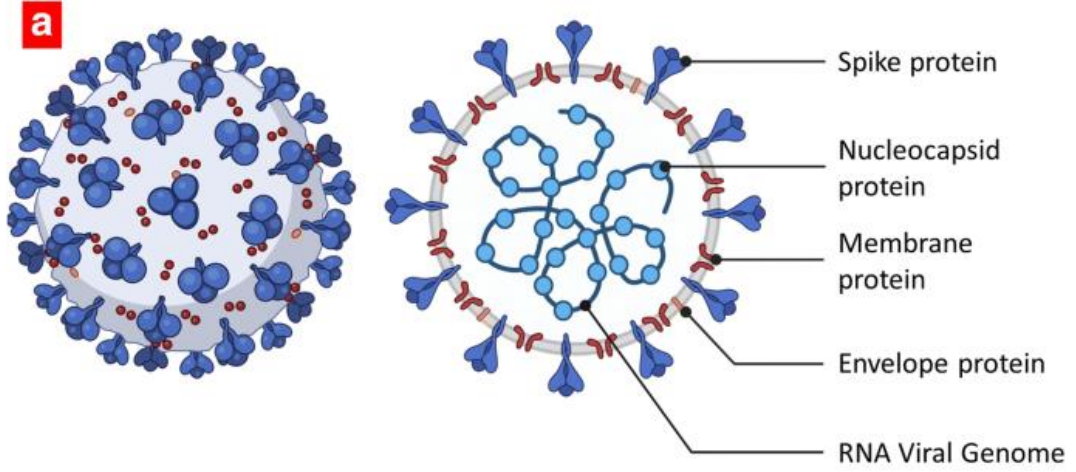
2.1. CORONAVİRİDAE FAMILİYASI



Şekil1.Nidoviralestakımının sınıflandırılması (13)

2.2. COVID-19

Koronavirüsler, yüzeylerinde çubuksu uzantıları olan pozitif polariteli, tek zincirli, segmentsiz, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli olduklarından dolayı RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini içermezler, fakat genomlarında bu enzimi kodlarlar. Bu çubuksu uzantıların Latince'deki corona, yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir(6).



Şekil2.a.İnsan koronavirüsü SARS-CoV-2 virüsünün şematik yapısı. **b.** Hücredeki SARS-CoV-2 küresel viral parçacıklarının transmisyon elektron mikroskobu görüntüsü. Virüs mavi renktedir. ABD Hastalık Kontrol Merkezlerinden uyarlanmıştır(14).

2.2.1. Epidemiyoloji

İnsan ve hayvan patojenleri olan koronavirüsler 31 Aralık 2019 da, Çin'in HubeikentindekiWuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen ard arda gelen pnömoni vakaları bildirildi. Bunun sebebi olarak yeni bir koronavirüs tanımlandı. Bütün Çin'de bir salgına ve akabinde küresel bir salgına neden oldu. DSÖ tarafından Şubat 2020'de COVID-19 olarak yeniden adlandırıldı. Uluslararası Virüs

Taksonomisi Komitesi'nin (ICTV) bir araştırma grubu SARS-CoV-2 ismini önerdi (15).

İnsandan insana bulaş özelliği bulunan bu virüs, yaklaşık 10.000 kişinin enfekte olması ve 200 den fazla kişinin ölmesi üzerine DSÖ bildirisi ile 30 Ocak 2020'de "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" ilan edilmiştir (16).

Mart 2020 başı itibariyle Çin'de salgının hızı yavaşlayıp kontrol altına alınmışken, İtalya, Kore Cumhuriyeti (Güney Kore) ve İran'da COVID-19 vakalarında ve bu enfeksiyona bağlı ölümlerde artış görölmüştür. İlerleyen süreçte önce Avrupa'da akabinde Kuzey Amerika'da vaka sayılarında ciddi artışlar görölmüştür. Ülkemizdeki ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de tespit edilmiştir. Hızlı bir şekilde bütün dünyaya yayılması üzerine DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir(6, 17).

Avrupa'daki seroprevalans araştırmaları, negatifler ve yapotansiyel yanlış pozitifler göz önünde bulundurulduktan sonra, seropozitifliğin yansıttığı şekliyle önceden SARS-CoV-2'ye maruz kalma oranının, bildirilen vakaların insidansını yaklaşık 10 katını veya daha fazla aştığını ileri sürdü (18, 19).

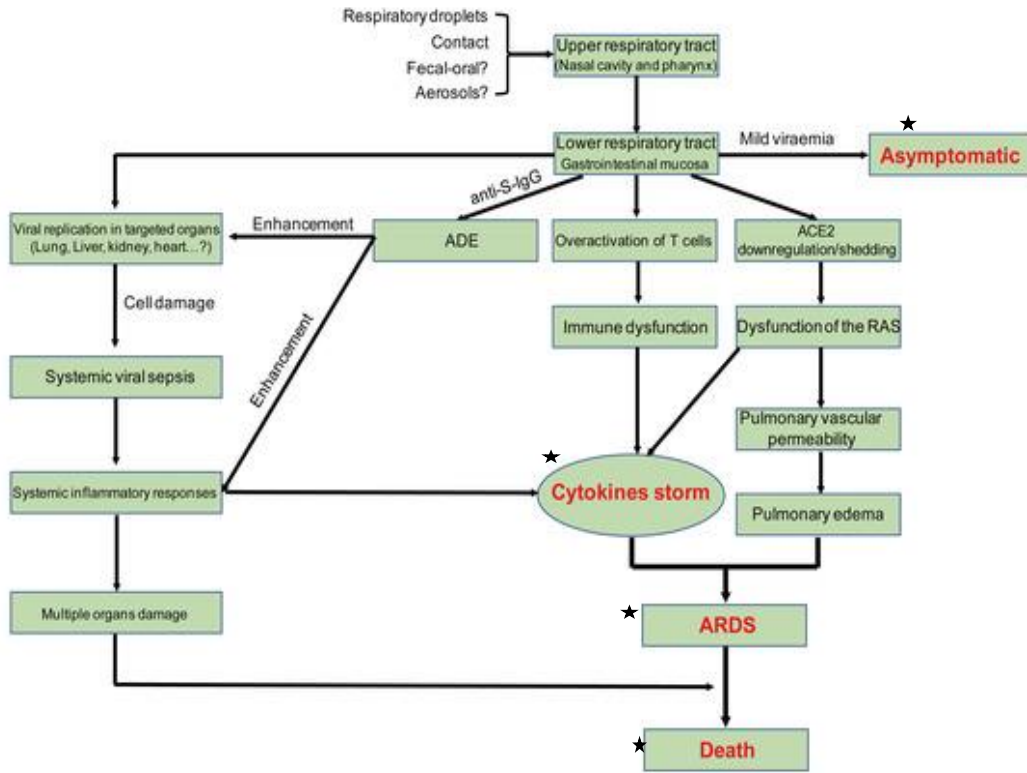
2.2.2 Patogenezi

2.2.2.1 SARS-Cov-2 hücre içine girişi ve yayılması

SARS-CoV-2 genellikle damlacık yolu, temas ve fekal-oral yolula bulaşır. Birincil viral replikasyonun, üst solunum yolunun (farinks, burun boşluğu) mukozalepitelinde olduğu, alt solunum yolu ve gastrointestinal sistem mukozasında daha fazla çoğalarak viremiye yol açtığı kabul edilmektedir(20, 21). Viral yük, semptomların başlamasından hemen önce ve hastalığın ilk 5-7 günü boyunca en yüksek seviyededir(22).

SARS-CoV-2 virüsünün yaşam döngüsü, hücreye bağlanma ve penetrasyon viral replikasyonun transkripsiyonu, genomik transkripsiyon ve replikasyon, yapısal proteinlerin translasyonu, virionun birleşmesi ve salınması gibi birkaç ana aşamaya ayrılabilir(23).

SAR-CoV-2'nin hücre içine girişı ve enfeksiyonu için bir hücre yüzey reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)patogenezde önemli rol oynamaktadır(24). Akciğer epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği bilinmekte olan ACE2 reseptörü, ayrıca kalp, barsaklar ve böbrek gibi çeşitli dokularda da yüksek oranda ekspreseedilmektedir(25). Üst solunum yolu epiteline giren SARS-CoV-2viralspike (S) proteini, SARS-CoV-1'e benzer şekilde hücreyel reseptör olarak ACE2'ye bağlanır. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1'e kıyasla ACE2'ye bağlanma afinitesi daha yüksek olması nedeniyle daha patojenik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(26).



Şekil3. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun varsayılan patogenezi. Antikor bağımlı güçlendirme (ADE); ACE2: anjiyotensin dönüştürücü enzim 2; RAS: renin-anjiyotensin sistemi; ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu. ★ İşaretli kutularSARS-CoV-2 enfeksiyonundaki önemli dönüm noktalarını gösteriyor(27).

2.2.2.2. Sitokin Fırtınası

Sitokin fırtınası; MERS-CoV ve SARS-CoV enfeksiyonunda olduğu gibi şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çok fazla pro-inflamatuar sitokin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL6, vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, vb.) salınımıyla sonuçlanan ARDS, multipl organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilen, şiddetli bir sistemik inflamatuvar yanıttır. Bu sitokin ve kemokinler, monosit, makrofaj ve yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik granüller CD8 T hücreleri ve proinflamatuvar CD4 T hücrelerinin olmasına neden oldu, bu da antiviral immün yanıtları ve T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu hatırlatır(28).

Hızlı viral replikasyonun başlangıcı, şiddetli proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini tetikleyerek, masif epitelyal ve endotelyal hücre ölümüne ve vasküler sızıntıya neden olabilir(29).

Yapılan bir çalışmaya göre hızlı viral replikasyon ve hücre sel yıkım, virüs kaynaklı ACE2 down regülasyonu ve antikor bağımlı güçlendirme (ADE), SARS-CoV-2'nin neden olduğu agresif inflamasyondan sorumludur(30).

Pulmoner ACE2'nin fonksiyon kaybının akut akciğer hasarı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. ACE2 işlevindeki azalma, renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) işlev bozukluğuna neden olabilir ve enflamasyonu ve vasküler geçirgenliği artırabilir(31).

2.2.2.3. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

ARDS, hipoksemik solunum yetmezliğinin olduğu genellikle invaziv mekanik ventilasyon gerektiren ve yaşamı tehdit eden akut akciğer hasarının olduğu bir durumdur (32).

İnsanlarda ölüme neden olan MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 enfeksiyonları, hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı gereken şiddetli solunum sıkıntısı yapmış olup histopatoloji bulguları da ARDS'yi destekler (33).

Daha önce yapılan çalışmalarda genetik yatkınlığın ve inflamatuvar sitokinlerin ARDS oluşumu ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Tümör nekrozis faktörü (TNF), interlökin 10 (IL-10), ACE2 ve vasküler endotel

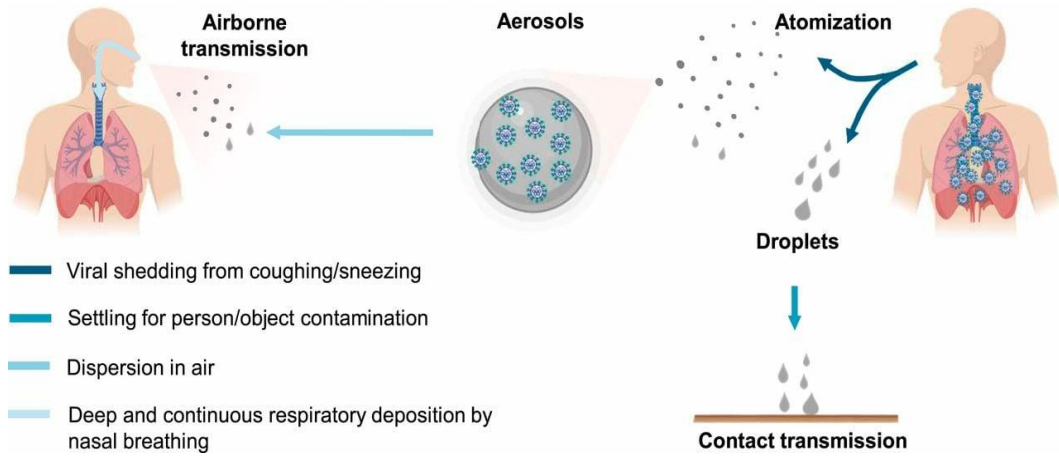
büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere 40'tan fazla genin ARDS'nin gelişimi veya sonucu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (34).

Yüksek plazma IL-6 ve IL-8 düzeyleri ARDS'nin olumsuz sonuçlarıyla ilişkilidir(35). Bu biyobelirteçler, hem şiddetli ARDS için moleküler bir açıklama hem de SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisi hakkında bilgi verir.

2.2.3. Bulaşma Yolu

Covid-19 hastalığı genellikle damlacık yoluyla bulaşır. Hastaların hapşırma, öksürme yoluyla ortama yaydıkları damlacıklara başka kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile bulaşmaktadır. Herhangi bir semptomu olmayan kişilerin solunum yolu salgılarında da COVID-19 virüsü saptandığından bu kişiler bulaştırıcı olabilmektedir (6).

SARS-CoV-2, kan, dışkı, oküler sekresyonlar ve semen gibi solunum yolu dışındaki örneklerde de saptanmıştır, fakat bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir(36).



Şekil4. COVID-19 Bulaş Şeması (37)

COVID-19 inkübasyon süresi genel olarak maruziyeti takip eden ilk 14 gündür ve birçok vaka maruziyetten yaklaşık 4 ila 5 gün sonra ortaya çıkar. SARS-CoV-2 bir varyantı olan Omicron için ortalama inkübasyon süresinin daha kısa olduğu ve semptomların yaklaşık ilk 3 günde ortaya çıktığı görülüyor (38).

2.2.3.1 Viral Yük

Viralsaçılım, semptomlar başlamadan 1-2 gün öncesinde başlar. Yapılan bir çalışmada, semptom başlangıcından hemen sonra hastalarda viral yükün arttığı tespit edilmiştir. Boğaz ve burun sürüntülerinde semptomların ortaya çıktığı semptomatik hastalarda viral yük maximum seviyeye ulaşmaktadır. Burundaki viral yükün boğazdakinden daha yüksek olabileceği vurgulanmıştır(6, 39). Yapılan başka bir çalışmadaki sonuçlara göre alt solunum yolundan alınan örneklerin en yüksek viral yüke sahip olduğunu, ancak boğaz ve burun sürüntü örnekleriyle karşılaştırıldığında en yavaş viralsaçılımı sahip olduğu gösterildi (40).

Bazı çalışmalarda asemptomatik hastalardaki viral yükün semptomatik hastalardakine benzer olması, asemptomatik veya minimal semptomatik hastaların da bulaşmada önemli bir potansiyelinin olduğunu düşündürür(41).

SARS-CoV2 ile enfekteolan bir hastanın odasında bakılan neredeyse tüm yüzeylerde (iç kapılar ve pencereler, kollar, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, lavabo, klozet) viral RNA olduğu görülmüştür. Yüzeyler üzerinde virüsün hayatta kalma süresibağıl neme, ortamdaki sıcaklığa ve bulaşın büyüklüğüne bağlı olmuş olup daha düşük sıcaklık ve bağıl nem hayatta kalma süresini uzatmıştır (42).

2.2.4. COVID-19 Hastalığının Klinik Özellikleri

Koronavirüsler solunum, enterik, hepatik veya nörolojik hastalıklara neden olabilirler. COVID-19 hastalığının kuluçka dönemi sonrası en sık görülen semptomları ateş, öksürük, halsizlik ve yorgunluktur. Şiddetli olgularda dispne, hipoksi, hipoksemi ile pnömoni ve ARDS'ye giden klinik tabloya neden olabilir (43). Daha ender olarak baş ağrısı, miyalji, balgam üretimi, göğüs ağrısı ve diyare gibi semptomlar görülmüştür. Nonspesifik üst solunum semptomları olan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı vb bulgulara nadiren bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada tat ve yahu kokusu alma bozukluklarının COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha fazla olduğu bildirilmiştir(44, 45).

2.2.5. COVID-19 Hastalığında Risk Grupları ve Komorbiditeler

Şiddetli hastalık; Çoklu organ yetmezliği, solunum yetmezliği, şok, gibi şiddetli klinik tabloyla yoğun bakımda takip gerektiren olguları tanımlar. Şiddetli hastalık herhangi bir hastada ortaya çıkabilmesine rağmen genellikle bu hastalarda en az bir risk faktörü var olup genelde ileri yaş hastalardır (46).

Yapılan birçok çalışmaya göre hastalardaki ek hastalıklar, altta yatan durumlar ve ileri yaş olması hastaneye yatış için önemli risk faktörleri olup şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu risk faktörleri ileri yaş (>65), kalp yetmezliği, erkek cinsiyet, obezite, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), astım, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite, kronik karaciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, immünsüpresif tedavi alan hastalar ve gebelik durumları olarak belirtilmiştir (47, 78).

2.2.6. COVID-19 Hastalığında Laboratuvar Testleri

Covid-19 hastalığında yoğun bakım ihtiyacını öngörmede, hastalığın seyrinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olup tanı ve prognozunda kullanılan birçok laboratuvar parametresi vardır(5).

COVID-19 hastalığı ile hastaneye yatışı yapılan hastalarda sık rastlanılan laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, trombositopeni, yüksek alaninaminotransferaz(ALT) ve aspartataminotransferaz(AST) düzeyleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. C-reaktif protein(CRP), ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, D-Dimer), yüksek LDH düzeyleri, ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler bildirilmiştir. Başvuru anında, bakteriyel enfeksiyon eklenmedikçe prokalsitonin seviyeleri genellikle normaldir, ancak yoğun bakım gerektiren hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Prokalsitonin yüksekliği olması sekonder bakteriyel enfeksiyona işaret eder (49, 50, 51).

Tanı anında ve hastalık süresince devam eden yüksek D-dimer seviyeleri ve şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere birçok laboratuvar testi (yüksek LDH, ferritin, troponin I, PaO₂<90mmHg ve IL-6 seviyeleri) şiddetli hastalık ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (52, 53).

2.2.7. Covid-19 Hastalığında Görüntüleme Bulguları

COVID-19 hastalığının en önemli ve en sık tutulum yeri akciğerlerdir. Bu sebeple radyolojik görüntüleme olarak akciğer tutulumunun gösterilmesi önemlidir (54).

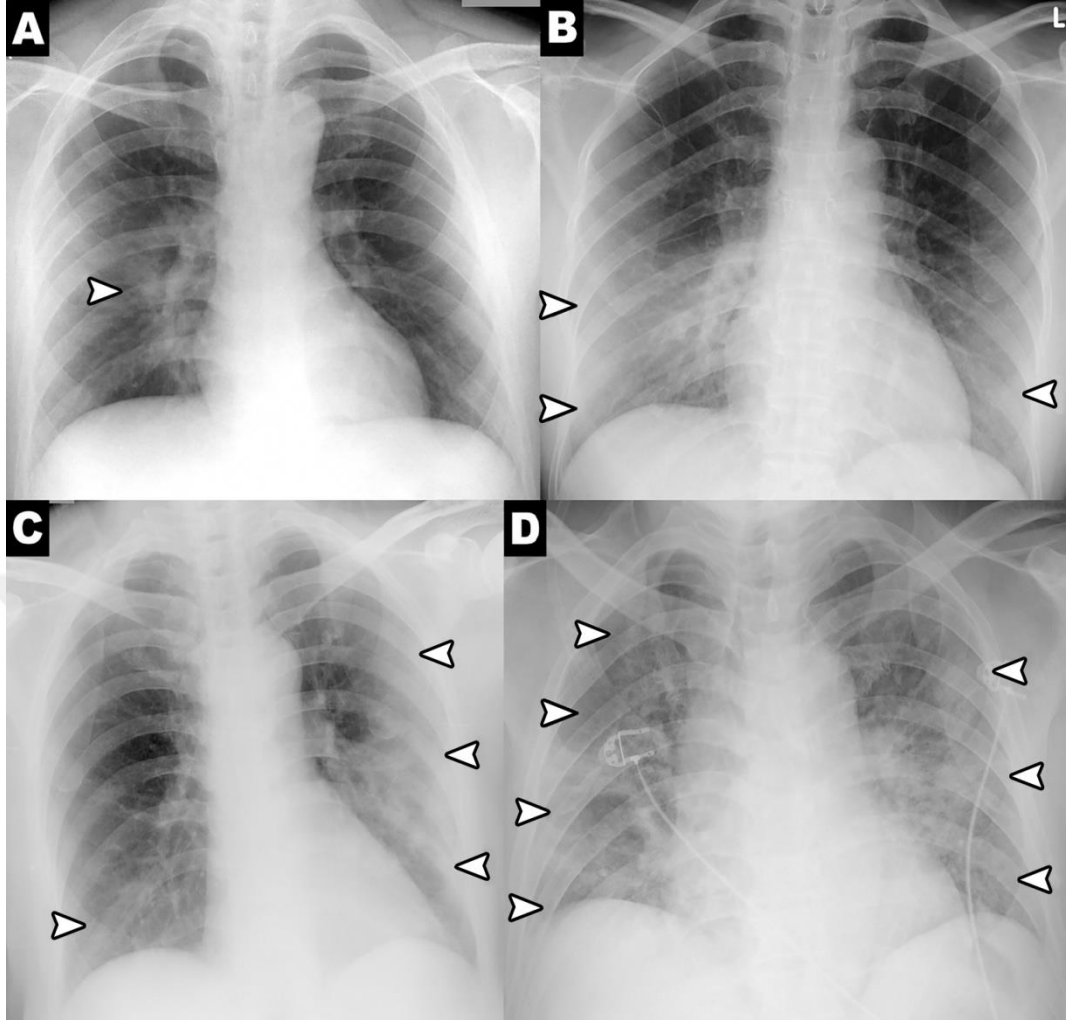
COVID-19 hastalığının tanısında en önemli ve altın standart test Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) testidir, ancak testin erken dönemde yalancı negatiflik gösterebilmesi ve bazı yerlerde yapılmasındaki güçlükler nedeni ile radyolojik görüntülemelere ihtiyaç duyulmuştur (55).

Görüntüleme yöntemleri COVID-19 hastalığı tanısında tarama testi değildir. Hastalarda yaptığı pnömonideki karakteristik görüntüleme bulgularından dolayı erken tanı koyma ve hastalığın takibinde önemlidir. Görüntüleme yöntemleri olarak toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer grafisi (PAAG) ve bazı yerlerde akciğer ultrasonografisi (US) kullanılmaktadır.

2.2.7.1 Akciğer Grafisi

COVID-19 pnömonisinin gösterilmesinde; hastalar BT'ye kıyasla daha düşük dozda radyasyona maruz kalmaları, yatan hastalarda yatak başı çekim yapılabilmesi, cihaz temizliğinin daha rahat olması gibi avantajlarından dolayı özellikle genç ve çocuk yaş grubunda olmak üzere ilk olarak tercih edilmelidir. Bununla beraber Akciğer grafileri erken veya hafif hastalıkta normal olabilir. Akciğer grafisinin duyarlılığı % 30-60 arasında olduğu bildirilmektedir (56).

Akciğer grafisinin en yaygın anormal bulguları periferik ağırlıklı, bilateral, çoğunlukla orta ve alt zonları tutan, düzensiz sınırlı dansite artışı, konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir. Spontan pnömotoraks, plevral efüzyon, nodül görülebilir (57, 58).



Şekil5.Akciğer grafisi skorumlama sistemi. Konsolidasyon veya buzlu cam opasiteleri ile tutulumun derecesine bağlı olarak her akciğere 0-4 arasında bir puan verildi (0, tutulum yok; 1, $<25\%$; 2, $25\%-50\%$; 3, $50\%-75\%$ ve 4, $>75\%$ tutulum). Her bir akciğer için skorlar toplanarak nihai şiddet skoru elde edildi. COVID-19 hastalığı olan hastalarda akciğer grafisi şiddet skoruması örnekleri ve semptomların başlamasından sonraki günler aşağıdaki gibi gösterilmiştir (sağ akciğer skoru + sol akciğer skoru = toplam skor hesaplaması kullanılmıştır): A, 12. gün (1 + 0 = 1); B, 5. gün (2 + 1 = 3); C, 3. gün (1 + 3 = 4); ve D, 10. gün (4 + 3 = 7). Ok uçları konsolidasyon veya buzlu cam alanlarını gösterir (59, 60).

2.2.7.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Toraks BT invaziv olmayan, geleneksel, yüksek hassasiyetli ve yüksek hızlı bir görüntüleme yöntemidir. COVID-19'un erken tanısında, hastalık şiddetini değerlendirilmesinde ve tedavi izleminde gelişebilecek komplikasyonların değerlendirilmesinde önemli role sahiptir (61).

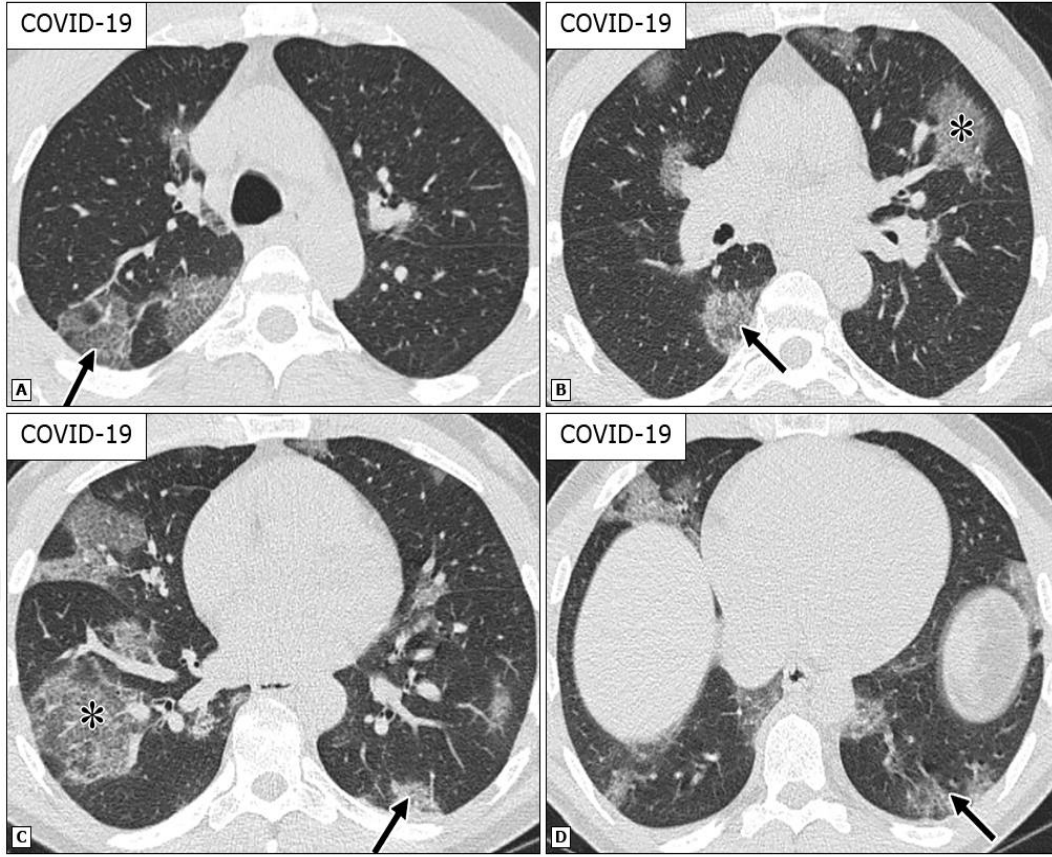
BT çekimi kontrastsız, ince kesit(1-1.5 mm) ve yüksek çözünürlüklü olmalıdır. COVID-19 pozitif ve hafif bulguları olan fakat hastalık ilerlemesi açısından herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda ve COVID-19 negatif fakat hafif bulguları olan hastalarda BT görüntülemesi önerilmez (6).

COVID-19 hastalığındaki toraks BT anormallikleri genellikle bilateral ve periferik tutulumla sahip olup alt lobları içerir.

Tablo 1.COVID-19 radyolojik bulgular

Tipik bulgular	Atipik bulgular
Buzlu cam alanları(BCO)	Plevralefüzyon
Kaldırım taşı görüntüsü	Perikardiyalefüzyon
Hava bronkogramı	Lenfadenopati
Hava kisti	Kavitasyon
Solunum yolu değişiklikleri	
Konsolidasyon	
Nodüller (halove ters halo işareti ile beraber)	
Retiküler görünüm	

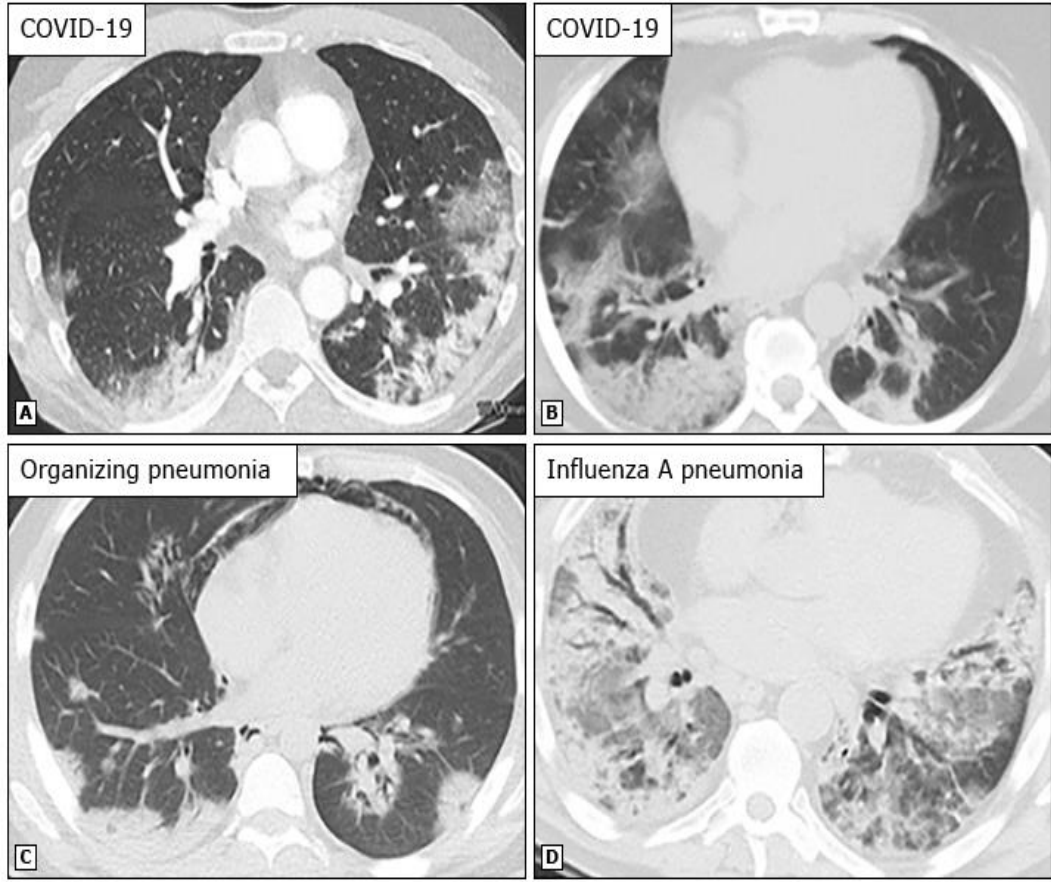
Yoğun bakım gereksinimi olmayan hastalarda tipik BT bulguları buzlu cam alanları ve subsegmental konsolidasyon olmasına karşın, yoğun bakım hastalarında ise multilobar ve subsegmental konsolidasyondur(62). Diğer BT bulguları ise Plevralefüzyon, lineer opasiteler, ters halo işareti, pulmoner nodüller, Lenfadenopati, kaldırım taşı görünümüdür (63).



Şekil 6. COVID-19 hastalığı tipik BT görüntüleme özellikleri(64)

Bu hastalığın erken evresinde toraks BT normal olabildiği gibi normal BT bulguları hastalığı dışlamaz(65). Yapılan bir çalışmada asemptomatik hastalara çekilen BT görüntülemelerinde de patoloji tespit edilebileceği belirtilmiştir (66).

COVID-19 pnömonisinin yukarıda belirtilen bulguları spesifik değildir.



Şekil 7. COVID-19 ve benzer bulguları olan başka hastalıklar için tipik BT görüntüleme özellikleri. Dört hastanın aksiyal görüntülerinde posterior, periferik ve yuvarlak BCO ve konsolidasyon; COVID-19 (A, B), dermatomiyozitesekonder organize pnömoni (C) ve influenza A pnömonisi (D). Organize pnömoni ve influenzapnömonisi BT ile COVID-19'dan ayırt edilemez (67).

2.2.7.3 Akciğer Ultrasonografisi(US)

Sınırlı merkezlerde COVID-19 şüphesi olan hastalarda akciğer tutulumunun değerlendirilmesi amaçlı nadiren kullanılabilir. Akciğer ultrasonu bulguları arasında plevral hatta kalınlaşma ve kesilme, Tutulan interstisyel dokularda lokalize kalınlaşma ve ödem, yamalı, şerit ve nodüler konsolidasyon gösteren subplevral lezyonlar, konsolidasyonlarda hava bronkogram işaretleri, tutulan bölgede plevraeffüzyonlar bulunmaktadır. Portabl olarak hasta başı yapılabilmesi, radyasyon maruziyeti olmaması, özellikle yoğun bakım koşullarında pnömonik infiltrasyon takibi, plevraeffüzyon hızlı tespiti ve drenajına rehberlik etme gibi avantajları olmakla birlikte kısıtlı merkezde yapılması ve deneyim gerektirdiği için kullanımı kısıtlıdır(68, 69).

2.2.8 COVID-19 Teşhisi

COVID-19 hastalığının tedavisi ve kontrolü için erken tanı önemlidir. Tanı; laboratuvar, klinik ve radyolojik bulgular ile konur. Hastalığın teşhisinde kullanılan testler; virüsün kendisinin, antijenik materyalinin veya genetik materyalinin ve virüse karşı oluşmuş antikorların gösterilmesine dayanır.

2.2.8.1 Nükleik asidamplifikasyon testleri (NAAT)

SARS-CoV-2 RNA'sının saptanmasında Nükleik asit amplifikasyontestlerinden(NAAT'ler) en yaygın kullanılan tipi ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)dur(70). SARS-CoV-2 genomunun çeşitli bölgelerini çoğaltarak tespit eden bu test sonradan birçok biyoteknoloji şirketi tarafından nükleik asit tespit kitleri geliştirildi ve Çin Gıda ve İlaç İdaresi (CFDA) bir dizi floresan kantitatif kit ve dizileme sistemini onayladı (71).

NAAT'ingüvenilirliğini de etkileyen en ideal numuneler; nazofaringeal örnek, orofaringeal örnek, nazofaringeal yıkamalar ve nazal aspiratlar, akciğerden bronkoalveolar lavaj ile alınan örnek, endotrakeal aspirat, akciğer dokusu gibi solunum yollarından alınan numunelerdir (72).

NAAT ile ilgili temel endişe yanlış negatifliklerdir. Yanlış negatif hastalığı dışlamaz. COVID-19hastalıkşüphesi yüksek olan hastada negatif sonuç olması durumunda test tekrarlanmalıdır. Yanlış negatif sonuçların arasında yetersiz örnek, düşük viral yük, uygun olmayan örnek alım tekniği, antiviral tedavi sonrası ve genomdaki mutasyonlardır(73).

2.2.8.2 Serolojik Testler

SARS-CoV-2 proteinlerine özgü antikorların tespiti için serolojik testler kullanılır. IgM antikorlarının varlığı akut enfeksiyonun bir belirteci olarak değerlendirilirken, IgG antikorlarının varlığı geçirilmiş enfeksiyon veya aşı sonrası bağışıklığın geliştiği olarak değerlendirilmiştir (74).

Serolojikttestelerin RT-PCR'ye göre avantajı, daha önce SARS-CoV-2 ile hasta olan hastaları, akut hastalık halindeyken test edilmemiş olsalar bile tanımlayabilmeleridir(75).

Yapılan bir araştırmada kombine IgM-IgG testleri, ayrı olarak IgM veya IgG tespiti yapan testlere göre daha yararlı ve duyarlı olduğu tespit edilmiştir(76).

2.2.8.3 Antijen Testi

SARS-CoV-2 enfeksiyonun erken teşhisi ve kontrolü için basit ve hızlı bir test olan antijen testleri geliştirilmiştir (77).

Antijen testleri NAAT'lerden daha az duyarlıdır. Belirti ve semptomları olan COVID-19 hastalarında yüksek viral yüklerin olduğu hastalığın ilk haftasında duyarlılıklar en yüksek seviyededir. Antijen testlerinin duyarlılığı değişken olması sebebiyle testi negatif çıkan kişiler yine de enfekte olabilir(78).

2.2.9 COVID-19 Tedavisi

COVID-19 hastalığının da birçok solunum yolları viral enfeksiyonları gibi belirlenmiş bir tedavisi yoktur. Bu bulaşıcı hastalığın kontrol altına alınması için en önemli basamak sosyal mesafe ve kişisel korunmadır. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar için uygun triyaj ve destekleyici tedavi çok önemlidir. Bazı kritik hastalarda, birçok deneysel tedavilerle ilgili çalışmalar vardır.

2.2.9.1 Kişisel Korunma

COVID-19 hastalığı diğer viral solunum sistemi hastalıkları gibi damlacık yoluyla bulaştığı kabul edilmektedir. Cerrahi maske kullanılması hastalığın yayılmasını engelleyebilir. Buna istinaden, DSÖ COVID-19 şüphesi olan hastalara ilk temas anında bir cerrahi maskesi verilmesi ve bu hastaların diğer kişilerden en az 1 metre mesafede ayrı tutulmasını önerir(79).

Bronkoskopi, entübasyon ve ekstübasyon gibi riskli işlemler esnasında bulaşma ihtimali yüksektir. Bundan dolayı DSÖ, tüm COVID-19 hastaları için damlacık yolu ile bulaşa karşı tedbir alınmasını ve aerosol oluşturma riski yüksek işlemleri yaparken solunum maskelerinin kullanılmasını önermektedir (80).

2.2.9.2 Oksijen Destek Tedavisi

Randomize kontrollü her hangi bir araştırma olmamasına rağmen, genel öneri oksijen saturasyonunu %92-96 oluncaya kadar hipoksiyi tedavi etme fikri

hakimdir. Oksijen destek tedavisi farklı şekillerde verilebilir. Nazal kanül ile FiO₂ (Fraction of inspired oxygen) %44 olacak şekilde yaklaşık 6 L'ye kadar oksijen desteği verilebilir. Ayrıca daha yüksek oranda oksijen gereksinimi varsa, %100 FiO₂ olacak şekilde 6-10 L'ye kadar yükseltilebilen rezervuarlı maske ile oksijen desteği verilebilir (79).

High-flow nazal kanül (HFNC), akut hipoksemik solunum yetmezliğinin erken döneminde kullanıldığında potansiyel klinik faydaya sahiptir (81). COVID-19 hastalarında HFNC standart oksijenden daha iyi performans gösterir (82). HFNC, COVID-19'a bağlı akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda veya daha kötü prognozu olan hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (83).

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), non-invaziv cihazlarla sabit seviyede pozitif ekspirasyon sonu basıncı(PEEP) uygulayan basit bir yöntemdir. Hastalar CPAP ile tedavi edilirken personelin enfekte olma riskini azaltmak için personelin Filtering Facepiece (FFP2) maskeleri kullanması önerilir (84). Çin ve İtalya'da yapılan restrospektif çalışmalara göre, hipoksemik COVID-19 hastalarının CPAP'a iyi yanıt verdiğini ve entübasyonu önlemek için terapötik bir rolü olduğu gösterildi (85).

2.2.9.3 Mekanik Ventilasyon

COVID-19 hastalarında yapılan endotrakeal entübasyon yüksek riskli bir yöntemdir. Virüsün aerosolizasyonu çok aza düşürülmeli ve sağlık personelinin korunmaya gayret gösterilmelidir. Mümkün olduğu kadar tüm işlemler negatif basınçlı odalarda yapılmalıdır. Entübasyon işlemi esnasında ambu ile yapay ventilasyonu minimize etmek için deneyimli kişiler tarafından entübasyon işlemi yapılmalıdır(86).

2.2.9.4 Antiviral İlaçlar

Hidroksiklorokin/Klorokin, antiviral etki de dahil olmak üzere birçok biyokimyasal özelliğe sahiptir. Virüsün ACE2'ye bağlanmasını engelleyen

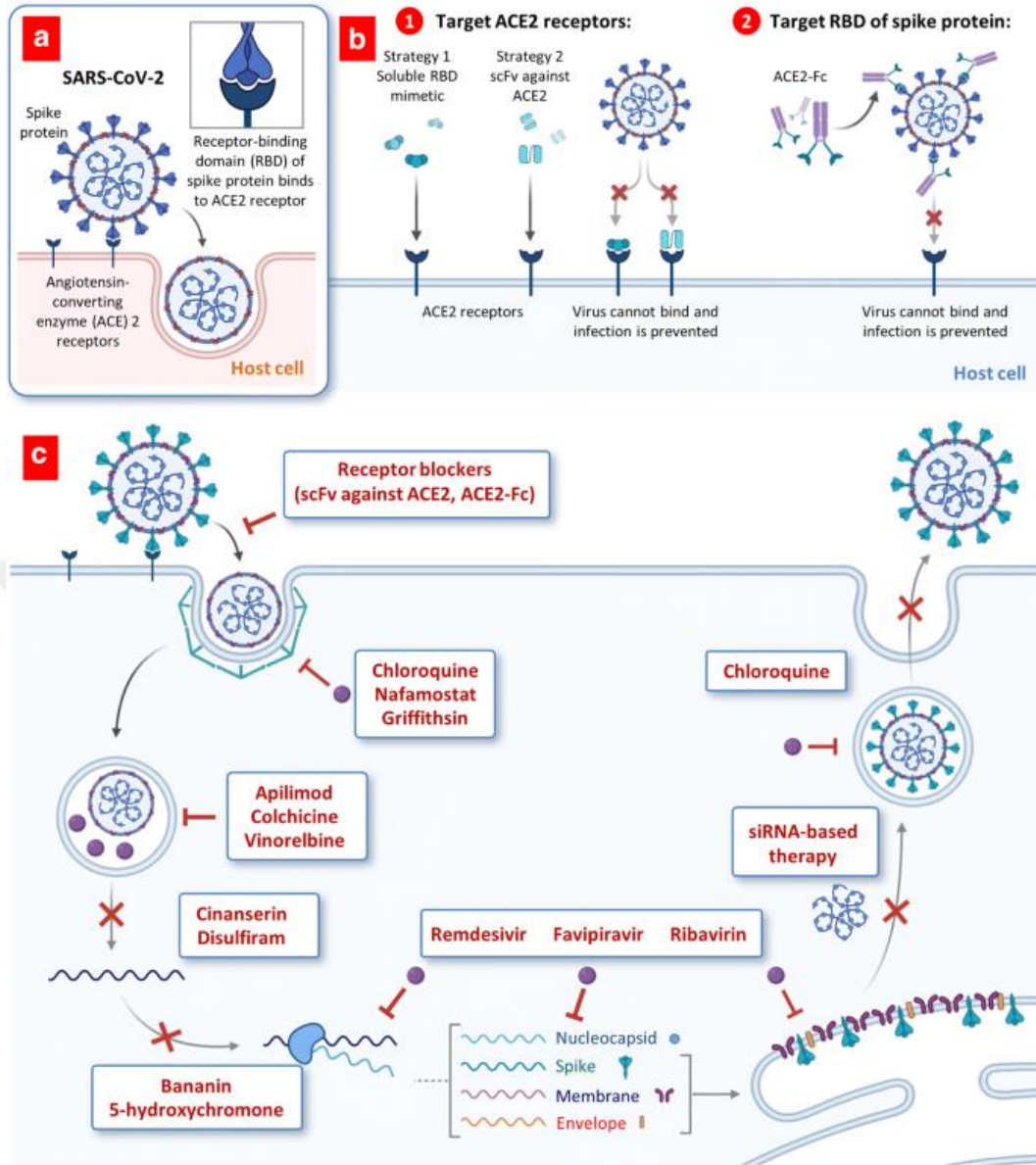
kuvvetli bir SARS-CoV 2 inhibitörüdür. Klorokin, SARS-CoV-2'yi in vitro olarak güçlü bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (87,88). Pandeminin başlarında çoğu hastada tedavi amaçlı hidroksiklorokin kullanılsa da, iyi tasarlanmış klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre klorokin veya hidroksiklorokin COVID-19 tedavisinde iyi etkinlik ve güvenlik ile kullanımını destekleyecek veriler elde edilmemiştir (89). Daha sonra COVID-19 tedavisinde bu ilaçların yeterince etkili olmadıkları düşünülmüş olup DSÖ ve T.C. Sağlık Bakanlığı tedavi rehberinden çıkarılmıştır (90).

Favipiravir, İnfluenza, Ebola, Nörovirüs, Enterovirüs gibi birçok virüse etkili olan, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan bir pürin analogudur (91). Toplamda 80 hasta(kontrol grubu ve deney grubu dahil) ile yapılan bir çalışmada, favipiravirin, lopinavir+ritonavirinkinden daha kuvvetli antiviral etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (92). En sık yan etkileri ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme, serum ürik asit düzeyinde yükselme, ve nütropenidir. Psikiyatrik semptomlar ve Gastrointestinal sistem yan etkileri (gaz artışı, bulantı) de görülebilir (6).

Arbidol(Umifenovir), viral füzyonu bloke eden geniş spektrumlu bir antiviral bileşiktir. SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivitesi in vitro olarak doğrulanmış olup klinik tedavi için önerilmektedir (93). Ancak umifenovirin in vivo gerçek klinik etkinliği hakkında çok az şey bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda arbidolun mortalitede, YBÜ yatışında veya mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma gibi bir faydası görülmemiştir (94).

Molnupiravir, geniş spektrumlu bir antiviral ilaç en sık influenza tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan faz çalışmaları sonrasında COVID-19 hastalarında yatış ve mortalitede azalma gösterdiği için tedavi klavuzuna geçmiştir. Faz 3 randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın neticeleri, molnupiravir ile erken dönem tedavinin, hafif ile orta düzeyde, laboratuvar ile doğrulanmış COVID-19'lu, aşı yaptırmamış riskli yetişkinlerde hastaneye yatışı veya mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (95).

Remdesivir önceden in vitro SARS-CoV-2 virüsüne karşı antiviral aktivite gösteren çok geniş spektrumlu antiviral bir ajandır. Yakın zamanlarda yayınlanan, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, hastanede yatmayan risk altındaki hastalarda 3 günlük remdesivir kürü ile tedavi edildiğinde plaseboya göre %87 daha az hastaneye yatış veya ölüm riski görülmüştür (96). Remdesivir'in şu anda yalnızca infüzyon şeklinde uygulanması ve küresel bulunabilirliğin kısıtlı olması bir dezavantajdır. DSÖ'nün 20 Kasım 2020'de yayınlanan "Terapötikler ve COVID-19: Yaşam Kılavuzu"nda remdesivir'in mekanik ventilasyon ihtiyacı, mortalitede azalma, klinik iyileşme süresi gibi durumları iyileştirdiğine dair yeterli kanıt yoktur. Bundan dolayı DSÖ hastalığın ciddiyetinden bağımsız bir şekilde remdesivirin olağan tedaviye ek olarak uygulanmamasını önermektedir (97).



Şekil8. COVID-19 için önerilen terapötik tedaviler. a, b Viral giriş mekanizmasını hedefleme. SARS-CoV-2'nin viral giriş mekanizması. b ACE2 reseptörlerini bloke etmek için olası yaklaşımlar. c Koronavirüs replikasyon döngüsünü hedefleyen antiviral ilaçlar (basitleştirilmiş). Kısaltmalar: ACE2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2; scFvs, SARS-CoV'nin spike (S) proteininin S1 alanına karşı rekombinant insan tek zincirli değişken bölge fragmanları; ACE2-Fc, immünoglobulin fragmanı (Fc)-ACE2 füzyon proteinini(98)

2.2.9.5 Monoklonal Antikor İlaçlar

Etesevimabve Bamlanivimab kuvvetli nötralize edici monoklonal antikorlardır. Bamlanivimab, COVID-19 hastalığı olup iyileşen hastadan elde edilen plazmadan oluşturulan nötralize edici bir monoklonal antikordur. SARS-CoV-2'nin spike proteinini hedefler ve SARS-CoV-2'yi nötralize ettiği ve insan olmayan yapılarda viral replikasyonu çok azalttığı gösterilmiştir(99).

BLAZE1'in Faz 3 bölümünden bulunan veriler ışığında yayınlanmayı beklemektedir, fakat ön bilgiler tedavinin hastaneye yatma ve mortalite riskini %87 oranında azalttığını belirtilmiştir. Bamlanivimab/etesevimab'ın ilgili yeni SARS-CoV-2 varyantları üzerindeki etkisine ilişkinin vitro veriler, tutulan aktiviteyi ortaya koymaktadır (100).

2.2.9.6 Diğer İlaçlar

Akciğerlerde ortaya çıkan inflamasyonun kontrolü için kortikosteroid ilaçlar kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü, randomize ve çok merkezli yapılan bir çalışmada deksametazon verilen ARDS'li hastaların daha düşük mortaliteye sahip olduğunu görülmüştür (101). Wu ve ark., metilprednizolon ile tedavi edilen ARDS'si olan bir grup hastada mortalite riskinin daha düşük olduğu tanımladı (102).Deksametazon kullanımının invazif mekanik ventilasyon ya da oksijen destek tedavisi alan hastalarda 28 günlük ölüm riskini azalttığı, fakat başka bir solunum desteği almayan hastalarda etkisinin olmadığı belirtilmiştir (103).

Tocilizumab gibi birçok romatolojik hastalıklar için endikasyonu olan bir IL-6 reseptörü monoklonal antikordur. Bu ilacın kullanımına ilişkin analizler karışıktır. 294 hasta tocilizumab ve 144 hasta plasebo almak üzere randomize edilmiş, ciddi COVID-19 pnömonisi ile hastanede yatan 438 hastada yapılan randomize bir çalışmada, tocilizumabın hastaların kliniğinde anlamlı bir iyileşmeye ortaya koymadığı veya 28 günlük ölüm riskini azaltmadığı belirtilmiştir (104).

İmmün(Konvelesan) plasma tedavisi, önceden enfekte olup iyileşmiş olan hastaların antikorlarını bulunduran plazmanın yeni enfekte hastalara uygulanmasını içeren bir immünoterapi yöntemidir. Bu tedavi organlarda önemli bir hasar oluşmadan semptomların başlamasından sonra erken evresinde daha

gazla etkili olduğu vurgulanmıştır (98). Kritik ve şiddetli hastalar için sınırlı bir tedavi yöntemi olup tüm tedavileri iyi sonuçlar vermez. Ayrıca enfeksiyon riski ve kan transfüzyonunun neden olduğu advers reaksiyonlar gibi potansiyel güvenlik sorunları vardır. Bu tedavinin COVID-19 da etkinliği kesin olmayıp yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır (105). Yapılan birkaç randomize çalışma, hastanede yatan orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında iyileşme plazmasının anlamlı bir faydasının olmadığı kanıtlanmıştır (106).

COVID-19 hastalarında oluşan hiperpıhtılaşma durumunda sitokin fırtınası ve kompleman kaskad hiperaktivasyonun rolü olduğu düşünülüyor (107). Anormal pıhtılaşma parametrelerini inceleyen bir çalışmada, belirgin şekilde yüksek D-dimer seviyeleri mortalitenin öngörücülerinden biri olarak tanımlanmıştır (108). Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, bir kontrendikasyon olmadığı sürece, kabul edilen tüm hastalarda düşük moleköl ağırlıklı heparin(DMAH) ile antitrombotikprofilaksi kullanımını önermektedir. Heparine bağlı trombositopeni olması durumunda fondaparinuxs önerilir (109, 110).

Solunum yetmezliği olan hastalarda, hastanın klinik durumuna uygun şekilde oksijendesteği yapmak önemlidir. Oksijen satürasyon değerini 92-96 arasında tutmak için nazal kanüllerveya solunum maskeleri kullanılabilir. Klinik ve semptomatik iyileşme olmayan ve oksijen açlığı fazla olan hastalarda, yüksek basınçlı oksijen tedavileri, mekanikventilasyon ve entübasyon kullanılabilecek diğer tedavi yöntemleri arasında gösterilmektedir (111).

2.2.10 COVID-19 Aşısı

Dünya sağlık örgütü tarafından hastalığın yayılmasının kontrol altına sağlanması için birden çok aşının kullanılmasına izin verilmiştir. DSÖ tarafından yapılan son yapılan güncellemede 199 aşının preklinik çalışmalarda, 172 aşının ise klinik çalışma fazlarında olduğu ifade edilmiştir. Bu aşı gruplarının %32'sini protein üniteleri bulunan aşılar oluştururken, %23'ü RNA aşıları, %13'ünü viral vektörler ve %13'ünü inaktif virüs aşılarından oluşmaktadır (112).

Sağlık Bakanlığı tarafından paylaşılan verilere göre ülkemizde birdoz aşı uygulanan kişi sayısı 57.939.938, iki doz aşı uygulanan kişi sayısı 53.175.663 ve üç doz uygulanan kişi sayısı 28.220.243 olarak paylaşılmıştır. Toplumda iki doz aşı uygulama oranı %85,67 olarak gösterilmektedir (113).

Dünya sağlık örgütü tarafından onaylanan mRNA aşılarından bir tanesi Pfizer-BioNTech firması tarafından üretilen aşıdır. Bu aşı, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 12 yaş ve üzerindeki kişiler için onaylanmış tek aşıdır ve 6 aydan 11 yaş arası olan çocuklar için acil kullanım izni kapsamında olan bir aşıdır(114).

Moderna firması tarafından yapılan mRNA temelli COVID-19 aşısı ise, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 18 yaş üzerinde kullanım uygun izin çıkmış ve 6 ay ve üzeri bireylerde acil kullanım izni verilmiştir(115).

Halk sağlığı tarafından incelendiğinde, bu pandeminin kontrol altına alınması ve SARS-CoV-2 virüsünün yayılımını kontrol altına almak için başvurulmuş önlemlerin yanı sıra aşılar çok önemli bir faktörü oluşturmaktadır. Aşılama neticesinde vücutta gelişen nötralize edici antikorlar sayesinde insan vücudunda enfeksiyona karşı bir savunma mekanizması oluşturulmuş olur. DSÖ verilerine göre dünya çapında 12 milyardan fazla dozda COVID-19 aşısı uygulanmıştır(116).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesine(YBÜ) 01/09/2020 ile 28/02/2021 tarihleri arasında Covid-19 nedeniyle kabul edilerek tedavi gören hastalarda yapılan retrospektif ve tanımlayıcı nitelikte bir araştırmadır

Çalışma öncesi Adıyaman Üniversitesi'ne 07.10.2022 tarihinde tez konusu onayı başvurusu yapılmıştır. Çalışma protokolü Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.10.2022 tarihinde 2022/7-16 karar sayısı ile etik ve bilimsel yönden herhangi bir sakınca bulunmamış ve onaylanmıştır.

3.2 Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız hastane tabanlı, tek merkezli olan retrospektif bir çalışma olup dosya taraması şeklinde yapılmıştır. Çalışmaya 01/09/2020 ile 28/02/2021 arasında Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesine(YBÜ)'de Covid 19 tanısı ile yatan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme ve çalışmada dışlanma kriterleri Tablo 1 ve 2'te gösterilmiştir.

Tablo 2.Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 40-90 yaş arası olgular2. Yoğun Bakım Ünitesinde 48 saatten fazla süre ile takip edilmiş olgular3. Covid-19'a bağlı pnömoni/AcuteRespiratoryDistressSyndrome(ARDS) olguları4. Laboratuar verileri eksiksiz olan olgular |
|---|

Tablo 3. Çalışmada dışlanma kriterleri

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. <40 ile >90 yaş olan hastalar2. Gebe , emziren, malignensi öyküsü olan hastalar3. 48 saatten daha kısa süre takipli olgular4. Laboratuvar parametrelerinden en az birinden eksik sonuç olan olgular5. Covid-19 testi negatif olan olgular |
|--|

3.2 İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Bakılan parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağıldığı durumlarda iki grup karşılaştırmalarda student t test, normal dağılmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiveroperatingcharacteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için duyarlılığı %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Özgüllük=0), eğri altında kalan alanın (AUC) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $p < 0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek duyarlılık ve özgüllük noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. Hastaların hastane içi mortalitelerinin bağımsız öngörücülerini tahmin etmek için biyobelirteçlerin multivariyant analizi yapıldı. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 26 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'ne 01/09/2020 ile 28/02/2021 tarihleri arasında Covid-19 nedeniyle kabul edilen 155 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %40.6'sı (n=63) kadın, %59.4'ü (n=92) erkekti. Cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu. Ex olanla olmayan arasında p değeri anlamlı değildi. Yatış süresi daha fazla olanlarda p değeri anlamlı bulundu. Hastaların yaş ortalaması 72.39 ± 12.19 'du. Kadın hastaların yaş ortalaması 75.16 ± 10.55 , erkek hastaların yaş ortalaması 70.49 ± 12.92 'di. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi 9.94 ± 6.95 'di. Kadın hastaların yatış süresi ortalaması 9.92 ± 6.66 , erkek hastaların yatış süresi ortalaması 9.95 ± 7.17 'idi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Hastane içi mortalite durumlarına Göre Demografik Özellikleri, Biyobelirteçlerin Ortalama Değerleri ve Prognozu

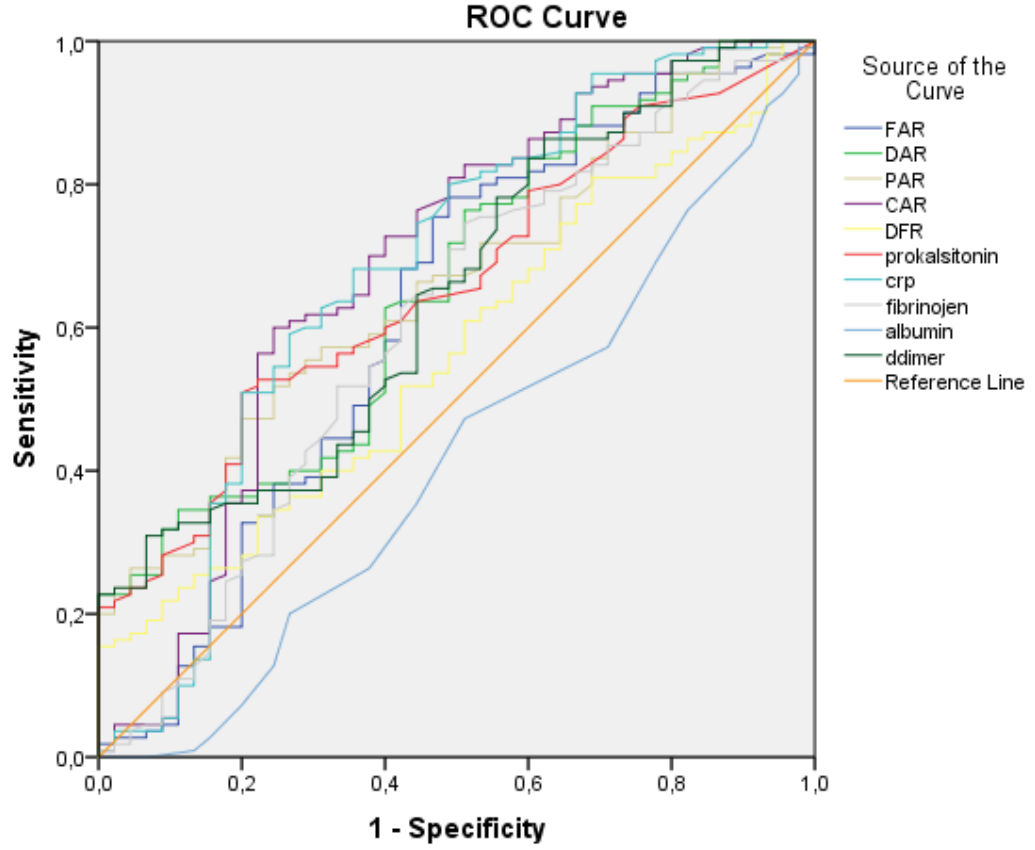
	Exitus (n=110)	Sağ (n=45)	p değeri
Yaş (yıl) ortalama$\pm$SD	73.51 $\pm$ 10.52	69.64 $\pm$ 15.34	0.251
Cinsiyet (n) (%)			
Kadın	47 (74.6)	16 (25.4)	0.409
Erkek	63 (68.5)	29 (31.5)	
YBÜ Yatış Süresi (gün) ortalama$\pm$SS	10.91 $\pm$ 7.15	7.56 $\pm$ 5.84	0.001
Biyobelirteçler ortalama$\pm$SS			
CRP	14.73 $\pm$ 11.37	10.62 $\pm$ 9.58	<0.0001
D-dimer	7207.4 $\pm$ 17150.10	1592.24 $\pm$ 958.80	0.004
Fibrinojen	558.50 $\pm$ 158.67	501.76 $\pm$ 191.06	0.047
Prokalsitonin	3.99 $\pm$ 12.31	0.63 $\pm$ 0.93	0.002
Albumin	2.51 $\pm$ 0.39	2.64 $\pm$ 0.43	0.112
DFR	20.78 $\pm$ 66.43	9.39 $\pm$ 17.50	0.187
CAR	6.16 $\pm$ 4.77	4.04 $\pm$ 3.91	<0.0001
PAR	1.75 $\pm$ 5.34	0.25 $\pm$ 0.39	0.002
DAR	3057.45 $\pm$ 7216.24	612.01 $\pm$ 377.41	0.002
FAR	233.06 $\pm$ 105.60	199.49 $\pm$ 95.00	0.02

CRP: C-Reaktif Protein **DFR:** D-Dimer/Fibrinojen oranı **CAR:** CRP/Albumin oranı **PAR:** Prokalsitonin/Albumin oranı **DAR:** D-Dimer/Albumin oranı **FAR:** Fibrinojen/Albumin oranı **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

Hastaların mortalite durumlarına bakıldığında, % 71.0'ı (n=110) ex oldu. Kadın hastaların %74.6'sı (n=47) ex olurken, erkek hastaların %68.5'i (n=63) ex oldu. Hastaların prognozunu değerlendirmek için kullanılan biyobelirteçlerden CRP, Fibrinojen, Prokalsitonin, D-dimer, CAR, PAR, FAR, DAR ex meydana gelen hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0.05$). CRP'nin p değeri $< 0,0001$, CAR'ın p değeri $< 0,0001$ idi (Tablo 4).

ROC eğrileri Şekil 9'da, bu eğrilere ait analitik analizse Tablo 5'de özetlenmiştir. Hastaların ROC analizlerine göre 10 parametreden 8 tanesinin mortaliteyi ön görme gücünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Yapılan karşılaştırmalarda eğri altındaki alan ile belirlenen prediktif değerler arasında en yüksek öngörme gücünün CAR'da (AUC: 0.686, %95 GA 0.585-0.787, $p < 0.0001$) olduğu belirlendi. CAR'ın cut-off değeri 4.65 alınması durumunda sensitivitenin %60 ve spesifitenin %75.6 olduğu tespit edildi.

CAR'dan sonra en yüksek AUC değeri; CRP'nin (AUC: 0.683, %95 GA 0.581-0.784, $p < 0.0001$) olup, mortaliteyi tahmin etme gücünde cut-off değeri 8.2 alındığında sensitivite %80 iken spesifite %51.1 olarak tespit edildi. CRP'den sonra en yüksek AUC değeri PAR (AUC: 0.659, %95 GA 0.570-0.749, $p = 0.002$) olup, mortaliteyi tahmin etme gücünde cut-off değeri 0.19 olarak alındığında sensitivite %51.8 spesifite %75.6 olarak saptandı (Tablo 5).



Şekil9.D-dimer, CRP, Prokalsitonin, Fibrinojen, Albumin, D-Dimer/Fibrinojen oranı, CRP/Albumin oranı, Prokalsitonin/Albumin oranı, D-Dimer/Albumin oranı, Fibrinojen/Albumin oranının mortaliteyi ön görme gücüne ait ROC eğrisi

Tablo 5.CRP, Prokalsitonin, Fibrinojen, CRP/Albumin oranı, Prokalsitonin/Albumin oranı,Fibrinojen/Albumin oranı, D-dimer, D-dimer/Albuminoranı'nınmortaliteyi ön görme gücüne ait ROC eğrisinin analizi

Biyobelirteçler	AUC	Standart Hata	%95 GA	Cut-off	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	p
CRP	0.683	0.052	0.581-0.784	8.2	80.0	51.1	<0.0001
Prokalsitonin	0.658	0.046	0.569-0.748	0.5	50.9	80.0	0.002
Fibrinojen	0.602	0.053	0.498-0.705	463	74.5	48.9	0.047
PAR	0.659	0.046	0.570-0.749	0.19	51.8	75.6	0.002
CAR	0.686	0.052	0.585-0.787	4.65	60.0	75.6	<0.0001
FAR	0.619	0.054	0.513-0.724	181.59	78.2	51.1	0.02
D-dimer	0.647	0.048	0.553-0.742	963	86.4	37.8	0.004
DAR	0.658	0.048	0.564-0.751	458.93	76.4	48.9	0.002

CRP:C-Reaktif Protein **CAR:** CRP/Albumin oranı **PAR:** Prokalsitonin/Albuminoranı**FAR:**Fibrinojen/Albumin oranı **DAR:** D-Dimer/Albumin oranı **AUC:** Eğri Altındaki Alan

ROC analizinde mortalite için belirlenen cut-off değerlerine göreprognos değerlendirmesi Tablo 6'te yapılmıştır. Mortaliteyi ön görme gücü yüksek olan 8 parametre cutoff değerleri kullanılarak 2 gruba ayrıldı.

Hastalar, prokalsitonin, d-dimer, CRP, fibrinojen, CAR, PAR, FAR, DAR parametrelerinin cutoff değerlerine göre 2 gruba ayrıldığında, cutoff değerinden yüksek olan gruplarda mortalite görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$). YBÜ yatış sürelerine bakıldığında, bütün

parametrelerde cutoff değerine göre oluşturulan 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6.Hastaların CRP, Prokalsitonin, Fibrinojen, CRP/Albumin oranı, Prokalsitonin/Albumin oranı, ve Fibrinojen/Albumin oranının cut-off değerlerine göre prognoz değerlendirmesi

Biyobelirteçler	Mortalite Durumu				p	Ybü yatış süresi	p
	Exitus		Sağ				
	Sayı	%	Sayı	%			
Prokalsitonin							
< 0.5	54	61.9	36	38.1		9.76±6.73	0.917
≥ 0.5	56	80.0	9	20.0	<0.001	9.97±7.52	
CRP							
< 8.2	22	48.9	23	51.1		10.40±8.13	0.891
≥ 8.2	88	80.0	22	20.0	<0.001	9.60±6.52	
Fibrinojen							
< 463	28	56.0	22	44.0		9.97±7.82	0.876
≥ 463	82	78.1	23	21.9	0.005	9.79±6.65	
PAR							
< 0.19	53	61.6	33	38.4		9.79±6.75	0.854
≥ 0.19	57	82.6	12	17.4	0.04	9.92±7.45	
CAR							
<4.65	21	47.7	23	52.3		9.87±7.78	0.650
≥ 4.65	89	80.2	22	19.8	<0.001	9.84±6.75	
FAR							
< 181	28	53.8	24	46.2		9.22±7.20	0.222
≥ 181	82	79.6	21	20.4	<0.001	10.16±6.96	
D-Dimer							
< 963	15	46.9	17	53.1		10.22±7.50	0.972
≥ 963	95	77.2	28	22.8	<0.001	9.86±6.82	
DAR							
< 459	26	54.2	22	45.8		11.25±7.37	0.11
≥ 459	84	78.5	23	21.5	0.002	9.35±6.69	

CRP: C-Reaktif Protein **CAR:** CRP/Albumin oranı **DAR:** D-Dimer/Albumin oranı **PAR:** Prokalsitonin/Albumin oranı **FAR:** Fibrinojen/Albumin oranı

Çoklu regresyon analizi sonucunda YBÜ'ne yatışlarının ilk gününde bakılan biyobelirteçlerden hiçbirinin mortaliteyi tahmin etme açısından bağımsız bir öngörücü olmadığı saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Yatışlarının İlk Günü Mortalitesinin Tahmini için Çoklu Regresyon Analizi

	OR	%95 GA		p
		Alt sınır	Üst sınır	
CAR	0.642	0.236	1.747	0.385
FAR	0.995	0.968	1.023	0.724
PAR	1.243	0.020	78.192	0.918
DAR	1.003	0.998	1.009	0.205
CRP	1.220	0.801	1.859	0.355
D-dimer	0.999	0.997	1.001	0.298
Fibrinojen	1.005	0.993	1.016	0.445
Prokalsitonin	1.240	0.239	6.439	0.798

CRP: C-Reaktif Protein **CAR:** CRP/Albumin oranı **PAR:** Prokalsitonin/Albumin oranı **FAR:** Fibrinojen/Albumin oranı

5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığında yoğun bakım ihtiyacını öngörmede, hastalığın seyrinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olup tanı ve prognozunda kullanılan birçok parametre vardır (5).

COVID-19 hastalığı ile hastaneye yatışı yapılan hastalarda sık rastlanılan laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, trombositopeni, yüksek alaninaminotransferaz(ALT) ve aspartataminotransferaz(AST) düzeyleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. C-reaktif protein(CRP), ferritin,eritrosit sedimantasyon hızı, D-Dimer), yüksek LDH düzeyleri, ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler bildirilmiştir. Başvuru anında, bakteriyel enfeksiyon eklenmedikçe prokalsitonin seviyeleri genellikle normaldir, ancak yoğun bakım gerektiren hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Prokalsitonin yüksekliği olması sekonder bakteriyel enfeksiyona işaret eder (49, 50, 51).

Tanı anında ve hastalık süresince devam eden yüksek D-dimer seviyeleri ve şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere birçok laboratuvar testi(yüksekLDH, ferritin, troponin I, PaO₂<90mm Hg ve IL-6 seviyeleri) şiddetli hastalık ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (52, 53).

CRP ve albümin, hastaların akut inflamatuvar ya da enfeksiyon durumlarını değerlendirmek üzere bakılan basit, ucuz ve kolay erişilebilir akut faz proteinlerindendir. CRP, başta IL-6 olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna yanıt olarak karaciğerde üretilir ve dolaşıma salınır. CRP yükselmeleri, enfeksiyöz hastalıklar ve enfeksiyöz olmayan enflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı olarak akut ve kronik enflamasyonile birlikte ortaya çıkar. Son derece duyarlı tahlillerle saptanan CRP düzeylerinde mütevazı artışlar akut veya kronik inflamatuvar durumların yokluğunda metabolik streslerle ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. CRP düzeyleri akut inflamasyonda hastalık şiddeti ile korele bir şekilde serumda hızla artar ve inflamasyon gerilediğinde ise azalmaya başlar. CRP aynı zamanda kanser, travma, cerrahi stres, otoimmün hastalıklar, sepsis gibi akut veya kronik çeşitli inflamatuvar hastalıklarda kötü prognoz göstergesidir (117).

Covid-19 hastalarında sitokin fırtınası ile birlikte birçok inflamatuvar parametre gibi CRP'nin de düzeyi artar. Bu nedenle, COVID-19'da artmış CRP düzeyi hastalığın ciddiyeti, mortalite oranı, akut solunum yetmezliği ve görüntülemelerde akciğer parankim tutulum derecesi ile ilişkilendirilmiştir (118). Bizim çalışmada da CRP parametresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Albümin karaciğerde sentezlenen bir negatif akut faz proteini olup onkotik basıncın korunması, intravasküler moleküllerin taşınması, inflamasyon gibi durumlarda rol oynar ve aynı zamanda nutrisyon durumunun da bir biyobelirteci olarak kullanılır (119). Hipoalbumineminin kronik inflamatuvar hastalık, sepsis ve daha birçok farklı hastalıkta ve cerrahi stres altındaki hastalarda kötü prognostik bir biyobelirteç olduğu bilinmektedir. COVID-19 hastalarında da düşük serum albümin konsantrasyonları hastalık şiddeti ve olumsuz sonuçları ile ilişkilendirilmektedir. Tam olarak aydınlatılamasa da hipoalbuminemiden sorumlu patofizyolojik mekanizmanın artmış vasküler geçirgenliğe bağlı olarak albüminin interstisyel alana ekstrasvazasyonu ve artmış albümin dağılım hacmi olduğu düşünülmektedir. Albümin bir negatif akut faz proteini, CRP ise pozitif akut faz proteindir(119). Bu çalışmamızda bakılan albümin değerleri hastaların YBÜ'ne kabul edildiği gün baz alınarak incelenmiştir. Albümin değerinin yatış süresi boyunca belirli aralıklarla seyri nasıl etkilediğine bakmadık. Bundan dolayı albumin değerinin mortaliteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını düşünmekteyiz.

CRP ve albüminin bir indekste birleştirildiği serum CAR çeşitli hastalıklarda prognoz göstergesi olarak kullanılmıştır. İlk kez Fairclough ve ark. tarafından tanımlanan CAR, akut tıbbi durumlar sebebiyle sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda prognozu öngörmede albümin ve CRP albümin değerlerinden daha iyi bir prognostik doğruluğu olduğuna inanılmaktadır (120). Aynı zamanda literatürde COVID-19'un şiddeti ve mortalitesini değerlendirilmek için serum CAR'ın kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Yapılan birçok çalışma, CAR COVID-19 hastalığı için prognostik belirteçler olarak umut verici olduğunu göstermiştir (120). Ancak, bunların etkileri belirsizliğini korumaktadır.

Güney BÇ ve arkadaşları 2021’de yaptığı retrospektif bir çalışmada Covid-19 pnömonisi ile yatırılan 275 hastada CRP/albumin oranının hastane içi mortalite için bağımsız bir prognostikbiyobelirteç olduğunu göstermişlerdir. Hastaları CRP/albumin oranına göre 3 gruba (T1[<0,29], T2 [0.29 ile 1.56 arasında], T3 [1,59 ile 11.19 arasında]) ayırmışlardır (albumin birimi g/L olarak alınmış). Çalışmada yer alan hastalarda ölüm oranı %12 olup hastane içi mortalite oranları T3 grubunda T1 grubuna göre 8,2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (121).

Wang X ve arkadaşlarının retrospektif olarak hastaların verilerini inceleyerek yapmış olduğu bir çalışmada 60’ı hafif, 30’u ağır toplam 90 hasta ele alınmıştır. Çalışmada Covid 19 hastalığının şiddeti ile CRP/albumin oranı arasında pozitif korelasyon görülmüş ve kesme değeri 0,296 ile şiddetli hastalık tahmini için %76,7 duyarlılık %80,4 özgüllük elde etmişlerdir (122).

2020 başlarında Çin’de yapılan retrospektif olarak yürütülen bir çalışmada 465 şiddetli Covid 19 hastası ölüm ve kritik hastalığa ilerleyişine göre stabil ve progresif olarak iki gruba ayrılmışlardır. Yüksek CRP/albumin oranı (≥ 1.843) olan hastalarda klinik bozulma oranı belirgin şekilde daha yüksekti (log - sıra p < 0.001). Yüksek CRP/albumin oranı (≥ 1.843), yüksek hastane mortalite oranları, yoğun bakım ünitesine kabul, invaziv mekanik ventilasyon ve daha uzun hastanede kalış oranları ile yakından ilişkiliydi (123).

Mart 2020- Mart 2021 arasında üçüncü basamak bir hastanede yatan 2309 Covid 19 hastasının retrospektif olarak analiz edildiği bir çalışmada şu ifadeler kullanılmaktadır; hastaların çoğunda (%85,8) başvuru sırasında ciddi veya kritik Covid 19 tanısı vardı. Medyan CRP, albumin ve CRP/albumin oranı sırasıyla 91mg/L, 32g/L ve 2.92 idi. Yüksek CRP/albumin oranı, hastanede yatış sırasında solunum yetmezliği eğilimi, yüksek akışlı oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon gereksiniminin artması, bakteriyemi vakalarının artması, derin ventrombozunun daha fazla görülmesi, miyokard enfarktüsünün daha düşük görülmesi, daha yüksek 30 günlük mortalite ile daha yüksek oranda ilişkiliydi. CAR, hastanede yatan Covid 19 hastalarının prognozunu iyileştirmek ya da tahmin etmek için iyi bir potansiyele sahip görünüyordu (124).

Görüldüğü üzere literatürde CRP/albumin oranı birçok inflamatuvar patolojide mortalite ve kliniğin ciddiyetini ön görmede ya da kliniği yorumlama sürecinde kullanılmış ve istatistiksel olarak anlamlı veriler rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da aynı şekilde incelediğimiz parametreler içerisinde en anlamlı sonuçlar CAR ve CRP parametresinde çıkmıştır ve literatüre uyumludur.

Covid 19 hastalarının laboratuvar tetkiklerinde fibrinijen ve D-dimer seviyelerinde artış görülebilirken hafif trombositopeni, hafif uzamış protrombin zamanı ve tromboplastin zamanı da eşlik edebilir. Hastalığın ciddiyeti arttıkça budeğerlerdeki değişiklikler daha belirgin hale gelir. COVID-19 endotelial neden olarak hiperpıhtılaşmaya neden olur (5). Hiperkoagülasyon Covid-19'da kötü prognoz ile ilişkili olup, hiperkoagülasyonun en önemli parametrelerinden biri D-dimer'dir. Birçok çalışma mortaliteyi ön görmede D-dimer düzeylerinin güçlü bir belirteç olduğunu göstermiştir (125).

D-dimer spesifik olmamakla birlikte intravasküler trombusün fibrinolizini temsil eder ve serumda tespit edilebilen bir fibrin yıkım ürünüdür. Covid 19'lu hastalarda D-dimer artışının mekanik düzeyini anlamak, hastalık yönetiminde yardımcı olabilir. Bu hastalarda artan D-dimer seviyeleri virüse karşı inflamatuvar yanıtı ya da trombin üretimini artıran endotel hücrelerinin işlev bozukluğuna bağlı olabilir. Hipoksi de hem viskoziteyi hem de transkripsiyon faktörüne bağlı sinyal yolunu etkileyerek koagülasyona eğilimi artırıyor olabilir. Ayrıca yaş, altta yatan hastalıklar ve uzun süreli hastanede yatış gibi risk faktörleri de üzerine eklenince hastalarda ciddi bir hiperkoagülabilité durumu ortaya çıkmaktadır (126).

Covid 19 enfeksiyonunda artmış D-dimer seviyelerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Nugroho J ve arkadaşlarının 2021'de yapmış olduğu bir meta-analiz çalışmasında toplam 29 çalışma ve 4328 hastaincelenmiştir. Ağır hastalarda, müracaat esnasında ağır olmayan hastalara göre dahayüksek D-dimer seviyeleri tespit edildi. Yoğun bakım ünitesine yatırılması gereken hastalarda D-dimer değerleri, yoğun bakım ünitesine yatırılması gerekmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Başvuru

sırasında yükselen D-dimer seviyeleri, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda artan hastalık şiddeti ve mortalite riski ile ilişkilendirildi (127).

Li Y ve arkadaşlarının 2021'de yapmış olduğu bir meta-analizde 66 çalışmadan 40,614 Covid 19 hastası incelenmiştir. Havuzlanmış veriler, yüksek D-dimer grubundaki hastaların düşük D-dimer grubundakilere göre daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir. D-dimer, Covid 19 mortalitesi için bağımsız bir öngörücü olarak tanımlandı. 0,5 µg/ml, 1 µg/ml ve 2 µg/ml'yi içeren bir dizi değer, klinik kullanım için D-dimer eşik değeri olarak belirlenebilir. D-dimer'in ölçülmesi ve izlenmesi, klinisyenlerin acil tıbbi önlemler almasına ve Covid 19'un prognozunu tahmin etmesine yardımcı olabilir (128). Bizim çalışmamızda da D-Dimer parametresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Yüksek D-dimer ve fibrinojenin nedeni olan hiperpıhtılaşma, hastanede yatan COVID-19 hastalarında sık görülür ve ciddiyetin bir göstergesidir. DAR, yeni inflamasyon belirteçlerinden biri olup hiperkoagülasyonu ve COVID-19 hastalığındaki prognozu göstermede daha etkili olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada bu amaçla D-dimer, albümin, fibrinojen ve FAR ve DAR kullanılmıştır (129).

Küçükceran ve ark. 2021 yılında acil servise başvuran Covid-19 hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, DAR belirtecinin mortalitenin bağımsız bir faktör olduğunu saptamışlardır (130). Şenol'un 2022 yılında acil servise başvuran covid 19 hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada, FAR'ın DAR ve D-dimer ortanca değerleri yoğun bakım grubunda servis grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamıştır. D-dimer ve DAR'ın yoğun bakıma yatış ve hastane içi mortaliteyi öngörmede kullanılabilecek parametreler olabileceğini düşünmüştür (131). Bizim çalışmamızda da DAR belirteci ROC Analizinde mortaliteyi ön görme gücünün anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık ve bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumludur.

Fibrinojen üç çiftpolipeptit zincirinden meydana gelen fibröz bir yapıya sahip glikoproteindir. İnterlökin-6 (IL-6) uyarısıyla hepatositlerde ve

fibroblastlarda fibrinojen sentezlenir. Fibrinojenin yarı ömrü 3-5 gündür. Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyonun belirteci gibi vücutta birçok işlevi vardır. Aynı zamanda kan viskozitesinin başlıca düzenleyicisi fibrinojendir (132). Kronik inflamatuvar süreçler IL-6 artışına neden olarak karaciğerden fibrinojen üretimini arttırabilir. Fibrinojen ve endotel hücreleri arasında yakın ilişki vardır. Fibrinojen ve endotel hücreleri kenetlenir, beraberinde bazı vazoaktif maddeler açığa çıkar. Bu maddelerin etkisiyle endotel yüzeyinin geçirgenliği değişir. Subendotelyal boşlukta fibrinojen birikimi olur. Aterosklerozda erken dönemde endotelde fibrin-fibrinojen birikimi gözlenir(133). Tüm bu süreçler fibrinojenin endotel disfonksiyonda arttığına işaret etmektedir. Birçok çalışma Covid-19 hastalarında fibrinojen seviyelerinin anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hatta çalışmalar fibrinojen yüksekliğini Covid-19 hastalığının prognozunu tahmin etme de büyük öneme sahip olduğunugöstermektedir (134). Bizim çalışmamızda da fibrinojen parametresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Yeni inflamasyon belirteçlerinden biri FAR'dır. Endotel disfonksiyonu ve aterosklerozda alta yatan sebeplerden biri de inflamasyondur. Fibrinojen pıhtılaşma proteini olmakla beraber pozitif bir akut faz proteinidir ve inflamasyon durumunda artar. Albumin ise negatif akut faz proteinidir. Kronik ve akut inflamasyonda albümin azalır. Bu sebeple endotel disfonksiyonun temelinde inflamasyonolduğunu kabul edersek fibrinojen seviyelerinde artış, albumin seviyelerinde azalma olacaktır. Bir hastanın prognozunda inflamasyon ve beslenmenin rolleri dikkate alınarak, FAR, kardiyovasküler hastalıkları ve kanserleri olan hastalar için bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (135).

Yine bir dizi çalışma FAR COVID-19'un ciddiyetini ve mortalitesini tahmin etmedeki doğruluğunu ele almıştır. Bununla birlikte, FAR prognostik değerini destekleyen kanıtlar önceki tek merkezli gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir (136, 137). FAR, kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda klinik sonuçları tahmin etmek için bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. FAR, hiper pıhtılaşmanın ilerlemesini göstermede fibrinojenden daha hassas ve spesifik bir belirleyici olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (138). Ancak 2019

koronavirüs hastalığı (COVID-19) olan hastaların prognozu ile ilişkisi belirsizliğini korumaktadır.

Afşin ve ark. 2021 yılında yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan Covid-19 hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, FAR belirtecinin mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu bulmuşlardır (136). Xiaoji ve ark. 2020 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada FAR'ın mortalite için bağımsız bir faktör olduğunu saptamışlardır (139). Çekiç ve ark. 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada FAR için ROC eğrisinde, FAR 13,84 ((AUC: 0,808 (0,771-0,844)); %74,9 duyarlılık, %74,6 özgüllük; P = ,000) olarak belirlenmiş ve Mortaliteyi ön görme gücü açısından anlamlı bir fark olduğunu saptamışlardır (137). Bizim çalışmamızda da FAR belirteci ROC Analizinde mortaliteyi ön görme gücünün anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık ve bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumludur.

Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DFR'nin klinik olarak kötüleştikçe daha da yükseldiği ve bu oranın yükseldikçe mortalitenin daha da yükseldiği bulunmuştur. Ölen hastalarda DFR değeri 1 'den yüksek bulunmuştur (140). Kalp yetmezliği olan COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada başvuru sırasındaki yüksek DFR değerleri kardiyojenik şok, mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastane içi mortalite gibi klinik sonuçları öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızda 155 hasta verisi ile yapılan analizlere göre DFR değerleri mortaliteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Prokalsitonin, tiroid bezindeki parafoliküler C hücrelerinde üretilen kalsitoninin kaynağıdır. Bakteriyel enfeksiyon durumlarında, proinflatuvar cevap olarak prokalsitonin artar. Bu sebeple bir akut faz reaktanı olarak da bilinmektedir. Biyokimyasal, hematolojik ve prognoz değerlendirmesinde inflamatuvarbiyobelirteçler ve COVID-19'un araştırmalarının odak noktası olmuştur. Birçok çalışmada şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda prokalsitonin seviyelerinde artış ve albümin seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir (142, 143). Bizim çalışmamızda da prokalsitonin parametresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Ayrıca prokalsitonin ve albümin testleri hastalık progresyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur ve COVID-19 prognozu Prokalsitonin'in albümine oranı (PAR) ile belirlenen yeni bir inflamatuvar belirteç ortaya çıkmıştır. Son çalışmalar ürosepsis ve nozokomiyal kan dolaşımı hastalıklarında tanı ve hastalığın şiddet tahminini belirlemek için PAR'ın güvenilir bir gösterge olduğunu bildirmiştir (144, 145). Yapılan başka bir çalışmada PAR'ı yüksek olan hastaların mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuş, ayrıca PAR'ın COVID-19 enfeksiyonunda erken septik şok gelişimi için bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (146). Ancak COVID-19 ciddiyetini değerlendirmede PAR belirteci belirsizliğini korumaktadır. Bizim çalışmamızda da PAR belirteci ROC Analizinde mortaliteyi ön görme gücünün anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık ve bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumludur.

Çalışmamızdaki kısıtlıklar; bakılan biyokimyasal parametreler hastaların YBÜ'ne kabul edildiği gün baz alınarak incelenmiştir. Bakılan bu parametrelerin yatış süresi boyunca belirli aralıklarla seyri nasıl etkilediği incelenmemesi, çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması, hastaların sadece yoğun bakım yatış sürecindeki verileri analiz edilmiş olup yoğun bakım sonrası klinik gidişleri dikkate alınmamış olması sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, CAR, PAR, DAR, FAR belirteçlerinin COVID-19 hastalarında şiddetli hastalığı, kötü prognozuve mortaliteyi öngörebileceğini göstermiştir ve gelecekte bu konu ile ilgili yapılacak olan çalışmalar için yol gösterici olmuştur. Bu nedenle, erken tedavi planlaması yapılarak komplikasyon gelişimi, YBÜ ihtiyacı ve mortalite gibi kötü sonuçların azaltılması için bu belirteçlerin kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Günlük pratikte çoğunlukla kullanılan bu inflamasyon biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi hem ucuz hem de pratik bir yöntemdir. Erken evrede kolay bir şekilde elde ettiğimiz bu inflamatuvar belirteçler sayesinde Covid-19 şiddeti öngürülebilir. Bu çalışmatek merkezli ve retrospektif olması nedeniyle bu konuda daha çok hasta ile, çok merkezli ve prospektif yürütülen çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. File T. M. (2003). Community-acquired pneumonia. *Lancet* (London, England), 362(9400), 1991–2001.
2. Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B., & Ivanov, A. V. (2018). Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses*, 10(8), 392.
3. Richman, Douglas D., Richard J. Whitley, and Frederick G. Hayden, eds. *Clinical virology*. John Wiley & Sons, 2020.
4. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: methods and protocols*, 1-23.
5. Prof. Dr. Ahmet Ursavaş, Prof. Dr. Halis Akalın. COVID-19. 2021
6. Bakanlığı, T. S. (2020). COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. Erişim (Erişim Tarihi: July 16, 2020).
7. WHO. "'Novel coronavirus-China'" (WHO, 2020)." (2020).
8. Naserghandi, A., Allameh, S. F., & Saffarpour, R. (2020). All about COVID-19 in brief. *New microbes and new infections*, 35, 100678.
9. Bojdani, E., Rajagopalan, A., Chen, A., Gearin, P., Olcott, W., Shankar, V., Cloutier, A., Solomon, H., Naqvi, N. Z., Batty, N., Festin, F. E. D., Tahera, D., Chang, G., & DeLisi, L. E. (2020). COVID-19 Pandemic: Impact on psychiatric care in the United States. *Psychiatry research*, 289, 113069.
10. Amparore, D., Campi, R., Checcucci, E., Sessa, F., Pecoraro, A., Minervini, A., Fiori, C., Ficarra, V., Novara, G., Serni, S., & Porpiglia, F. (2020). Forecasting the Future of Urology Practice: A Comprehensive Review of the Recommendations by International and European Associations on Priority Procedures During the COVID-19 Pandemic. *European urology focus*, 6(5), 1032–1048.
11. Schrag, D., Hershman, D. L., & Basch, E. (2020). Oncology Practice During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*, 323(20), 2005–2006.
12. Tang, B., Shojaei, M., Wang, Y., Nalos, M., Mclean, A., Afrasiabi, A., Kwan, T. N., Kuan, W. S., Zerbib, Y., Herwanto, V., Gunawan, G., Bedognetti, D., Zoppoli, G., Ballestrero, A., Rinchai, D., Cremonesi, P., Bedognetti, M.,

- Matejovic, M., Karvunidis, T., Macdonald, S. P. J., ... PREDICT-19 consortium (2021). Prospective validation study of prognostic biomarkers to predict adverse outcomes in patients with COVID-19: a study protocol. *BMJ open*, 11(1), e044497.
13. Zhao, X., Ding, Y., Du, J., & Fan, Y. (2020). 2020 update on human coronaviruses: One health, one world. *Medicine in novel technology and devices*, 8, 100043.
 14. Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y. C., Chen, H., Mubareka, S., Gubbay, J. B., & Chan, W. C. W. (2020). Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS nano*, 14(4), 3822–3835.
 15. Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... & Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*.
 16. Mahase E. (2020). China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m408.
 17. Khan, M., Khan, H., Khan, S., & Nawaz, M. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. *Journal of medical microbiology*, 69(8), 1114–1123.
 18. Stringhini, S., Wisniak, A., Piumatti, G., Azman, A. S., Lauer, S. A., Baysson, H., De Ridder, D., Petrovic, D., Schrempft, S., Marcus, K., Yerly, S., Armbruster, I., Keiser, O., Hurst, S., Posfay-Barbe, K. M., Trono, D., Pittet, D., Gétaz, L., Chappuis, F., Eckerle, I., ... Guessous, I. (2020). Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet (London, England)*, 396(10247), 313–319.
 19. Clarke, K. E. N., Jones, J. M., Deng, Y., Nycz, E., Lee, A., Iachan, R., Gundlapalli, A. V., Hall, A. J., & MacNeil, A. (2022). Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies - United States, September 2021-

- February 2022. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 71(17), 606–608.
20. (2020). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Chinese medical journal, 133 (9), 1087–1095.
 21. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), 1831–1833.e3.
 22. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Accessed February 28, 2021.
 23. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of the replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1282, 1–23.
 24. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (London, England), 395(10224), 565–574.
 25. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185–192.
 26. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8.
 27. Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
 28. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with

- acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), 420–422.
29. Yang, M. (2020). Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. Available at SSRN 3527420.
 30. Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*, 35(3), 266–271.
 31. Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., Sarao, R., Wada, T., Leong-Poi, H., Crackower, M. A., Fukamizu, A., Hui, C. C., Hein, L., Uhlig, S., Slutsky, A. S., Jiang, C., & Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), 112–116.
 32. Dembinski, R., & Mielck, F. (2018). ARDS – Ein Update – Teil 1: Epidemiologie, Pathophysiologie und Diagnostik [ARDS - An Update - Part 1: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerz therapie : AINS*, 53(2), 102–111.
 33. Ding, Y., Wang, H., Shen, H., Li, Z., Geng, J., Han, H., Cai, J., Li, X., Kang, W., Weng, D., Lu, Y., Wu, D., He, L., & Yao, K. (2003). The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *The Journal of pathology*, 200(3), 282–289.
 34. Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*, 35(3), 266–271.
 35. Thompson, B. T., Chambers, R. C., & Liu, K. D. (2017). Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine*, 377(6), 562–572.
 36. Chen, W., Lan, Y., Yuan, X., Deng, X., Li, Y., Cai, X., Li, L., He, R., Tan, Y., Deng, X., Gao, M., Tang, G., Zhao, L., Wang, J., Fan, Q., Wen, C., Tong, Y., Tang, Y., Hu, F., Li, F., ... Tang, X. (2020). Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 469–473.
 37. Zhang, R., Li, Y., Zhang, A. L., Wang, Y., & Molina, M. J. (2020). Identify in airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-

19. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(26), 14857–14863.
38. Wu, Y., Kang, L., Guo, Z., Liu, J., Liu, M., & Liang, W. (2022). Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 5(8), e2228008.
39. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H. L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*, 382(12), 1177–1179.
40. Huang, Y., Chen, S., Yang, Z., Guan, W., Liu, D., Lin, Z., Zhang, Y., Xu, Z., Liu, X., & Li, Y. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples from Critically Ill Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(11), 1435–1438.
41. Peiris, J. S., Chu, C. M., Cheng, V. C., Chan, K. S., Hung, I. F., Poon, L. L., Law, K. I., Tang, B. S., Hon, T. Y., Chan, C. S., Chan, K. H., Ng, J. S., Zheng, B. J., Ng, W. L., Lai, R. W., Guan, Y., Yuen, K. Y., & HKU/UCH SARS Study Group (2003). Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet (London, England)*, 361(9371), 1767–1772.
42. Otter, J. A., Donskey, C., Yezli, S., Douthwaite, S., Goldenberg, S. D., & Weber, D. J. (2016). Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in health care settings: the possible role of dry surface contamination. *The Journal of hospital infection*, 92(3), 235–250.
43. Eastin, C., & Eastin, T. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28 [Online ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. *The Journal of Emergency Medicine*, 58(4), 711–712.
44. Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., & Zhang, R. (2020). Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 769–777.

45. Zayet, S., Kadiane-Oussou, N. J., Lepiller, Q., Zahra, H., Royer, P. Y., Toko, L., Gendrin, V., & Klopfenstein, T. (2020). Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes and infection*, 22(9), 481–488.
46. Mizumoto, K., Kagaya, K., & Chowell, G. (2020). Early epidemiological assessment of the transmission potential and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan City, China, January-February, 2020. *BMC medicine*, 18(1), 217.
47. Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1966.
48. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720.
49. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.
50. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 470–473.
51. 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. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069.

52. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062.
53. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513.
54. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733.
55. Xie, X., Zhong, Z., Zhao, W., Zheng, C., Wang, F., & Liu, J. (2020). Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*, 296(2), E41–E45.
56. Kong, W., & Agarwal, P. P. (2020). Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. *Radiology. Cardiothoracic imaging*, 2(1), e200028.
57. Martinelli, A. W., Ingle, T., Newman, J., Nadeem, I., Jackson, K., Lane, N. D., Melhorn, J., Davies, H. E., Rostron, A. J., Adeni, A., Conroy, K., Woznitza, N., Matson, M., Brill, S. E., Murray, J., Shah, A., Naran, R., Hare, S. S., Collas, O., Bigham, S., ... Marciniak, S. J. (2020). COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective caseseries. *The European respiratory journal*, 56(5), 2002697.
58. Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H., Leung, S. T., Chin, T. W., Lo, C. S. Y., Lui, M. M., Lee, J. C. Y., Chiu, K. W., Chung, T. W., Lee, E. Y. P., Wan, E. Y. F., Hung, I. F. N., Lam, T. P. W., Kuo, M. D., & Ng, M. Y. (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*, 296(2), E72–E78.

59. Warren, M. A., Zhao, Z., Koyama, T., Bastarache, J. A., Shaver, C. M., Semler, M. W., Rice, T. W., Matthay, M. A., Calfee, C. S., & Ware, L. B. (2018). Severity scoring of lung edema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*, 73(9), 840–846.
60. Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H., Leung, S. T., Chin, T. W., Lo, C. S. Y., Lui, M. M., Lee, J. C. Y., Chiu, K. W., Chung, T. W., Lee, E. Y. P., Wan, E. Y. F., Hung, I. F. N., Lam, T. P. W., Kuo, M. D., & Ng, M. Y. (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*, 296(2), E72–E78.
61. Pan, Y., Guan, H., Zhou, S., Wang, Y., Li, Q., Zhu, T., Hu, Q., & Xia, L. (2020). Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *European radiology*, 30(6), 3306–3309.
62. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.
63. Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z. A., Zhang, N., Diao, K., Lin, B., Zhu, X., Li, K., Li, S., Shan, H., Jacobi, A., & Chung, M. (2020). Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*, 295(3), 200463.
64. Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J. H., Chung, M., Henry, T. S., Kanne, J. P., Kligerman, S., Ko, J. P., & Litt, H. (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA – Secondary Publication. *Journal of thoracic imaging*, 35(4), 219–227.
65. Ufuk, F., & Savaş, R. (2020). Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turkish journal of medical sciences*, 50(4), 664–678.
66. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of

- CoronavirusDisease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577–582.
67. Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J. H., Chung, M., Henry, T. S., Kanne, J. P., Kligerman, S., Ko, J. P., &Litt, H. (2020). RadiologicalSociety of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. End orsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA – Secondary Publication. *Journal of thoracicimaging*, 35(4), 219–227. -
 68. Abrams, E. R., Rose, G., Fields, J. M., & Esener, D. (2020). Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *The Journal of emergency medicine*, 59(3), 403–408.
 69. Bar, S., Lecourtois, A., Diouf, M., Goldberg, E., Bourbon, C., Arnaud, E., Domisse, L., Dupont, H., &Gosset, P. (2020). The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia*, 75(12), 1620–1625.
 70. Fang, F. C., Naccache, S. N., &Greninger, A. L. (2020). The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(11), 2996–3001.
 71. Loeffelholz, M. J., &Tang, Y. W. (2020). Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections the state of the art. *Emerging microbes &infections*, 9(1), 747–756.
 72. Fang, F. C., Naccache, S. N., &Greninger, A. L. (2020). The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(11), 2996–3001.
 73. Winichakoon, P., Chaiwarith, R., Liwsrisakun, C., Salee, P., Goonna, A., Limsukon, A., &Kaewpoowat, Q. (2020). Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not RuleOut COVID-19. *Journal of clinical microbiology*, 58(5), e00297-20.

74. Theel, E. S., Slev, P., Wheeler, S., Couturier, M. R., Wong, S. J., & Kadkhoda, K. (2020). The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one?. *Journal of clinical microbiology*, 58(8), 10-1128.
75. Winter, A. K., & Hegde, S. T. (2020). The important role of serology for COVID-19 control. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(7), 758–759.
76. Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., Wang, Y., Hu, B., Chen, W., Zhang, Y., Wang, J., Huang, B., Lin, Y., Yang, J., Cai, W., Wang, X., Cheng, J., Chen, Z., Sun, K., ... Ye, F. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of medical virology*, 92(9), 1518–1524.
77. Navero-Castillejos, J., Casals-Pascual, C., Narváez, S., Cuesta, G., Hurtado, J. C., Fernandez, M., Navarro, M., Peiró-Mestres, A., Lasheras, M. V., Rodriguez, P., Pulgarín, A., Marcos, M. Á., Vila, J., & Martínez, M. J. (2022). Diagnostic Performance of Six Rapid Antigen Tests for SARS-CoV-2. *Microbiology spectrum*, 10(2), e0235121.
78. Dinnes, J., Deeks, J. J., Berhane, S., Taylor, M., Adriano, A., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Takwoingi, Y., Cunningham, J., Beese, S., Domen, J., Dretzke, J., Ferranti, Di Ruffano, L., Harris, I. M., Price, M. J., Taylor-Phillips, S., Hooft, L., Leeftang, M. M., McInnes, M. D., ... Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group (2021). Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD013705.
79. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Available at [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). March 13, 2020; Erişim Tarihi: 16 Nisan 2022.
80. Centers for Disease Control and Prevention. Using Personal Protective Equipment (PPE). Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/using-ppe.html>. April 3, 2020; Erişim Tarihi: 16 Nisan 2022
81. Frat, J. P., Thille, A. W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., Prat, G., Boulain, T., Morawiec, E., Cottureau, A., Devaquet, J., Nseir, S., Razazi, K.,

- Mira, J. P., Argaud, L., Chakarian, J. C., Ricard, J. D., Wittebole, X., Chevalier, S., Herbland, A., ... REVA Network (2015). High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England journal of medicine*, 372(23), 2185–2196.
82. Agarwal, A., Basmaji, J., Muttalib, F., Granton, D., Chaudhuri, D., Chetan, D., ... & Vandvik, P. O. (2020). High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 67(9), 1217.
83. Crimi, C., Pierucci, P., Renda, T., Pisani, L., & Carlucci, A. (2022). High-Flow Nasal Cannula and COVID-19: A Clinical Review. *Respiratory care*, 67(2), 227–240.
84. Kofod, L. M., Nielsen-Jeschke, K., Kristensen, M. T., Krogh-Madsen, R., Monefeldt-Albek, C., & Hansen, E. F. (2021). COVID-19 and acute respiratory failure treated with CPAP. *European clinical respiratory journal*, 8(1), 1910191.
85. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). 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*, 323(13), 1239-1242.
86. Cheung, J. C., Ho, L. T., Cheng, J. V., Cham, E. Y. K., & Lam, K. N. (2020). Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), e19.
87. Yamamoto, N., Yang, R., Yoshinaka, Y., Amari, S., Nakano, T., Cinatl, J., Rabenau, H., Doerr, H. W., Hunsmann, G., Otaka, A., Tamamura, H., Fujii, N., & Yamamoto, N. (2004). HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochemical and biophysical research communications*, 318(3), 719–725.
88. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquin effectively inhibit

- the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research, 30(3), 269–271.
89. Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., Wu, Y., Xiao, W., Liu, S., Chen, E., Chen, W., Wang, X., Yang, J., Lin, J., Zhao, Q., Yan, Y., Xie, Z., Li, D., Yang, Y., Liu, L., ... Xie, Q. (2020). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: openlabel, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1849.
 90. TOÇOĞLU, A. COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ.
 91. De Clercq E. (2019). New Nucleoside Analogues for the Treatment of Hemorrhagic Fever Virus Infections. *Chemistry, an Asian journal*, 14(22), 3962–3968.
 92. Kiso, M., Takahashi, K., Sakai-Tagawa, Y., Shinya, K., Sakabe, S., Le, Q. M., Ozawa, M., Furuta, Y., & Kawaoka, Y. (2010). T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(2), 882–887.
 93. Khamitov, R. A., Sia, L., Shchukina, V. N., Borisevich, S. V., Maksimov, V. A., & Shuster, A. M. (2008). Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Voprosy virusologii*, 53(4), 9-13.
 94. Şimşek-Yavuz, S., & Komsuoğlu Çelikyurt, F. I. (2021). An update of antiviral treatment of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*, 51(SI-1), 3372–3390.
 95. Singh, A. K., Singh, A., Singh, R., & Misra, A. (2021). Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(6), 102329.
 96. Gottlieb, R. L., Vaca, C. E., Paredes, R., Mera, J., Webb, B. J., Perez, G., Oguchi, G., Ryan, P., Nielsen, B. U., Brown, M., Hidalgo, A., Sachdeva, Y., Mittal, S., Osileyemi, O., Skarbinski, J., Juneja, K., Hyland, R. H., Osinusi, A., Chen, S., Camus, G., ... GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators (2022). Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *The New England journal of medicine*, 386(4), 305–315.

97. World Health Organization. (2021). Therapeutics and COVID-19: living guideline, 31 March 2021 (No. WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.1). World Health Organization.
98. Majumder, J., & Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS journal*, 23(1), 14.
99. Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., ArribasLópez, J. R., Cattelan, A. M., SorianoViladomiu, A., Ogbuagu, O., Malhotra, P., Mullane, K. M., Castagna, A., Chai, L. Y. A., Roestenberg, M., Tsang, O. T. Y., Bernasconi, E., Le Turnier, P., Chang, S. C., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., Cao, H., ... GS-US-540-5774 Investigators (2020). Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(11), 1048–1057.
100. Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., Kwong, P. D., Graham, B. S., Mascola, J. R., Chang, J. Y., Yin, M. T., Sobieszczyk, M., Kyratsous, C. A., Shapiro, L., Sheng, Z., Huang, Y., & Ho, D. D. (2021). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*, 593(7857), 130–135.
101. Villar, J., Ferrando, C., Martínez, D., Ambrós, A., Muñoz, T., Soler, J. A., Aguilar, G., Alba, F., González-Higueras, E., Conesa, L. A., Martín-Rodríguez, C., Díaz-Domínguez, F. J., Serna-Grande, P., Rivas, R., Ferreres, J., Belda, J., Capilla, L., Tallet, A., Añón, J. M., Fernández, R. L., ... dexamethasone in ARDS network (2020). Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(3), 267–276.
102. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934–943.

103. RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(8), 693–704.
104. Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., Del Sorbo, L., Cubillo-Gracian, A., De La Zerda, D. J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., Matharu, B., ... Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 384(16), 1503–1516.
105. Wang, Y., Zhang, Y., Yu, Q., & Zhu, K. (2020). Convalescent Plasma Coupled With Medications for the Treatment of a Severe COVID-19 Patient: Drugs Analysis and Pharmaceutical Care Based on the Newly Established Guidelines for COVID-19 Remedy. *Frontiers in pharmacology*, 11, 966.
106. Sekine, L., Arns, B., Fabro, B. R., Cipolatti, M. M., Machado, R. R. G., Durigon, E. L., Parolo, E., Pellegrini, J. A. S., Viana, M. V., Schwarz, P., Lisboa, T. C., Dora, J. M. S., Portich, J. P., Paz, A. A., Silla, L., Balsan, A. M., Schirmer, F. D., Franz, J. P. M., da-Silveira, L. M., Breunig, R. C., ... PLACOVID Study Group (2022). Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. *The European respiratory journal*, 59(2), 2101471.
107. Carfora, V., Spiniello, G., Ricciolino, R., DiMauro, M., Migliaccio, M. G., Mottola, F. F., Verde, N., Coppola, N., & Vanvitelli COVID-19 group (2021). Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51(3), 642–648.
108. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameter sare associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847.

109. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(5), 1023–1026.
110. Amerikan Hematoloji Derneği COVID-19 ve VTE/antikoagülasyon: sık sorulan sorular. Şu adresten edinilebilir: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> . Erişim tarihi: 13 Haziran 2020
111. Miró, Ò., Llorens, P., Jiménez, S., Piñera, P., Burillo-Putze, G., Martín, A., Martín-Sánchez, F. J., García-Lamberetchs, E. J., Jacob, J., Alquézar-Arbé, A., Mòdol, J. M., López-Díez, M. P., Guardiola, J. M., Cardozo, C., LucasImbernón, F. J., AguirreTejedo, A., GarcíaGarcía, Á., RuizGrinspan, M., LlopisRoca, F., González Del Castillo, J., ... Spanish Investigators on Emergency Situations Team (SIESTA) Network (2021). Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest*, 159(3), 1241–1255.
112. World Health Organization. Draft land scape of COVID-19 candidate vaccines.2022[cited2022Kasım];Availablefrom:<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
113. Bakanlığı, T. S. (2022). COVID-19 bilgilendirme platformu. Günlük COVID-19 Aşı Tablosu-19 Aşı Tablosu.
114. US Food and Drug Administration. (2022). Pfizer-BioNTechFactSheets (English) andFAQs.
115. US Food and Drug Administration. (2022). Spikevax and Moderna COVID-19 vaccine
116. Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19).
117. Wang, G., Wu, C., Zhang, Q., Wu, F., Yu, B., Lv, J., Li, Y., Li, T., Zhang, S., Wu, C., Wu, G., & Zhong, Y. (2020). C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open forum infectious diseases*, 7(5), ofaa153.

118. Poggiali, E., Zaino, D., Immovilli, P., Rovero, L., Losi, G., Dacrema, A., Nuccetelli, M., Vadacca, G. B., Guidetti, D., Vercelli, A., Magnacavallo, A., Bernardini, S., & Terracciano, C. (2020). Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(1), 135–138.
119. Paliogiannis, P., Mangoni, A. A., Cangemi, M., Fois, A. G., Carru, C., & Zinellu, A. (2021). Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental medicine*, 21(3), 343–354.
120. Fairclough, E., Cairns, E., Hamilton, J., & Kelly, C. (2009). Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clinical medicine (London, England)*, 9(1), 30–33.
121. Güney, B. Ç., Taştan, Y. Ö., Doğanterkin, B., Serindağ, Z., Yeniçeri, M., Çiçek, V., Kılıç, Ş., Şeker, M., Çınar, T., Hayiroğlu, M. İ., & Kaplan, M. (2021). Predictive Value of CAR for In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Archives of medical research*, 52(5), 554–560.
122. Wang, X., Xu, Y., Huang, H., Jiang, D., Zhou, C., Liao, H., & Chen, X. (2020). Increased pre-treatment C-reactive protein-to-albumin ratio predicts severe coronavirus disease 2019.
123. Li, Y., Li, H., Song, C., Lu, R., Zhao, Y., Lin, F., Han, D., Chen, L., Pan, P., & Dai, M. (2021). Early Prediction of Disease Progression in Patients with Severe COVID-19 Using C-Reactive Protein to Albumin Ratio. *Disease markers*, 2021, 6304189.
124. Lucijanić, M., Stojić, J., Atić, A., Čikara, T., Osmani, B., Barišić-Jaman, M., Andrić, A., Bistović, P., Zrilić Vrkljan, A., Lagančić, M., Milošević, M., Vukoja, I., Đerek, L., Lucijanić, T., & Piskac Živković, N. (2022). Clinical and prognostic significance of C-reactive protein to albumin ratio in hospitalized coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: Data on 2309 patients from

- a tertiary center and validation in an independent cohort. *Wienerklinische Wochenschrift*, 134(9-10), 377–384.
- 125.SAYGİDEGER, Y., Aslıhan, U. L. U., Özkan, H., Kömür, S., & SANCAKOĞLU, M. (2021). Covid-19 hastalarında Eozinofil/Lenfosit ve D-Dimer/Fibrinojen oranlarının hastalık seyri ile ilişkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 307-319.
 - 126.Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., &Zhang, Z. (2020). D-dimerlevels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(6), 1324–1329.
 - 127.Nugroho, J.,Wardhana, A., Maghfirah, I., Mulia, E. P. B., Rachmi, D. A., A'yun, M. Q., &Septianda, I. (2021). Relationship of D-dimer with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients: A meta-analysis. *International journal of laboratory hematology*, 43(1), 110–115.
 - 128.Li, Y.,Deng, Y., Ye, L., Sun, H., Du, S., Huang, H., Zeng, F., Chen, X., &Deng, G. (2021). Clinical Significance of Plasma D-Dimer in COVID-19 Mortality. *Frontiers in medicine*, 8, 638097.
 - 129.Gerotziakas, G. T.,Catalano, M., Colgan, M. P., Pecsvarady, Z., Wautrecht, J. C., Fazeli, B., Olinic, D. M., Farkas, K., Elalamy, I., Falanga, A., Fareed, J., Papageorgiou, C., Arellano, R. S., Agathagelou, P., Antic, D., Auad, L., Banfic, L., Bartolomew, J. R., Benczur, B., Bernardo, M. B., ... Scientific Reviewer Committee (2020). Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thrombosis and haemostasis*, 120(12), 1597–1628.
 - 130.Küçükceran, K.,Ayrancı, M. K., Girişgin, A. S., & Koçak, S. (2021). Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19. *International journal of clinicalpractice*, 75(7), e14263.
 - 131.Senol A. (2022). Theability of D-dimer, albumin, and D-Dimer/albumin ratio to predict in-hospital mortality and intensive care unit admission in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Bratislav skelekar skelisty*, 123(12), 908–912.

132. Xia, H., & Redman, C. M. (2003). Oxysterols suppress constitutive fibrinogen expression. *Thrombosis and haemostasis*, 90(07), 43-51.
133. Reinhart W. H. (2003). Fibrinogen--marker or mediator of vascular disease?. *Vascular medicine (London, England)*, 8(3), 211–216.
134. Kayapinar, O., Ozde, C., & Kaya, A. (2019). Relation ship Between the Reciprocal Change in Inflammation-Related Biomarkers (Fibrinogen-to-Albumin and hsCRP-to-Albumin Ratios) and the Presence and Severity of Coronary Slow Flow. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25, 1076029619835383.
135. Xiao, L., Jia, Y., Wang, X., & Huang, H. (2019). The impact of preoperative fibrinogen-albumin ratio on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction under going primary percutaneous coronary intervention. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 493, 8–13.
136. Afşin, A., Tibilli, H., Hoşoğlu, Y., Asoğlu, R., Süsenbük, A., Markirt, S., & Tuna, V. D. (2021). Fibrinogen-to-albumin ratio predicts mortality in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit. *Advances in respiratory medicine*, 10.5603/ARM.a2021.0098. Advance online publication.
137. Çekiç, D., Emir Arman, M., Cihad Genç, A., İşsever, K., Yıldırım, İ., Bilal Genç, A., Dheir, H., & Yaylacı, S. (2021). Predictive role of FAR ratio in COVID-19 patients. *International journal of clinical practice*, 75(12), e14931.
138. Karahan, O., Yavuz, C., Kankilic, N., Demirtas, S., Tezcan, O., Caliskan, A., & Mavitas, B. (2016). Simple blood tests as predictive markers of disease severity and clinical condition in patients with venous insufficiency. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 27(6), 684–690.
139. Bi, X., Su, Z., Yan, H., Du, J., Wang, J., Chen, L., Peng, M., Chen, S., Shen, B., & Li, J. (2020). Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*, 31(5), 674–679.

140. Demır, İ., Ozkarakaş, H., Belice, T., Yuksel, A., & Bılgır, O. (2022). INSPECTION OF THE D-DIMER/FIBRINOGEN RATIO ON THE FOLLOW-UP AND THE TREATMENT OF THE COVID-19 DISEASE. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.
141. Murat, S., Murat, B., Dural, M., Mert, G. O., & Cavusoglu, Y. (2021). Prognostic value of D-dimer/fibrinogen ratio on in-hospital outcomes of patients with heart failure and COVID-19. *Biomarkers in medicine*, 15(16), 1519–1528.
142. Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1021–1028.
143. Baig, M. A., Raza, M. M., Baig, M., & Baig, M. U. (2022). Serum albumin levels monitoring in ICU in early days and mortality risk association in patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Pakistan journal of medical sciences*, 38(3Part-I), 612–616.
144. Luo, X., Yang, X., Li, J., Zou, G., Lin, Y., Qing, G., Yang, R., Yao, W., & Ye, X. (2018). The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection. *Medicine*, 97(28), e11078.
145. Deng, S., Gao, J., Zhao, Z., Tian, M., Li, Y., & Gong, Y. (2019). Albumin/Procalcitonin Ratio Is a Sensitive Early Marker of Nosocomial Blood Stream Infection in Patients with Intra-Cerebral Hemorrhage. *Surgical infections*, 20(8), 643–649.
146. Ergenç, H., ERTÜRK, Z., TÖR, İ. H., Songül, A. R. A. Ç., Usanmaz, M., Karacaer, C., & Gülsüm, K. A. Y. A. (2022). The relationship of laboratory parameters and rates with prognosis and mortality in COVID-19 infection. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 6(1), 23–33.

