



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE KABUL EDİLEN
COVID-19 HASTALARINDA HİPERTANSİYON VE
MORTALİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ŞENER ÇELEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE KABUL EDİLEN
COVID-19 HASTALARINDA HİPERTANSİYON VE
MORTALİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ŞENER ÇELEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ALİ KEMAL KADİROĞLU

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr.M.Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Doç. Dr. Zeynep ORUÇ, Dr. Öğretim Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI, Uzm. Dr. Dilek GENEŞ, Uzm. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Mehmet TURGUT, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Uzm. Dr. Şengül BARAN YERLİKAYA, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Oğur KARHAN, Uzm. Dr. Senar EBİNÇ, Uzm. Dr. Erkan BİLEN, Uzm. Dr. Sezai TUNÇ, Uzm. Dr. Hüsna SARAÇOĞLU, Uzm. Dr. Serdar İLERİ, Uzm. Dr. Eren EYNEL, Uzm. Dr. Ramazan YOLAÇAN, Uzm. Dr. Ali ÜZEL, Uzm. Dr. Hasan İNCE, Uzm. Dr. İdris ORUÇ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında büyük emeği olan, içtenlikle ve samimiyetiyle yardımlarını esirgemeyen sayın hocam **Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU**'na ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman her koşulda bana destek olan, bana olan inancını hiç kaybetmeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Kübra ÖKTEM ÇELEN'e ve yanımda olduğunu her zaman hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem İsmet ÇELEN'e, babam Remzi ÇELEN'e ve biricik kardeşim Önder ÇELEN'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Şener ÇELEN

Diyarbakır-2022

ÖZET

Amaç: Koronavirüs hastalığı (COVID-19), yeni keşfedilen bir koronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bu hastalığın, özellikle ileri yaştaki kişiler ile bilinen hipertansiyon, diyabet ve obezitesi olan kişilerde daha yüksek mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada pandemi hastanemizdeki COVID-19 hastalarında hipertansiyon ve mortalite ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Pandemi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde Mart 2020- Eylül 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı alarak yatarak tedavi gören 434 hastanın demografik bilgileri, ilave hastalıkları, kullandığı antihipertansif ilaçlar, vital bulguları, laboratuvar değerleri retrospektif incelendi. Hastaların yoğun bakım gözlemi sonucunda klinik sonuçları taburcu ya da exitus olmalarına göre kaydedilerek hipertansiyonun, ACEi kullanımının ve ilave hastalıklar gibi bulguların COVID-19 tanılı hastalarda mortaliteyle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 434 hastanın 256'sı (%59) erkek, 178'i (%41) kadındı. Ortalama yaş $66,4 \pm 14,7$ olarak saptandı. Hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde olguların %50,9'unda HT, %24,9'unda DM, %10,9'unda Akciğer Hastalıkları (Astım-KOAH-Bronşektazi), %18,9'unda Kalp hastalıkları (KAH-KY), %11,5'unda KBH, %9,9'unda Maligniteler mevcutken, olguların %29,5'unda ek hastalık yoktu.

Hipertansif hastaların %29,8'i ACEi/ARB, %73,3'ü Kalsiyum kanal bloker, %44,7'si Beta bloker, %7,6'sı Alfa bloker ve %12,2'si Diüretik kullandığı saptandı. Antihipertansif kullanımı monoterapi ve çoklu tedavi olarak değerlendirildiğinde hipertansif hastaların %54,7'si tekli antihipertansif, %27,1'i ikili antihipertansif, %15,8'i üçlü antihipertansif, %2,2'si dörtlü antihipertansif kullanımı görüldü. Çalışmamıza katılan COVID-19 hastalarının kan basıncı ölçümlerinin JNC 7'ye göre sınıflandırılması yapıldığında %29,5'u Normal, %19,6 Pre-hipertansif, %35,3 Evre-1 HT, %15,7 Evre-2 HT olduğu görüldü.

Ek hastalık varlığıyla mortalite ilişkisine bakıldığında komorbid hastalığı olanların %54,6'sı komorbid hastalığı olmayanların %44,5'i eksitus olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptandı($p=0,05$). Çalışmaya katılan hastalar arasında Hipertansiyon varlığının mortalite üzerine ilişkisi değerlendirildiğinde; hipertansiyonu olan 221 hastanın %56,6'sının eksitus ve %43,4'ünün taburcu olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0,03$). Hastaların Kan basıncı ölçümlerinin JNC-7'ye göre sınıflandırılması ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde kan basıncı normal hastaların %47,7'si, pre-hipertansif olan hastaların %44,7'si, Evre-1 olan hastaların %56,9'u ve Evre-2 olan hastaların %55,9'u eksitus olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamıza katılan hipertansif hastaların kullandığı anti-hipertansifler ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde; ACEi kullanan hastaların %42,4'ü, kullanmayanların %62,6'sı eksitus olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,02$).

Sonuç: COVID-19 hastalarında komorbidite varlığı mortalite açısından en önemli faktörlerin başında gelir. Hipertansiyon COVID-19 hastalarında en yaygın komorbiditelerden birini temsil etmektedir. COVID-19 hastalarında, hipertansiyon eşlik ettiğinde daha yüksek ölüm oranı görülmektedir.

RAAS inhibitörlerine sahip hastalar, çalışmamızda daha yüksek bir mortalite riskine maruz kalmamıştır ve RAAS inhibitörlerinin kullanımının daha düşük mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda RAAS inhibitörlerine devam etmek için belirgin bir ek risk olmadığı düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Hipertansiyon, RAAS, ACEi, Mortalite

ABSTRACT

THE EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN HYPERTENSION AND MORTALITY IN COVID 19 PATIENTS ACCEPTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT

Purpose: Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a newly discovered coronavirus (SARS-CoV-2). It is known that this disease, which affects millions of people worldwide, causes higher mortality and morbidity, especially in elderly people and people with known hypertension, diabetes and obesity. In this study, we aimed to evaluate the relationship between hypertension and mortality in COVID-19 patients in our pandemic hospital.

Methods: In our study, demographic information, additional diseases, antihypertensive drugs used, vital signs, and laboratory values of 434 patients diagnosed with COVID-19 and hospitalized in the Intensive Care Unit of Dicle University Pandemic Hospital between March 2020 and September 2021 were retrospectively analyzed. As a result of the intensive care observation, the clinical results of the patients were recorded according to whether they were discharged or exited, and the relationship between hypertension, ACEi use, and additional diseases with mortality in patients with a diagnosis of COVID-19 was evaluated.

Results: Of the 434 patients included in the study, 256 (59%) were male and 178 (41%) were female. The mean age was 66.4 ± 14.7 years. When the comorbidities of the patients were evaluated, 50.9% of the cases were diagnosed with HT, 24.9% with DM, 10.9% with Lung Diseases (Asthma-COPD-Bronchiectasis), 18.9% with Heart diseases (CAD-HF). , 11.5% had CKD, 9.9% had malignancies, 29.5% of the cases had no additional disease.

It was determined that the hypertensive patients used ACEi/ARB in 29.8%, calcium channel blockers in 73.3%, beta-blockers in 44.7%, alpha-blockers in 7.6% and diuretics in 12.2%. When antihypertensive use was evaluated as monotherapy and multiple therapy, it was seen that 54.7% of hypertensive patients used single

antihypertensive, 27.1% dual antihypertensive, 15.8% triple antihypertensive, 2.2% quadruple antihypertensive use. When the blood pressure measurements of the COVID-19 patients participating in our study were classified according to JNC 7, it was found that 29.5% Normal, 19.6% Pre-hypertensive, 35.3% Stage-1 HT, 15.7% Stage-2 HT.

Considering the relationship between the presence of additional disease and mortality, 54.6% of those with comorbid disease and 44.5% of those without comorbid disease were found to be dead, the difference was statistically significant ($p=0.05$). When the relationship between the presence of hypertension and mortality among the patients participating in the study was evaluated; Of 221 patients with hypertension, 56.6% died and 43.4% were discharged. A statistically significant relationship was found between the two groups ($p<0.03$). When the classification of the blood pressure measurements of the patients according to JNC-7 and the mortality relationship were evaluated, 47.7% of the patients with normal blood pressure, 44.7% of the patients with pre-hypertensive, 56.9% of the patients with stage-1 and 55.9% of the patients with stage-2 were found to be dead. There was no statistically significant difference between the groups.

When the correlation between the anti-hypertensive drugs used by the hypertensive patients participating in our study and the mortality was evaluated; It was observed that 42.4% of the patients using ACEi and 62.6% of the non-users were dead, the difference was statistically significant ($p<0.02$).

Conclusion: The presence of comorbidity in COVID-19 patients is one of the most important factors in terms of mortality. Hypertension represents one of the most common comorbidities in COVID-19 patients. Patients with COVID-19 have a higher mortality rate when hypertension is accompanied.

Patients with RAAS inhibitors were not exposed to a higher risk of mortality in our study, and the use of RAAS inhibitors has been shown to be associated with a lower risk of mortality. However, it should be considered that there is no significant additional risk for continuing RAAS inhibitors in patients with COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, Hypertension, RAAS, ACEi, Mortality

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hipertansiyon.....	2
2.1.1. Hipertansiyonun tanımı ve epidemiyolojisi	2
2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması.....	3
2.1.3. Hipertansiyonun Patofizyolojisi.....	7
2.1.4. Tanıya Yönelik Değerlendirme.....	9
2.1.5. Hipertansiyon Komplikasyonları.....	19
2.1.6. Hipertansiyon Tedavisi	19
2.2. Koronavirüsler.....	29
2.2.1. SARS-CoV-2'nin Genomik Yapısı ve Biyolojik Özellikleri	29
2.2.2. Patogenez	31
2.2.3. Epidemiyoloji	32
2.2.4. Bulaşma	34
2.2.5. Korunma	35
2.2.6. Klinik Bulgular	37
2.2.7. Laboratuvar Bulguları	37
2.2.8. Görüntüleme Bulguları	38
2.2.9. Tanısal Yaklaşım.....	39
2.2.10. Komplikasyonlar	44
2.2.11. Tedavi	46
3. MATERYAL VE METOT.....	53
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	64
7. KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

HT	Hipertansiyon
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diastolik Kan Basıncı
CoV	Koronavirüs
COVID-19	Coronavirus Disease-2019
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
Patent 2	Türkiye Hipertansiyon Prevalansı
TURDEP II	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
TKrHRF	Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı
JNC	Joint National Committee
ESH/ESC	Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
AKBT	Ayaktan Kan Basıncı Takibi
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
PRA	Plazma Renin Aktivitesi
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ASH/ISH	American Society Hypertension/International Society Hypertension
AV	Arteriyovenöz
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ORF	Open Reading Frames
NSP	Non-structural Proteins
RBD	Reseptor Binding Domain

DMV	Double Membrane Vesicles
VoC	Variant of concern
ABD CDC	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
IDSA	Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
RT-PCR	Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
WHO	World Health Organization
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
PRR	Pattern Recognition Receptor
ISG	Interferon-Stimulated Gene
FPV	Favipiravir
RDV	Remdesivir
CP	Konvalesan Plazması
SHL	Shuang-huang-lian oral sıvı

TABLÖLAR

Tablo 1. JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi.....	3
Tablo 2. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi 2013	4
Tablo 3. NICE Erişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi Kılavuzu	4
Tablo 4. Hipertansiyonun Etiyolojiye Yönelik Sınıflandırılması.....	6
Tablo 5. Ofis ya da klinikte kan basıncı ölçümü	12
Tablo 6. Ofis ve ofis dışındaki kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanısı	15
Tablo 7. Hipertansiyonlu hastalarda laboratuvar incelemeleri	18
Tablo 8. Yaşam tarzı değişikliği önerileri.....	21
Tablo 9. Risk temelli yaklaşım (<65 yaş olgularda).....	24
Tablo 10. Eşlik eden hastalık/yüksek risk durumuna ve yaşa göre ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri.....	25
Tablo 11. Antihipertansif ilaçların kontrendikasyonları.....	27
Tablo 12. Hipertansif hastanın tedaviye uyumunu artırıcı modeller.....	28
Tablo 13. SARS-CoV-2 (COVID-19) testi için önerilen öncelikler	40
Tablo 14. Ek hastalıklara göre dağılım	54
Tablo 15. Antihipertansif tedaviye göre dağılım.....	55
Tablo 16. Kullanılan antihipertansif ilaç sayısına göre dağılım.....	55
Tablo 17. Kan basıncı ölçümlerinin JNC 7'ye göre sınıflandırılma bulguları.....	55
Tablo 18. Çalışma grubunun vital bulguları ve laboratuvar değerleri.....	56
Tablo 19. Yaşın klinik sonuca etkisi	57
Tablo 20. Cinsiyetin klinik sonuca etkisi.....	57
Tablo 21. Komorbidite varlığı mortalite ilişkisi	57
Tablo 22. Hipertansiyon varlığı ile mortalite arasındaki ilişki	58
Tablo 23. Kan basıncı ölçümlerinin JNC-7'ye göre sınıflandırılması ve mortalite	58
Tablo 24. Anti-hipertansif ilaçların kullanımının mortalite ile ilişkisi.....	59
Tablo 25. Antihipertansif ilaç sayısına göre mortalite ilişkisi.....	59

ŞEKİLLER

Şekil 1. İlk değ�erlendirmede kan basıncı <140/90 mmHg olan hastalarda takip �nerileri	13
Şekil 2. Hipertansiyon tanısı için akış şeması	15
Şekil 3. Hipertansiyonda tedavi yaklaşımı	23
Şekil 4. Hipertansiyonda tedavisinde ilaç seçimi akış şeması	26
Şekil 5. COVID-19'un potansiyel tedavilerinin �zeti	46



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) en önemli sağlık problemlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde erişkin nüfusun yaklaşık %30-40'ını etkileyen önemli bir problemidir (1). Dünya genelinde yaklaşık bir milyar insanı etkilemekte olan hipertansiyon; miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, aort diseksiyonu ve periferik arter hastalığı gibi morbiditeler için geri döndürülebilir ve en sık görülen risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Hipertansiyon, ofis ölçümlerinde ortalama sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olmasıdır. Ofis kan basıncına göre 2015'te hipertansiyonun tüm dünyadaki prevalansı yaklaşık 1,3 milyar olarak değerlendirilmiştir. Yetişkinlerde tüm prevalans yaklaşık olarak %30-45 bulunmuştur. 2025'te hipertansiyon prevalansının %15-20 artacağı ve 1,5 milyara ulaşacağı tahmin ediliyor (3).

Kan basıncını düşürmede etkin tedaviler olmasına rağmen hipertansiyonun farkındalık, tedavi ve kontrol oranları düşük olup yüksek kan basıncı olanların sadece yarısı hipertansif olduğunun farkına varmakta ve bunların da ancak %50'si antihipertansif tedavi almakta, antihipertansif tedavi alanların da sadece %50'sinde HT kontrol altına alınabilmektedir (4).

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), yeni keşfedilen bir koronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Klinik belirtiler değişken olup pnömoni, akut respiratuar sendrom (ARDS) ya da asemptomatik olabilir (4). Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bu hastalığın, özellikle ileri yaştaki kişiler ile bilinen hipertansiyon, diyabet ve obezitesi olan kişilerde daha yüksek mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir (5).

Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Pandemi Hastanesindeki Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarında hipertansiyon ve mortalite ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Hipertansiyonun tanımı ve epidemiyolojisi

Hipertansiyon kavramı sistemik arterlerdeki kan basıncı yüksekliği ile ilişkilidir ve damar yatağı içinde dolaşan kanın damar duvarında yarattığı yüksek basınç olarak tanımlanabilir (6). Hipertansiyonu; inme, koroner kalp hastalığı gibi komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlamak da mümkündür (7). Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre sistolik kan basıncının en az 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının en az 90 mmHg olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (8).

Hipertansiyon genellikle asemptomatik seyreden ciddi mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. Önlenebilir tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almakta olup, önemli bir risk faktörüdür (9). Hipertansiyona bağlı komplikasyonlardan her yıl 9.4 milyon insan ölmektedir. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden ve inmeye bağlı ölümlerin ise %51'inden hipertansiyon sorumlu tutulmaktadır (10).

Avrupa Hipertansiyon Topluluğu ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2013 yılında yayınladıkları arteriyel hipertansiyon kılavuzuna göre, genel toplumda hipertansiyon prevalansı %30-45 olmakla birlikte yaşlanmayla bu oranın giderek yükseldiği gözlemlenmektedir (11). DSÖ 2015 yılında hipertansiyon prevalansının 18 yaş ve üstü kadınlarda %20 civarında, erkeklerde ise %24 civarında olduğunu saptamıştır (12). Türkiye genelinde yapılan çalışmalardan; 2012 yılı Türk Hipertansiyon Prevalans (PatenT 2) çalışmasında 18 yaş ve üzeri hipertansiyon prevalansı %30.3, 2010 Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP II) çalışmasında 20 yaş ve üzeri prevalans %31.4, 2011 Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı (TKrHRF) çalışmasında 15 yaş ve üzeri prevalans %24 olarak bildirilmiştir (13,14).

Dünya Sağlık Örgütü verileri aksini gösterse de ülkemizde yapılan çalışmaların çoğunda kadınlarda hipertansiyon prevalansı erkeklerden daha yüksektir. TEKHARF çalışmasının 2009/'14 kohortundan elde ettiği veriler hipertansiyon prevalansının

erkeklerde %38, kadınlarda ise %53 olduğunu göstermiştir (15). 2012 yılı PatenT 2 çalışması da erkeklerde hipertansiyon görülme sıklığı %28.4 iken kadınlarda bu oranın %32.3 lere çıktığını göstermiştir (13). 2011 TKrHRF çalışması da erkeklerde %21, kadınlarda %26 olarak verdiği oranla bu görüşü desteklemektedir (14).

2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

2.1.2.1. Tansiyon Düzeyine Göre Hipertansiyon Sınıflandırması

Hipertansiyon tanısını koymak için kullanılacak olan kriterler yıllar içinde farklılık göstermiştir. İlk yayınlanan Joint National Committee-1 (JNC-1) kılavuzu ve sonrasında yayınlanan JNC-2 kılavuzunda diyastolik kan basıncına göre tedaviye başlama sınırı ayarlanmış ve sistolik kan basıncı hakkında ise herhangi bir öneri bulunmamıştır (9). 2003 yılında yayınlanan European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) kılavuzunda ise hastalar hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı yüksekliklerine göre sınıflandırılmış ve hangisi daha yüksekse ona göre tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (11).

Hipertansiyon sınıflaması için ABD Birleşik Ulusal Kurul Kılavuzu (Joint National Committee; JNC VII) sık kullanılmaktadır (1). Bu kılavuz 2014 yılının başında sınıflamada bir değişiklik yapılmadan tedavi yaklaşımları bakımından güncellenmiştir. Bu kılavuz dışında, Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESH/ESC) ve National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) yayınladıkları kılavuzlar da bulunmaktadır (11,16).

Tablo 1. JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi (17)

Evre	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	ve/veya	≥100

Tablo 2. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi 2013 (18)

Evre	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	ve	<90

Tablo 3. NICE Erişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi Kılavuzu (19)

Evre	Tanım
Evre 1 Hipertansiyon	Klinik kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan (AKBT) gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde ortalama kan basıncının 135/85 mmHg ve üzerinde olması
Evre 2 Hipertansiyon	Klinik kan basıncının 160/100 mmHg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan (AKBT) gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde ortalama kan basıncının 135/85 mmHg ve üzerinde olması
Şiddetli Hipertansiyon	Sistolik kan basıncının 180 mmHg veya daha yüksek ya da diastolik kan basıncının 110 mmHg veya daha yüksek olmasıdır.

2.1.2.2. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflandırması

2.1.2.2.1. Primer (Esansiyel, İdiopatik) Hipertansiyon

Esansiyel veya idiyopatik olarak da isimlendirilebilen primer hipertansiyon, hipertansiyon hastalarının %90-95’lik büyük bölümünü oluşturan en sık rastlanılan hipertansiyon çeşididir (20). Primer hipertansiyonda genetik yatkınlık, artmış sempatik aktivite, sodyum tutulumunu arttıran hormonların fazla üretimi ve vazokonstriksiyon, uzun süreli-yüksek miktarda sodyum, düşük miktarda potasyum ve kalsiyum alımı, renin salınım fazlalığına bağlı olarak anjiotensin II ve aldosteron artışı, insülin direnci, obezite, vasküler büyüme faktörleri, kalbi etkileyen adrenerejik reseptörlerin artışı gibi patolojik durumlar primer hipertansiyonun ortaya çıkmasında suçlanan mekanizmalar arasında yer alır (21).

2.1.2.2.2. Sekonder Hipertansiyon

Hipertansiyon için net olarak sebebini belli olduğu %5-10’luk gruba ise sekonder hipertansiyon denir (22). Sekonder hipertansiyon açısından tüm hipertansiyon hastalarının değerlendirilmesi zaman ve maliyet açısından uygun olmayacağı için klinik ipuçlarının kullanılarak kimlerin bu açıdan araştırılacağına karar vermek daha uygun olmaktadır (23).

Sekonder hipertansiyonun sebepleri olarak; aşırı aldosteron salınımı, feokromositoma, hipertiroidi, cushing, hiperparatiroidi, hipotiroidi, akromegali, uyku apnesi, parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu ve aort koarktasyonu sayılabilmektedir (21). En sık sekonder nedenler renal parankimal hastalıklardır (24). Ailede hipertansiyon öyküsünün yokluğu, hipertansiyonun 20 yaşından erken veya 50 yaşından sonra ortaya çıkması, farklı farklı sistemlerle ilgili yakınmaların olması, ilaç tedavisine direnç olması, önceden etkili tedaviyle kontrollü tansiyonlara sahip olan hipertansiyon hastasında tansiyon değerlerinin normal seyrinden çıkıp kontrolsüz hal alması, hipertansiyonun doğrudan evre 3 olarak ortaya çıkması, belirgin hedef organ hasarının gösterilmesi, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde sekonder bir sebebi düşündüren ve destekleyen bulguların ortaya konması, sekonder hipertansiyon tanısını destekleyen belirteçlerdir (25).

Tablo 4. Hipertansiyonun Etiyolojiye Yönelik Sınıflandırılması (21)

Primer Hipertansiyon	Sekonder Hipertansiyon
Nedenleri: • Genetik yatkınlık • Aşırı tuz tüketimi • Obezite-insülin direnci • Sempatik sinir sisteminin fazla çalışması • Renin-anjiyotensin sisteminin rolü • Tuz atılımında renal bozukluk • İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı • Düşük doğum ağırlığı • Stresli kişilik yapısı Arttıran faktörler: • Aşırı alkol alımı • Sigara içimi • Sedanter hayat • Polisitemi • Nonsteroidal antiinflamatuvarlar • Düşük potasyum alımı	A. Endokrin nedenler 1. Oral kontraseptifler 2. Adrenokortikal hiperfonksiyon -Cushing sendromu -Primer Hiperaldosteronizm -Konjenital Adrenal Hiperplazi 3. Feokromositoma 4. Akromegali 5. Hipotiroidi, hipertiroidi 6. Hiperparatiroidi B. Renal nedenler • Kronik böbrek hastalığı • Kronik piyelonefrit • Akut ve kronik glomerülonefrit • Polikistik böbrek hastalığı • Renal arter darlığı • Arteriolar nefroskleroz • Diyabetik nefropati • Renin salgılayan tümörler C. Uyku-apne sendromu D. Nörolojik nedenler E. Aort koarktasyonu

2.1.3. Hipertansiyonun Patofizyolojisi

Vücutta kan basıncının kontrolünde birçok merkez rol oynar. Kan basıncı böbrekler, santral ve periferik sinir sistemi, kalp ve endotel arasındaki karmaşık mekanizmalarla kontrol edilir (26). Kan basıncı, kalp debisi ile periferik arter direnciyle belirlendiğinden, kalp debisinin artması veya arteriyel direncin yükselmesi kan basıncını yükseltir (27). Periferik vasküler direncin oluşmasında en önemli unsur damar çapıdır. Damar çapında herhangi bir küçük değişiklik bile kan akımı üzerinde büyük etki oluşturmaktadır. Hipertansiyonun başlangıç evrelerinde dirence karşı kalp debisinin normal olması tipiktir. Hipertansiyona neden olan patofizyolojik faktörlere sempatik sinir sisteminde aşırı aktivasyon, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, diyabetes mellitus, obezite, insülin direnci, vasküler hipertrofi, endotelial disfonksiyon, diyetle aşırı tuz alımı ve artmış renal tutulum gösterilebilir (26).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Hipertansiyon hastalarının 1.derece akrabalarında HT riski 2 kat artmıştır. Hatta bu risk eğer iki veya daha fazla aile bireyinde HT varsa 4 kat olmaktadır. Bazı ailelerde kan basıncı yüksekliği daha sık gözlenmekte ve bu duruma annelerden çok babalardan gelen genlerin katkı yaptığı düşünülmektedir. Bu ailelerde HT ortak çevre etkisine bağlı gelişebileceği gibi genetik bir faktöre de bağlı meydana gelebilmektedir. Hem çevresel hem de genetik mekanizmaların kan basıncı yüksekliğine sebep olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Kalıtsal olan HT'de genetik faktörlerin HT'ye katkısının %30 ile %60 arasında olduğu tahmin edilmektedir (28).

2.1.3.2. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

Sempatik sinir sisteminin aktivitesinde olan artış kalbi, periferik damar sistemini ve böbrekleri uyarak kalp debisi, vasküler direnci ve sıvı tutulumunu arttırarak hipertansiyon gelişmesine neden olur (29).

Genç hipertansiflerde kandaki katekolamin seviyelerinde yükselme, daha yüksek kalp atım hızı, periferik sempatik sinir sistemi uyarılmasında artış görülmektedir. Bu değişiklikler, renin salınımının da uyarılması ile arteriyoller ve venöz konstriksiyona neden olarak ve kalp debisini arttırarak kan basıncını yükseltebilir. Sempatik hiperaktivite primer hipertansiyon ve obezite, uyku apnesi, tip 2 diyabet, insülin

direnci, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği gibi hipertansiyonla ilişkili durumlarda görülmektedir (30).

2.1.3.3. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli hormonal sistemlerden biridir. Günlük tuz alımı azaldığında veya etkin plazma hacmi düştüğünde karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiotensin-1'e dönüştürülür. Anjiotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Artan aldosteron böbreklerden su ve tuz tutulumuna neden olur (31). Bu vücudun sıvı miktarını ve dolayısıyla kan basıncını artırır. Aldosteron adrenal bezlerden başka ekstraadrenal bölgelerde de salgılanarak kalp ve damarlar üzerinde etki oluşturur. Kalp ve damarlar yüksek afiniteli mineralokortikoid reseptörleri bulundurmaktadırlar. Aldosteron ve glukokortikoidler bu reseptörleri uyararak kalpte perivasküler ve interstisyel fibrozise neden oluyolar (32).

2.1.3.4. Renal Sodyum Tutulumu

Esansiyel hipertansiyon tanısı alan hastalarda sodyum (Na) atılımında defekt olduğu saptanmıştır. Bunun sebepleri arasında muhtemelen; basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, artan Na yükünü atmak için daha yüksek kan basıncına gerek duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, Na pompasında kazanılmış inhibisyon veya Na taşınmasında anormallikler ve natriüretik hormonun etkileridir (33). İnsanların günlük alması önerilen tuz miktarı yaklaşık 6 gr'dır. Oysaki, ülkemizde kişi başı tuz alımı ortalama günde 18 gramdır. Dünya geneline bakıldığında ise ortalama günlük 6-12 gr tuz tüketildiği saptanmıştır (34). Vücut fazla sodyumu attığından birçok insanın kan basıncı sodyum alımından etkilenmez. Ancak toplumun %30'undan fazlasının sodyuma duyarlı kan basıncına sahip olduğu tahmin edilmekte olup bu kişilerin sodyum alımının azaltılması kan basıncının kontrol edilmesine yardımcı olabilir (35). Çeşitli araştırma türlerinden elde edilen kanıtlar, sürekli olarak yüksek sodyum alımının kan basıncını arttırdığı ve inme, kalp krizi, kalp yetmezliği ve böbrek hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir (36).

2.1.3.5. Endotel Disfonksiyonu

Endotel pek çok vazokonstriktör ve vazodilatör özellikte maddeler sentezleyerek vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Esansiyel HT tanısı alan hastalarda endotel bağımlı relaksasyonda bozukluk olduğu aşikardır. Damar duvarında vazodilatasyonun bozulması periferik damarlarda direnç artışına neden olmaktadır. Esansiyel HT hastalarında nitrik oksit (NO) salgılanmasında azalma olup, normal olsa dahi, sentezlenmesi NO tarafından kontrol edilen asetilkoline karşı vazodilatasyon yanıtında bozulma vardır (37).

2.1.3.6. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci; iskelet kaslarında glikoz kullanımının azalmasıyla karakterize edilen metabolik bozukluk olup KB yükselmesinde katkısı vardır (38). Hipertansiyonu olan hastaların, normal kan basıncına sahip eşleştirilmiş kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, insülin ile uyarılan glikoz alımına dirençli ve hiperinsülinemik oldukları gösterilmiştir. Plazma insülin konsantrasyonundaki yükselmelerin, plazma katekolamin konsantrasyonlarındaki önemli artışlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır ve bu ilişki, plazma glikoz konsantrasyonundaki herhangi bir değişiklikten bağımsızdır (39). Böbrek, hiperinsülineminin kan basıncını yükseltmek için etki edebileceği başka bir olası bölgedir. İnsülinin renal tübüler sodyum rezorpsiyonunu destekleyebileceğine dair kanıtlar vardır (40). Daha yakın zamanlarda, insülinin volüm geri emilimini artırmak için proksimal tübül seviyesinde etki ettiğini gösteren veriler yayınlanmıştır (41).

2.1.4. Tanıya Yönelik Değerlendirme

Tanıya yönelik işlemler; kan basıncı ölçümlerini, anamnezi, fizik muayanesini ve laboratuvar incelemelerini içermektedir (18).

2.1.4.1. Kan basıncı ölçümleri

Hipertansiyon tanısı için kan basıncını doğru ölçmek gereklidir. Kan basıncı ölçümünü etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; hastaya, ölçene ve ölçüm yöntemine ait faktörlerdir. Kan basıncında hem gün içinde hem de günden güne, aydan aya ve mevsimden mevsime büyük değişimler olabilir. Bu nedenle, HT tanısı, belirli bir zaman diliminde, farklı zamanlarda yapılan birden çok kan basıncı ölçümü ile

yapılmalıdır. Kan basıncı sadece hafifçe yükselmişse, ölçümlerin birkaç ay boyunca yinelenmesi gerekir. Hastada kan basıncı yükselmesi daha belirginse, kardiyovasküler risk profili yüksekse, kısa aralıklarla (haftalar veya günler) ölçümlerin tekrar edilmesi gerekir. Genellikle, HT tanısı her birinde en az iki kan basıncı ölçümü yapılmak üzere en az 2-3 poliklinik ziyaretine dayanmalıdır. Özellikle şiddetli HT hastalarında, tek bir ziyarette elde edilen ölçüm sonuçları temel alınarak tanı konabilir (42).

Kan basıncı ölçümü yaparken ofis ya da klinik ölçümler, evde kan basıncı ölçümü ve ambulatuvar ölçüm olmak üzere üç farklı yöntem kullanılmaktadır (43).

2.1.4.1.1. Ofis Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümünde standart olarak kullanılan sfingmomanometrenin civalı, aneroid ve elektronik olmak üzere üç tipi mevcuttur. Civalı olan sfingmomanometrelerin kan basıncı ölçümünde güvenilirliği oldukça yüksek olsa da hem maliyetinin fazla olması hem de civa maruziyeti riski nedeniyle daha az tercih edilmektedirler. Elektronik olanlar ise hem düşük maliyetleri hem de kolay kullanımları (ör. ölçüm yapmayı bilmeyi gerektirmemeleri) nedeniyle sık kullanılmaktadırlar (44). Ölçümlerin tercihen civalı sfingmomanometre ile yapılması uygundur. Bu tip manometrelerde rezervuar dolu, civa sütunu göz hizasında olmalı, basınç uygulanmadığı sırada civa düzeyi mmHg olarak okunabilmeli ve basınç uygulanırken sütun oynamamalıdır (45).

Ölçüm sırasındaki şartlar kan basıncını önemli derecede etkilemektedir. Ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay, kahve içmemiş, kafein almamış ve tercihen yemek yememiş olması gerekir. Nazal dekonjestan veya benzeri adrenerjik uyarıcıların kullanımı da hatalı ölçümlere neden olabilirler (21,46).

Doğru sonuç alınabilmesi için tansiyon aleti manşonunun boyutları hastaya uygun olmalı ve manşon içerisindeki şişen bölüm kol çevresinin en az %80'ini sarmalıdır. Manşonun genişliği ise kol uzunluğunun üçte ikisi kadar olmalıdır. Normal yetişkinlerde kullanılan tansiyon aletlerinde manşon kesesi 12 cm eninde ve 35 cm boyunda olmalıdır. Obezlerde ve kol yapısı kaslı bireylerde kese genişliğinin 20 cm, uzunluğunun 40 cm civarında olması daha uygundur (47). Avuç açık şekilde, kol kalp hizasında iken tek seferde en az iki ölçüm yapılarak (en az iki dakika ara ile) ölçümlerin ortalaması kaydedilmelidir (44). Manşon kalp hizasında duracak şekilde

sarılmalı ve hastanın kolu desteklenmelidir. Manşonu alt ucu dirsek çukurunun 2,5-3 cm üzerinde olacak şekilde kola sarmalıdır. Stetoskop ölçüm sırasında manşonun altına sıkıştırılmamalı, dirsek çukurunda serbest durmalı ve cilde hafifçe bastırılmalıdır. Hangi koldan ve hangi pozisyonda ölçümün yapıldığı, sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedilmelidir. Ölçümler arasında fark varsa tekrar ölçüm yapılmalı ve ölçümlerin ardından sistolik kan basıncı farkı >15 mmHg ise sebep araştırılmalı. Her durumda, sonraki ölçümlerde ölçüm kan basıncının yüksek olduğu koldan yapılmalıdır.

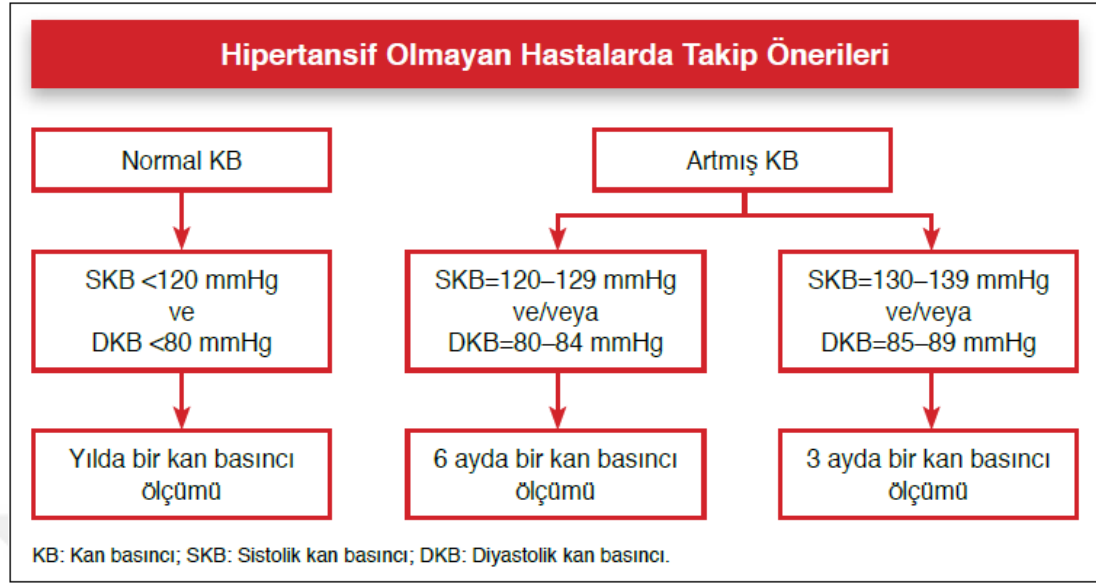
Otomatik cihazlar nabız düzensizliği varsa (örneğin, atriyal fibrilasyon nedeniyle) kan basıncını doğru bir şekilde ölçemeyebilir. Bu nedenle kan basıncını ölçmeden önce radyal veya brakial nabız palpe edilmeli, nabız düzensizliği varsa, brakial arter üzerinden doğrudan oskültasyon kullanarak kan basıncı manuel olarak ölçülmelidir (48). Ofiste, klinikte ve poliklinikte KB ölçüm şartları tablo 5’te verilmiştir.

İlk değerlendirmede, sistolik kan basıncı ≥ 180 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olan hastalarda hipertansiyon tanısı hemen konulur. Kan basıncı 140/90 mmHg ve 179/109 mmHg arasında olan hastalar tanının doğrulanması için mutlaka tekrar ölçüme çağrılmalıdır. Tanıyı kesinleştirmek için sistolik kan basıncı 140-159 mmHg veya diyastolik kan basıncı 90-99 mmHg düzeyinde olan hastalara 2-4 hafta içinde; sistolik kan basıncı 160-179 mmHg veya diyastolik kan basıncı 100-109 mmHg düzeyinde olan hastalara 1-2 hafta içinde en az beş gün sabah ve akşam otomatik ölçüm cihazı ile evde kan basıncını ölçmesi önerilir. Evde ölçüm yapılamıyorsa bir sağlık çalışanı tarafından mümkünse otomatik ölçüm cihazları ile ölçüm yaptırılmaları önerilmelidir (46).

Tablo 5. Ofis ya da klinikte kan basıncı ölçümü (21)

Ofiste, klinikte ve poliklinikte KB ölçüm şartları
-Ölçüm yapılacak mekan gürültüsüz, rahat ve normal ısıda olmalıdır.
-Hasta en az 5 dakika oturur veya yatar vaziyette dinlenmiş olmalıdır.
-Ölçüm öncesi hastanın duyu durumu, egzersiz yapmış olması, mesanenin dolu olması, yemek yemiş olması, sigara içmiş olması, kafeinli içecek tüketmesi, ilaç almış olması, ağrısının olması, şok, dehidratasyon gibi KB'nı olumsuz yönde etkileyecek faktörlerin değerlendirilmesi gereklidir.
-Hastanın kilosuna ve yaşına uygun, daha önceden kalibre edilmiş manşona sahip KB ölçüm aleti kullanılmalıdır.
-Hasta eğer oturtulacaksa sırtı yaslanmalı ve ayakları yere basmalıdır.
-Ölçüm alınacak kol kalp hizasında olacak şekilde desteklenmelidir ve ölçüm alınacak kolu sıkacak giysi giymemelidir.
-Genelde dominant olmayan koldan ölçüm alınarak başlanır.
-Klinikte veya evde elektronik alet kullanılacaksa mutlaka önce nabız muayenesi yapıp normal ritimde olup olmadığı kontrol edilmelidir. Atrial fibrilasyon vb. ritim bozukluğu varsa elektronik aletler vuruları kaçırabilir. Bu durumda oskültasyon ile ölçümler alınmalıdır.
-Ölçüm için öncelikle manuel olarak brakial arter nabzının kaybolduğu basıncı tespit etmek ve sonra bu noktanın 20 mmHg üzerine kadar manşonu şişirmek gerekir. Aksi takdirde SKB değerini bilmeden manşonun aşırı şişirilmesi yüksek SKB ölçümüne neden olabilir.
-SKB'nı ve DKB'nı belirlemek için faz I ve faz V Korotkoff sesleri kullanılmalıdır.
-Manşon basıncı saniyede 2-3 mmHg azalacak şekilde düşürülmedir. Daha hızlı düşürülmeden kaçınılmalıdır
-KB ölçümü mutlaka her iki koldan yapılmalıdır. Her iki kol arası KB farkı <10 mmHg ise normal kabul edilirken KB farkının sistolik > 20 mmHg ve diastolik > 10 mmHg olduğu durumlarda mutlaka ileri inceleme yapılmalıdır.
-KB takibi; KB değeri yüksek olan koldan ölçümlere devam edilerek yapılmalıdır.
-İleri yaş ve diyabet hastalarında ortostatik hipotansiyonun tespiti için mutlaka hastaları normal KB ölçümünden sonra ayakta 3 dakika bekleterek KB ölçülmelidir. $SKB \geq 20$ mmHg veya $DKB \geq 10$ mmHg düşmesi durumunda ortostatik hipotansiyon varlığı kabul edilir. Bu durum özellikle diyabet hastalarında artmış mortalite ile ilişkilidir.

Şekil 1. İlk değerlendirmede kan basıncı <140/90 mmHg olan hastalarda takip önerileri (23)



2.1.4.1.2. Evde Kan Basıncı Ölçümü

Evde kan basıncı ölçümleri güncel yaklaşımlara göre yarı otomatik doğruluğu onaylanmış standart kan basıncı ölçüm cihazlarıyla yapılmalıdır. Ev ölçümleri en az 5 gün tercihen 7 gün yapılmalıdır (21). Evde yapılan ölçümler ile birkaç günlük ortalama kan basıncı belirlenir. Evde ölçülen kan basıncı beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir (49). Evde KB ölçüm değerleri ortalaması $\geq 135/85$ mm Hg ise hipertansiyon tanısı düşünülmelidir (23).

2.1.4.1.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

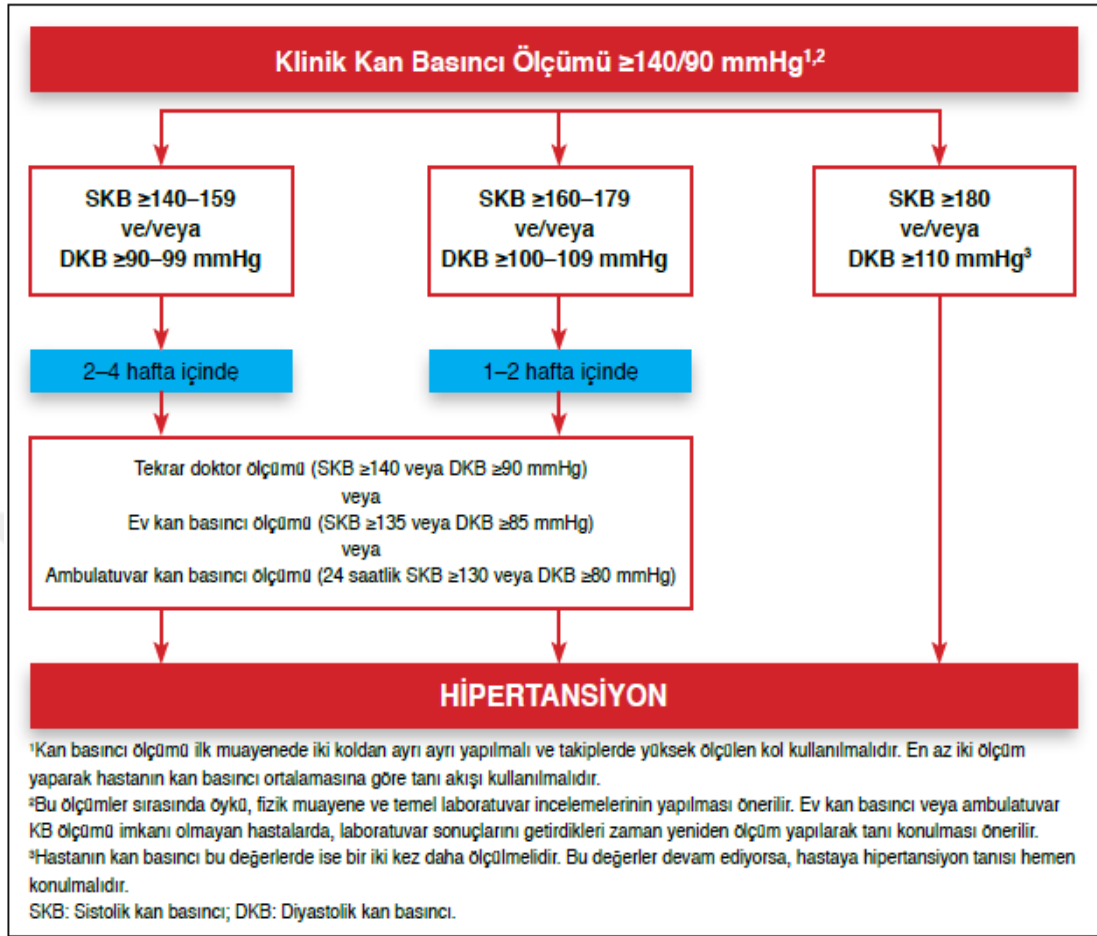
Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, kişinin baskın olmayan koluna takılı, taşınabilir bir ölçüm cihazı ile 24 saat boyunca KB ölçümü yapılarak gerçekleştirilir. Böylece, günlük aktiviteler sırasında ve gece uykusunda ölçülen KB değeri hakkında bilgi sahibi olunur. Günlük aktiviteler normal olarak yerine getirilmeli ancak ağır egzersizden kaçınılmalıdır. Hastanın manşon şişirilirken hareket etmemesi, konuşmaması ve kolunu hareket ettirmeden manşonu kalp seviyesinde tutması istenir. Klinik uygulamada ölçümler sıklıkla gündüzleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla olacak şekilde yapılır (50). Kan basıncının ambulatuvar olarak izlenmesinin klinikte yararlı olduğu durumlar şunlardır: muayene sırasında ve evde ölçülen KB arasında belirgin uyumsuzluk olduğunda, dipping varlığının araştırılması gerektiğinde ve nokturnal hipertansiyon şüphesi varlığında (18).

24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümleri tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite, koroner kalp hastalığı, inme ve majör kardiyovasküler olayları önemli ölçüde öngörmektedir (51).

Gündüz ve gece ölçülen kan basıncı değerleri birbiriyle ilişkilidir fakat gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin, gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Normal popülasyonda yapılan çalışmalarda, erişkinlerde kan basıncında geceleri düşüş olduğu ortaya koyulmuştur (52). Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı hastadan hastaya farklılık göstermekle birlikte, nüfusun büyük çoğunluğunda %10-20 arasındadır. Gece düşüşü $\geq$ %10 olan hastalar dipper, <%10 olan hastalar ise non-dipper olarak adlandırılmaktadır. Gece kan basıncı düşüşünün >%20 olduğu hasta grup ise aşırı (ekstreme) dipper olarak tariflenirken, gece kan basıncı değerlerinin gündüzden daha yüksek olduğu hastalar ise ters (reverse) dipper olarak adlandırılır (53). AKBT değerleri, hipertansiflerde hedef organ hasarı derecesi ve prevalansı ile koreledir. Non-dipper hipertansif hastalar, dipper hipertansif hastalara kıyasla sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyovasküler mortalite açısından 3 kat daha fazla risk altındadırlar (54).

Ofis ölçümü, ev ölçümü ve ambulator kan basıncı ölçümleri göz önüne alındığında hipertansiyon tanısı için akış şeması aşağıda verildiği gibidir (Şekil 2)(55).

Şekil 2. Hipertansiyon tanısı için akış şeması (55)



Tablo 6. Ofis ve ofis dışındaki kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanısı (56)

Kategori	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
Ofis KB	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Ayaktan KB			
-Gündüz (veya uyanık)	≥ 135	ve/veya	≥ 85
-Gece (veya uykuda)	≥ 120	ve /veya	≥ 70
-24 saat	≥ 130	ve /veya	≥ 80
Ev KB	≥ 135	ve /veya	≥ 85

2.1.4.1.3.1. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Beyaz gömlek hipertansiyonu, doktor ofisinde ölçülen kan basıncının yüksek seviyelerde olmasına rağmen, günün diğer saatlerinde evde veya klinik dışında ölçülen kan basıncının normal olması halidir. İlk kez 1940'lı yıllarda tanımlanmasına rağmen, son yıllarda ambulator kan basıncının yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra tekrar gündeme gelmiştir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda bu tip hipertansiyona hekimden başka faktörlerinde sebep olabileceği belirtilerek izole ofis hipertansiyonu teriminin kullanılması gerektiği savunulmaktadır (57).

Beyaz gömlek veya beyaz önlük hipertansiyonu teşhisi koymak için doktor ofisinde 10 dakika ara ile ölçülen SKB ve DKB'nin 140/90 mmHg'den yüksek olmasına rağmen ofis dışında ölçülen sistolik ve diastolik basıncının 140/90 mmHg veya ambulator kan basıncının 125/80 mmHg'nin altında olması gerekir (58). Ülkemizde yapılan bir çalışmada beyaz önlük hipertansiyonu görülme oranı kadınlarda %23, erkeklerde %12 civarında bulunmuştur (43).

Beyaz önlük hipertansiyonunun prognozu, normotansiyon ve sürekli hipertansiyon arasında orta düzeyde olduğu kabul edilmektedir. Sürekli hipertansiyona ilerleme ve kardiyovasküler olayların başlaması riskine sahip oldukları için beyaz önlük hipertansiyonu hastalarını dikkatle takip etmeliyiz (59).

2.1.4.1.3.2. Maskeli Hipertansiyon

Ofis kan basıncının ölçümlerinde normotansif fakat AKBT veya evde kan basıncı ölçümlerinin hipertansif olması maskeli hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Maskeli hipertansiyon erişkinlerde %10 civarında görülür. Maskeli hipertansiyonu olan kişilerde sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter aterosklerozu gibi hedef organ hasarı sıklığı artmıştır. Bu hastalarda hedef organ hasarı sıklığının artışına bağlı olarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite de artmıştır. Bunun için bu hastalarda kan basıncının düşürülmesi hedeflenmelidir (60,61)

2.1.4.2. Anamnez

Hastanın yüksek kan basıncının daha önceki düzeyleri ve süresi, hipertansiyon tanısı varsa ne zaman ve nasıl tanı aldığı, daha önceki antihipertansif tedavi sonuçları ve yan etkileri değerlendirilmeli, kişinin yaşam tarzı, sekonder hipertansiyon düşündürecek sebepler araştırılmalı, kan basıncını yükseltici ilaç ya da madde

kullanımı, diyabet, serebrovasküler hastalık, geçici iskemik atak, koroner arter hastalığı gibi ek hastalıklar sorgulanmalıdır. Aile öyküsünde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı, inme, dislipidemi ve diyabetes mellitus varlığı incelenmelidir (62,63).

2.1.4.3. Fizik muayene

Fizik muayenenin ana hedefleri, uç organ hasarı belirtilerini, mevcut kardiyovasküler hastalığı ve sekonder hipertansiyonun nedenlerinin varlığını değerlendirmektir. Fizik muayene, hipertansif retinopatiyi değerlendirmek için yeterince kullanılsa da oldukça önem arz eden fundoskopik muayeneyi içermelidir. Hipertansif hastada fizik muayenenin en önemli basamağı doğru kan basıncı ölçümüdür. HT, sistemik bir hastalık olduğundan detaylı sistemik bir fizik muayene oldukça önemlidir. Hastanın cilt lezyonları incelenmeli, boy, vücut ağırlığı ve VKİ ölçülmeli, fundoskopide hemoraji ya da papil ödem olup olmadığı bakılmalı, karotis arterler oskulte edilmeli, tiroid bezi palpasyonu yapılmalı, kalp oskültasyonunda seslerin varlığı ve ritim durumu, akciğerlerde ral ya da ronküs olup olmadığı kontrol edilmeli, batında aort ya da renal artere ait üfürüm varlığı oskültasyonla değerlendirilmeli ve femoral arterler palpe edilmeli, alt ekstremitelerde ödem ve periferik nabızların varlığı kontrol edilmeli, ayrıca nörolojik olarak da bilinç durumu ve görme değerlendirmeleri yapılmalıdır (64).

2.1.4.4. Laboratuvar incelemeleri

Hipertansiyonlu hastalarda yapılacak laboratuvar incelemeleri, gerçekçi bir risk belirlemesi yapılması, hedef organ hasarının ve diğer klinik tabloların ortaya çıkartılması ve sekonder hipertansiyonun ekarte edilmesi amaçlarına yöneliktir.

İncelemeler; en basitten en karmaşığa doğru gerçekleştirilmelidir. Hastanın yaşına, kan basıncı yüksekliğine ve hipertansiyonun gelişim hızına göre tanısal incelemelerin detayları belirlenmelidir. Bu amaçla yapılacak olan incelemeler birinci basamak temel laboratuvar incelemeleri, ikinci basamak laboratuvar incelemeleri ve gereğinde yapılacak diğer laboratuvar incelemeleri olmak üzere üçe ayrılabilir.

Gereğinde yapılacak incelemeler sekonder hipertansiyonun nedenlerini veya hedef organ hasarı/klinik kardiyovasküler hastalık varlığını ve şiddetini ortaya çıkarmak amacına yöneliktir. EKG’de sol ventrikül hipertrofisinin saptanması durumunda

bunun ekokardiyografi ile kanıtlanması gereklidir. Kraniyal, renal veya periferik arter darlıklarından ya da aort anevrizmasından şüphe edilmesi durumunda bu damarlar ultrasonografi ile ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir (43).

Tablo 7. Hipertansiyonlu hastalarda laboratuvar incelemeleri

Birinci basamak temel laboratuvar incelemeleri
-Rutin idrar analizi -Basit kan sayımı -Kan şekeri -Elektrokardiyografi -Göğüs röntgenografisi
İkinci basamak temel laboratuvar incelemeleri
-Tam kan sayımı -Açlık kan şekeri -Kreatinin -LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Total kolesterol -Sodyum ve Potasyum
Gereğinde yapılacak laboratuvar incelemeleri
-Kreatinin klirensi -Mikroalbuminüri -24 saatlik idrarda protein -Kan kalsiyumu -Ürik asit -LDL-kolesterol, apolipoproteinler, lipoprotein elektroforezi ve diğer lipid analizleri -Hemoglobin A1C ve/veya fruktozamin -TSH -PRA, aldosteron ve katekolaminler -Ekokardiyografi -Kraniyal, renal ve periferik arterlerin ultrasonografisi/ Doppler incelenmesi -Batin ultrasonografisi

2.1.5. Hipertansiyon Komplikasyonları

HT; iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay, pulmoner arteriyel hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, aort anevrizması, diffüz damar sertliği ve akciğer embolisi gibi diğer kardiyovasküler hastalıkların riskini artırır. HT ayrıca bilişsel yetersizlik, demans ve kronik böbrek hastalığı için de risk faktörü olarak görülmektedir (65). Diğer komplikasyonlar ise şunlardır:

- *Gözler (hipertansif retinopati)*
- *Böbrekler: Özellikle malign hipertansiyonda çok fazla hasar görür (hipertansif nefropati).*
- *Kalp: Ventrikül (özellikle sol ventrikül) hipertrofisi, ilerlerse dilatasyon ve konjestif kalp yetmezliği oluşur (hipertansif kardiyomyopati).*
- *Arterler: Ateroskerozu tetikler. Akut koroner arter tıkanmalarına, daralmalarına bağlı miyokard infarktları sık görülür.*
- *Santral Sinir Sistemi: Serebral tromboz, infarkt ve kanama ile bunlara bağlı ölümler siktir.*
- *Kanama: Kalp tamponadı, beyin kanaması ve aorta anevrizması yırtılmasına bağlı kanamaların %75'inde HT öyküsü vardır (66).*

2.1.6. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon tedavisindeki ilke; kardiyovasküler ve böbrek kaynaklı mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır (67). Hipertansiyon tedavisinde başlıca yaşam biçimi değişikliklerini kapsayan non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri vardır ve beraber uygulanmalıdır. Antihipertansif tedaviye başlama kriterleri sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri ve total kardiyovasküler risk düzeyine göre belirlenir. Aynı zamanda sigara, dislipidemi, abdominal obezite, diyabet gibi geri döndürülebilir risk faktörleri belirlenmeli, birlikte olan koşullar da kan basıncı yüksekliği tedavi edilirken uygun yöntemlerle tedavi edilmelidir (21).

2.1.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Toplum sağlığı açısından erişkin bireyin kan basıncı hangi evrede olursa olsun uygun yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir (46).

Tuz tüketimi kan basıncı yükselten temel faktörlerden biridir ve dünya genelinde yüksek miktarlarda tuz tüketimi oldukça yaygındır. Tüketilmesi önerilen günlük tuz miktarı 5-6 gramdır (2,4 gram sodyum), ancak ülkemizde ve birçok ülkede ortalama günlük tuz tüketiminin 9-12 gram olduğu gösterilmiştir (62). Tuz tüketiminde önerilen değerlere uyulması halinde tüm bireylerde kan basıncında azalma olmakta ve bu durum kardiyovasküler hastalık gibi ek hastalığı mevcut bireylerde daha fazladır (68).

Fazla kilolu veya obez bireylerde kilo kaybı, kan basıncında önemli bir düşüşe neden olabilir. Kilo kaybının neden olduğu kan basıncındaki azalma, diyetle sodyum kısıtlamasının yokluğunda da meydana gelebilir (69). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diyet modeli; sebzelerden, meyvelerden, az yağlı süt ürünlerinden, tam tahıllardan, kümes hayvanlarından, balıklardan ve kuruyemiştenden zengin, ancak tatlılardan, şekerli içeceklerden ve kırmızı etten fakir olan bir beslenme modelidir (70).

Hipertansif hastaların alkol kullanması önerilmez. Eğer kullanıyorlarsa erkekler için en fazla 20-30 g/gün etanol, kadınlar için en fazla 10-20 g/gün etanol ile sınırlanmalı ve daha fazla miktarda alkol tüketmemeleri öğütlenmelidir. Hipertansif hastaların sigara kullanmaması, kullanıyorsa mutlaka bırakmaları tavsiye ve teşvik edilmelidir. Sigara bırakma kardiyovasküler riski azaltmada en etkili önlemlerden biridir.

Hastalara yaşına ve fiziksel durumuna uygun şekilde düzenli fiziksel aktivite/egzersiz yapması önerilmelidir. Genel olarak haftada en az beş kez 30 dakikadan az olmayan aktivite önerilmektedir. Buna ek olarak gün boyunca da hareketli bir yaşam öğütlenmelidir (46).

Tablo 8. Yaşam tarzı değişikliği önerileri (21)

-Tuz tüketiminin günlük 5-6 gr (günlük 1 çay kaşığı) düzeyinde kısıtlanması
-Alkol alımının erkeklerde günde en fazla 20-30 gr ve kadınlarda en fazla 10-20 gr olmak üzere ölçülü şekilde kısıtlanması
-Sebze, meyve ve düşük yağ içeren süt ürünlerinin daha fazla tüketilmesi
-VKİ'nin 25 kg/m ² 'ye düşürülmesi, bel çevresinin erkeklerde <96 cm ve kadınlarda <90 cm seviyesine düşürülmesi
-Düzenli egzersiz, yani haftada 5-7 gün en az 30 dakikalık orta düzeyde yürüyüş yapılması
-Sigara içen hastalara sigarayı bırakmalarının önerilmesi, bunun içinde destek verilmesi

2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin temel amacı, hastaları hedef kan basıncına ulaştırmak, iyi tolere edilen, ekonomik olarak uygun fiyatlı ve uygulanması kolay bir tedavi önermek ve bu şekilde uzun vadeli kalıcılığı desteklemektir (71). Antihipertansif tedavinin inme insidansını %35-40, kalp krizi insidansını %20-25 ve kalp yetmezliği insidansını %50'den fazla azalttığı gösterilmiştir (72). Hem JNC VIII raporu hem de ESH/ESC 2007 ve 2013 kılavuzunda sistolik kan basıncı 140 mmHg'nin ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde değerlerde tedavi önerilmektedir (56). En son yayınlanan ASH/ ISH Kılavuzunda 80 yaş ve üzeri bireylerde tedaviye başlama sınırı 150/90 mmHg olarak belirtilmiştir (73). Hipertansiyonun farmakolojik tedavisi beş başlık altında toplanabilir; Diüretikler, Beta blokerler, Kalsiyum kanal blokerleri, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (74).

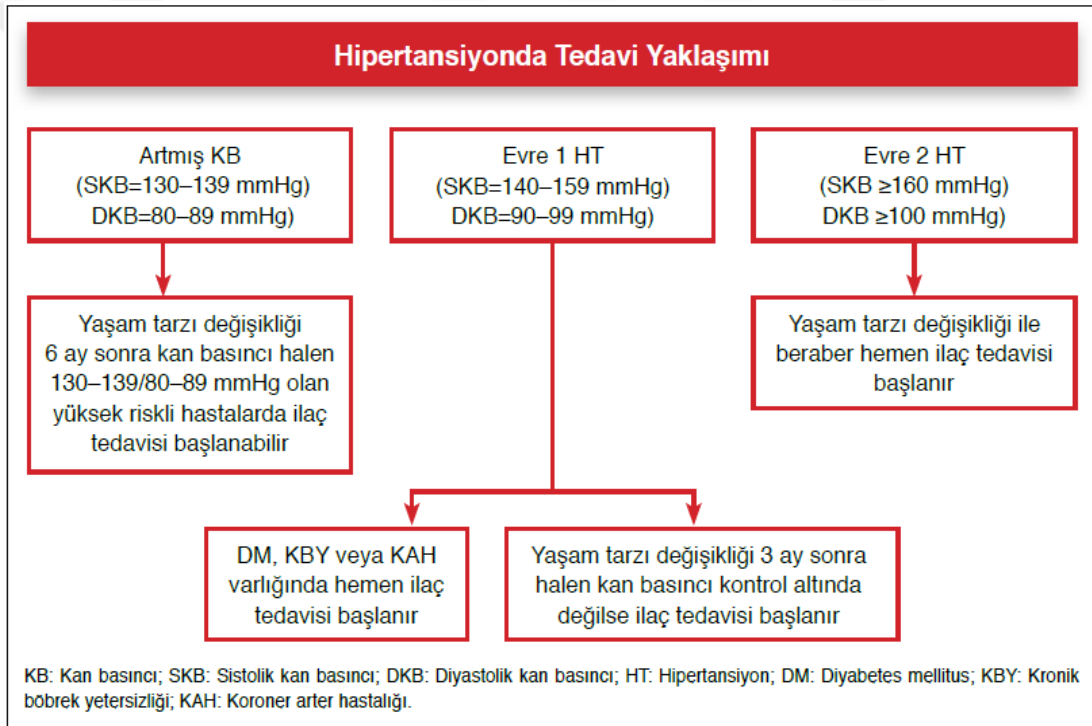
- **Diüretikler:** Diüretik tedavisinin modern çağı 1950'lerde klorotiyazidin senteziyle başladı ve bunu birkaç benzer ajanın gelişimi yakından takip etti. Diüretikler uzun süredir hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Diüretikler, hipertansif hastalarda kan basıncını etkili bir şekilde düşürür ve hipertansiyonu olan yetişkinlerde, olumsuz kardiyovasküler sonuç riskini azaltır (75). ESC/ESH'nin 2018 yılında yayımladığı kılavuzda diüretikler; tiazid grubu

diüretikler, loop diüretikleri, potasyum tutucular ve aldosteron reseptör antagonistleri olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır (76). Tiyazidler ve tiyazid benzeri diüretikler distal kıvrımlı tübülün erken segmentinin apikal membranında bulunan elektronötral $\text{Na}(+)\text{-Cl}(-)$ yardımcı taşıyıcısını inhibe eder (77).

- **Beta blokerler:** Periferik damar direncini düşürür, miyokard kontraktilitesini ve kalp hızını azaltır, renin salınımını inhibe ederler (72). Beta blokerler, atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı gibi hastalıklarda hipertansiyon tedavisi için ilk seçenektir (46). ASH/ISH 2014 Kılavuzunda beta blokerlerin diğer etnik gruplara göre siyah ırktaki hastalarda kan basıncını düşürmede daha az etkili olduğu, aynı zamanda duyarlı kişilerde kalp bloğuna neden olduğu seksüel fonksiyonu ve egzersiz toleransını azalttığı belirtilmiştir (72).
- **Kalsiyum kanal blokerleri:** Miyokard hücresinin depolarizasyonu sırasında hücre membranından kalsiyum girişini engelleyerek, koroner arter düz kaslarını gevşetip dilatasyon meydana getirirler. Bu gruptaki ilaçlar hipertansiyon ile birlikte koroner arter hastalığı olan hastalarda tercih edilmektedir. Özellikle izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda oldukça yararlıdır. Yan etkileri; baş ağrısı, yüzde kızarıklık, baş dönmesi, sıcak basması, kulak çınlaması, bulantı, kusma, konstipasyon, ileti bozuklukları, bradikardi ve hipotansiyondur (78).
- **Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin I'ı aktifleyerek anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimdir. ACE inhibe edilince vücutta anjiyotensin II seviyesi düşer, dolayısıyla aldosteron salınımı azalır. Bunun yanında bradikinin ve vazodilatatör prostaglandinlerin seviyesinin yükselmesiyle arteriollerde ve venüllerde vazodilatasyon oluşur. Periferik damar direnci azalır ve sonuç olarak kan basıncı düşer (79). En önemli yan etkileri; kuru öksürük, anjiyonörotik ödem ve hiperkalemidir (78).
- **Anjiyotensin-2 reseptör blokerleri:** Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler), anjiyotensin II'nin hücre zarı üzerindeki AT1 reseptörüne bağlanmasını bozarak RAS'a müdahale eder ve böylece anjiyotensin II'nin

etkisini inhibe eder (80). Anjiyotensin II'nin etkisinin bloke edilmesi, renin, anjiyotensin I ve anjiyotensin II'nin plazma seviyelerinde yükselmelere yol açar. Bununla birlikte, hem kan basıncında hem de plazma aldosteron seviyelerinde kalıcı bir düşüşle kanıtlandığı gibi, bu öncül birikimi, reseptör blokajını aşmaz (81). Bazı yan etkilerin (örneğin; böbrek fonksiyon bozukluğu, senkop) oranı, iki ilaç sınıfı ile benzer görünmektedir; bununla birlikte, ARB'lerin ACE inhibitörlerinden daha düşük öksürük ve anjiyoödem oranları ve belki de daha yüksek hipotansif semptom oranları vardır (82).

Şekil 3. Hipertansiyonda tedavi yaklaşımı (46)



2.1.6.2.1. Hedef kan Basıncı Değerleri ve İlaç seçimi

JNC-8 kılavuzuna göre 60 yaş ve üzeri popülasyonda $\geq 150/90$ mmHg kan basıncı değerlerinde ilaç tedavisi başlanmalıdır, hedef kan basıncı $<150/90$ mmHg olmalıdır (83). 2017 ACC/AHA kılavuzuna göre ise; 65 yaşından büyüklerde sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg ise tedaviye başlanmalıdır, hedef değer <130 mmHg olmalıdır (84). 2018 ESC/ESH kılavuzuna göre 65-80 yaş arası hastalarda 130-139 mmHg arasında bir sistolik kan basıncı hedeflenmelidir. 80 yaşın üzerindeki hastalarda ise

tolere edebiliyorsa hedef 130-139 mmHg arasında olmalıdır. Diyastolik kan basıncı hedefleri risk seviyesinden ve komorbiditelerden bağımsız olarak tüm hastalarda <80 mmHg olmalıdır (76).

2019 hipertansiyon uzlaşısı raporunda kan basıncı 130–139/80–89 mmHg aralığında ve 65 yaşın altında olan bireylerde “risk temelli” yaklaşım savunulmaktadır. Bu değerlendirme ile kan basıncı 130–139/80–89 mmHg olan olgulardan “yüksek riskli” olarak tanımlananlarda, altı aylık yaşam tarzı değişikliği uygulamasının ardından ilaç tedavisi başlanması düşünülmelidir (46).

Tablo 9. Risk temelli yaklaşım (<65 yaş olgularda) (46)

Aşağıdakilerden en az iki majör veya en az bir majör + iki minör kriter veya majör kriter olmaksızın üç minör kriter bulunan hipertansiyon hastaları **‘yüksek riskli’** olarak kabul edilir.

- Majör risk faktörleri
 - KBH-eGFR<60 ml/dakika
 - Diabetes mellitus
 - Koroner arter hastalığı
- Minör risk faktörleri
 - Sigara kullanımı
 - Yaş=55-65 yıl
 - LDL-kolesterol >130 mg/dl

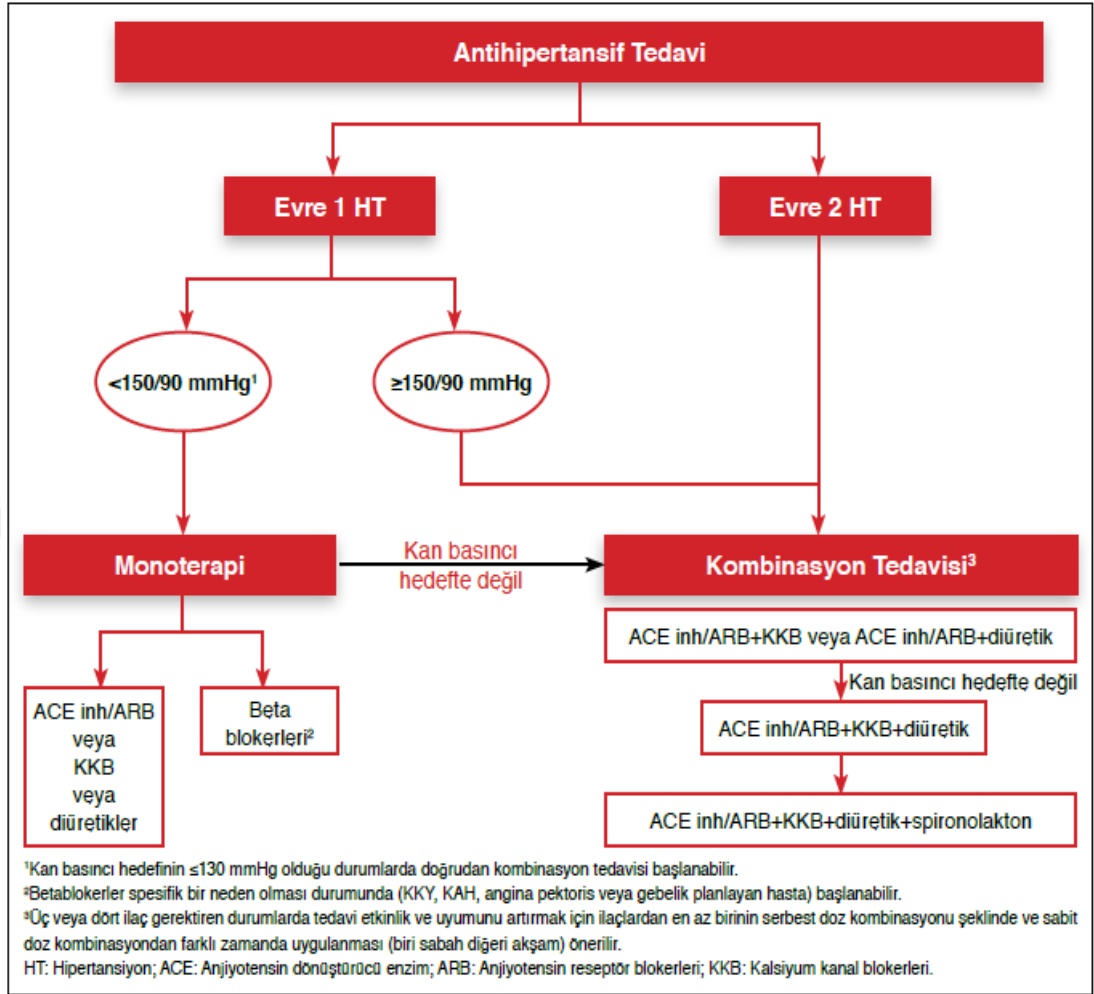
Tablo 10. Eşlik eden hastalık/yüksek risk durumuna ve yaşa göre ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri (46)

	18-64 yaş		65-79 yaş		≥80 yaş	
	Eşik KB (mmHg)	Hedef KB (mmHg)	Eşik KB (mmHg)	Hedef KB (mmHg)	Eşik KB (mmHg)	Hedef KB (mmHg)
DM	≥140/90	120-130/70-80	≥140/90	130-140/70-80	≥150	130-140/70-80
KAH	≥140/90	120-130/70-80	≥140/90	130-140/70-80	≥150	130-140/70-80
KBH	≥140/90	120-130/70-80	≥140/90	130-140/70-80	≥150	130-140/70-80
Yüksek riskli olgular*	≥130/80	120-130/70-80	≥140/90	130-140/70-80	≥150	130-140/70-80

*‘Yüksek risk’ tanımı için tablo 9’a bakınız.

İlaç seçiminde önemli husus subklinik organ hasarı ve klinik durumların göz önüne alınmasıdır. Bazı ilaçlar bu durumlar üzerine olumlu etkileri olması nedeniyle tercih edilirken, bazı ilaçların ise kullanımını kısıtlayan başka hastalıklar ya da durumlar olabilir. İlacın yan etkileri de hastadan hastaya farklılık gösterebilmektedir. Kısacası önerilen ilaç gruplarının farklı özellikleri, avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır ve bunların tümü göz önüne alınarak hasta için en uygun olan ilaç seçilmelidir (78). Antihipertansif tedaviye tek ilaçla veya kombinasyon ile başlanabilir. Tek ilaçla başlanması durumunda kan basıncı hedef düzeye gelmezse kombinasyon tedavisine geçilir. Kombinasyon tedavisinde ilk basamakta ACE inhibitörleri/ARB+KKB veya ACE inhibitörleri/ARB+diüretik tercih edilmesi önerilir. Eğer bu kombinasyon ile kan basıncı kontrol altına alınamazsa ACEi/ARB+KKB+diüretik kombinasyonuna geçilir. Üçlü kombinasyonla da kan basıncı kontrol altında değilse tedaviye mineralokortikoid reseptör antagonistinin eklenmesi düşünülmelidir. Monoterapi ile kan basıncı hedef değerine ulaşma oranının düşük olması nedeniyle kan basıncı $\geq 150/90$ mmHg olanlarda ilk basamakta tedaviye kombinasyon tedavisi ile başlanması önerilir. Hasta uyumu açısından tek tablette kombinasyon tedavisi tercih edilmesi önerilir. Tedavide birden fazla tablet kullanılıyorsa, en az birinin akşam saatlerinden sonra verilmesi önerilir (46).

Şekil 4. Hipertansiyonda tedavisinde ilaç seçimi akış şeması (46)



İlaç seçiminde; ilaç kontrendikasyonları, hasta yanıtı ve tolere edilebilirlik dikkate alınmalıdır. Kan basıncı yeterli dozda verilen ve biri diüretik olan en az üç farklı ilaçla kontrol edilemiyorsa hastada dirençli hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon akla gelmeli ve bu durumda uzman hekime sevk veya diğer tedaviler düşünülmelidir (46).

Tablo 11. Antihipertansif ilaçların kontrendikasyonları (46,85)

İlaç	Kesin kontrendikasyon	Göreceli kontrendikasyon
Diüretikler (tiyazid veya tiyazid benzerleri)	Gut	Metabolik sendrom, glikoz entoleransı, gebelik, hiperkalsemi, hipokalemi
KKB (Dihidropiridinler)	Yok	Taşiaritmi, kalp yetersizliği
KKB (Verapamil, diltiazem)	AV blok (2. veya 3.derece, trifasiküler blok), Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	
ACE inhibitörleri	Gebelik, anjiyönotik ödem, hiperkalemi, iki taraflı renal arter darlığı	Gebelik planı olan kadınlar
Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	Gebelik, hiperkalemi, iki taraflı renal arter darlığı	Gebelik planı olan kadınlar
Beta blokerler	Astım, AV blok (2. Veya 3.derece)	Metabolik sendrom, glikoz entoleransı, KOAH

2.1.6.2.2. Hipertansiyonda Tedaviye Uyum

Hipertansiyon tedavisine uyum; birey davranışlarının, ilaç alma, randevulara düzenli gelme, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine uymasını kapsayan önerilere uyma dereceleri olarak tanımlanmaktadır (86). Hastalara verilen antihipertansif tedaviye rağmen kan basıncının kontrol altında olmamasının asıl nedeni olarak tedaviye uyumsuzluk gösterilmektedir (87). Tansiyonun kontrol altında olması sistolik <140 ve diyastolik <90 mmHg olarak tanımlandığında, hipertansiyon olan 100 erkekten sekizinde ve 100 kadından onunda kan basıncının kontrol altında tutulduğu anlaşılmıştır (43).

Hipertansiyon hastalarında tedaviye uyum sayesinde, morbidite ve mortalite oranları azaltılırken, yaşam kalitesini artırmak ve meydana gelebilecek komplikasyonların önüne geçmek mümkün olabilir. Çünkü hipertansiyon bireyin hayatını sağlıklı sürdürebilmesi için ilaç tedavisine ve uyuma ihtiyacının olduğu kronik bir hastalıktır. Bireyin tansiyonunun normal sınırlara inmesini sağlamada uyumu artırmanın rolü büyüktür (87,88).

Tablo 12. Hipertansif hastanın tedaviye uyumunu arttırıcı modeller (21)

- Hastaya HT riskleri ve tedavinin faydaları hakkında bilgi verilmelidir.
- Tedavi uyumu hakkında hasta ile görüşülmeli ve sorunları hakkında bilgi alınmalıdır.
- Hastanın ailesine hastalık ve tedavisi hakkında bilgi verilmelidir.
- Hastanın kendi kendine kan basıncını ölçmesi sağlanmalı ve hatırlatma sistemleri gibi davranışsal yöntemler önerilmelidir.
- Mümkünse günlük kullanılan ilaç sayısı azaltılmalı, tedavi basitleştirilmelidir.
- Tedavi şekli hastanın yaşam biçimi ve ihtiyaçlarına göre belirlenmelidir.
- Yan etkiler hafif de olsa dikkat edilmeli ve ilaç dozu ya da ilaç değiştirilmelidir.

2.2. Koronavirüsler

Koronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin genelinde bir salgına neden oldu, hızla yayıldı ve ardından küresel bir salgın oldu. Şubat 2020'de DSÖ, 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirledi (89). COVID-19'a neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2); daha önce 2019-nCoV olarak adlandırılıyordu (90,91). HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 dahil olmak üzere toplam yedi insan koronavirüsü (HCoV) keşfedilmiştir (92,93).

Son yirmi yılda SARS-CoV ve MERS-CoV, sırasıyla yaklaşık %9,5 ve %34,4 ölüm oranlarıyla salgınlara neden olmuştur (94). COVID-19, ülkeden ülkeye farklılık gösteren, SARS ve MERS'den daha düşük ölüm oranıyla tespit edilen üçüncü salgın hastalıktı (95). COVID-19'un daha yüksek bulaşıcılığı, çeşitli klinik belirtileri ve daha düşük patojenitesi, SARS-CoV ve MERS-CoV ile karşılaştırıldığında SARS-CoV-2'nin biyolojisindeki ve genom yapısındaki çeşitliliğin bir sonucu olabilir (96,97).

2.2.1. SARS-CoV-2'nin Genomik Yapısı ve Biyolojik Özellikleri

Coronavirüsler, koronaviridae ailesindeki Nidovirales takımına aittir. Coronavirinae ve Torovirinae alt familyaları aileden ayrılır. Coronavirinae alt ailesi ayrıca dört cinse ayrılır: Alfa-, Beta-, Gamma- ve Deltacoronavirus (98). Filojenik analiz, SARS-CoV-2'nin beta-koronavirüslerle yakından ilişkili olduğunu ortaya koydu. Diğer koronavirüslere benzer şekilde, SARS-CoV-2'nin genomu, 50 başlıklı, 3'-UTR poli(A) kuyruğu olan pozitif anlamda tek sarmallı RNA'dır [(+) ssRNA]. SARS-CoV-2 genomunun uzunluğu 30 kb'den azdır, burada virüs replikasyonu ve montaj işlemleri için yapısal olmayan proteinleri (NSP'ler) kodlayan 14 açık okuma çerçevesi (ORF'ler), sivri uç (S), zarf (E), zarf/matris (M) ve nükleokapsid (N) dahil yapısal proteinler ve yardımcı proteinler bulunur (99,100). S proteini, viral zarfın, konak hücre yüzeylerinde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştıran bir transmembran proteindir. İşlevsel olarak spike proteini, reseptör bağlanması (S1) ve hücre zarı füzyonu (S2) alt birimlerinden oluşur (101). N proteini viral genoma bağlanır ve RNA replikasyonu, virion oluşumu

ve bağışıklıktan kaçınmada rol oynar. Nükleokapsid proteini ayrıca nsp3 ve M proteinleri ile etkileşime girer (102). M proteini, virion yapısında en bol bulunan ve iyi korunmuş proteinlerden biridir. Bu protein, N ve yardımcı proteinler 3a ve 7a ile etkileşim yoluyla viral partiküllerin toplanmasını ve tomurcuklanmasını destekler (103,104). E proteini, virionların üretimini, olgunlaşmasını ve salınmasını kolaylaştıran SARS-CoV-2 yapısındaki en küçük bileşendir (105).

Koronavirüs genomunun en karmaşık bileşeni, spike proteinindeki reseptör bağlama alanıdır (106,107). ACE2 reseptörüne bağlanmak ve SARS-CoV benzeri koronavirüsleri barındırmak için altı RBD amino asidi gereklidir. Çoklu dizi hizalamasına göre SARS-CoV'de Y442, L472, N479, D480, T487 ve Y4911 ve SARSCoV-2'de L455, F486, Q493, S494, N501 ve Y505'tir. Dolayısıyla SARS-CoV-2 ve SARS -CoV, bu altı kalıntının beşine göre değişir (108). İnsanlardan elde edilen SARS-CoV suşu genom dizileri, yarasalardakilere çok yakındı. Buna rağmen, S geninin gen dizileri ile sırasıyla bağlanma ve füzyon proteinlerini ve replikasyon proteinlerini kodlayan ORF3 ve ORF8 gen dizileri arasında çeşitli farklılıklar tanımlanmıştır (109).

ACE2 proteini, başta akciğerler, böbrekler, gastrointestinal sistem, kalp, karaciğer ve kan damarları olmak üzere birçok memeli vücut dokusunda bulunur (110). ACE2 reseptörleri, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem yolunun düzenlenmesinde hayati unsurlardır. Yapısal deneylere ve biyokimyasal çalışmalara dayanarak, SARS-CoV-2'nin homolog reseptörlerle insan, kedi, yaban gelinciği ve diğer organizmaların ACE2 reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanan bir RBD'ye sahip olduğu görülmektedir (111).

Ocak 2020'de SARS-CoV-2'nin genom sıralamasının, yarasa koronavirüsü (BatCoV) RaTG13 genomuyla %96 ve SARS-CoV genomuyla %80 özdeş olduğu gösterildi (112). Bununla birlikte, önemli farklılıklar mevcuttur. Örneğin, SARS-CoV genomundaki protein 8a dizisi 2019-nCoV'de yoktur ve SARS-CoV-2'nin protein 8b dizisi SARS-CoV'dakinden 37 amino asit daha uzundur (113).

RNA virüsleri, daha kısa replikasyon sürelerinin bir sonucu olarak daha yüksek mutasyon yüküne sahiptir(106). SARSCoV-2 ve SARS benzeri koronavirüsler arasındaki karşılaştırmalı genomik çalışmalara dayanarak, nsps genlerinde 380 amino

asit ikamesi ve SARS COV-2'nin spike protein S'yi kodlayan genlerde 27 mutasyon vardır. Bu varyasyonlar, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'lere kıyasla farklı davranış kalıplarını açıklayabilir (94). Örneğin, SARS-CoV-2'nin Spike proteinindeki birincil N501 T mutasyonu, ACE2'ye bağlanma afinitesini önemli ölçüde artırmış olabilir (114).

2.2.2. Patogenez

SARS-CoV'a benzer şekilde, SARS-CoV-2, reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanarak hücreleri istila eder (106). ACE2 aracılı anjiyotensin II (Ang II) bozulması, viral bir enfeksiyondan sonra ciddi akciğer yetmezliğinin patogenezinde önemli bir rol oynadığından, virüs enfeksiyonunun şiddeti ACE2'nin olgunlaşması ve bağlama kapasitesi ile yakından ilişkilidir (115).

SARS-CoV-2'nin konak hücrelere girişi ve genomlarını hedef hücrelere salması bir dizi adıma bağlıdır. Virüs, tropizm ve virüs bulaşabilirliğini değerlendirmek için önemli olan protein sivri ucunu kullanır. Ek olarak, SARS-CoV-2, SARS-CoV'a benzer bir RBD yapısını gösteren ACE2 reseptörlerine sahip insan solunum epitel hücrelerini hedefler. S1-RBD'nin ACE2 reseptörüne bağlanmasından sonra, TMPRSS2 (transmembran serin proteaz 2) S2'de kritik bir bölünme bölgesinde etki eder (116). Bu, membran füzyonu ve viral enfeksiyon ile sonuçlanır. Virüs girişini takiben, kaplanmamış genomik RNA poliproteinlere (pp1a ve pp1ab) çevrilir ve daha sonra virüs kaynaklı çift membranlı veziküller ile replikasyon/transkripsiyon kompleksleri halinde birleştirilir. Daha sonra, bu kompleks, yapısal proteinleri ve bazı yardımcı proteinleri kodlayan genom transkripsiyonu yoluyla iç içe geçmiş bir alt genomik RNA kümesini çoğaltır ve sentezler. Yeni oluşan virüs partikülleri, endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksine aracılık ederek birleştirilir. Son olarak, virüs parçacıkları tomurcuklanır ve hücre dışı ortam bölmesine salınır. Böylece hem viral replikasyon döngüsü hem de ilerleme başlar (117).

Konakçı hücrelerin içinde, SARS CoV'lerin hayatta kalması, aynı zamanda SARS-CoV-2'ye genelleştirilebilen konakçı bağışıklık mekanizmasından kaçmak için çoklu stratejiler tarafından korunur (118,119). SARS-CoV enfeksiyonunun ilk adımından kaynaklanan DMV'lerde patojenle ilişkili moleküler kalıpların bulunmamasının bir sonucu olarak, bunlar konakçı bağışıklık sisteminin kalıp tanıma reseptörleri

tarafından tanınmaz (107). Nsp1, konak translasyon sisteminin susturulması, konak mRNA bozulmasının indüklenmesi ve transkripsiyon faktörü sinyal transdüserinin ve transkripsiyon (STAT)1 fosforilasyonunun aktivatörünün baskılanması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla interferon (IFN)-I yanıtlarını engelleyebilir. Nsp3, interferon düzenleme faktörü 3'ün (IRF3) fosforilasyonunu bloke ederek ve nükleer faktör-kappa B (NF-KB) sinyal yolunu keserek interferon ve sitokin üretimini antagonize eder. NSP'ler 14 ve 16, konağına benzer bir viral 50 başlık oluşturmak için işbirliği yapar. Böylece viral RNA genomu bağışıklık sistemi hücreleri tarafından tanınmaz (120). Yardımcı proteinler ORF3b ve ORF6, sırasıyla IRF3 ve NF-KB'ye bağlı IFNβ ekspresyonunu inhibe ederek ve JAK-STAT sinyal yolunu bloke ederek IFN sinyal yolunu bozabilir (103,118).

2.2.3. Epidemiyoloji

SARS-CoV-2, yarasa koronavirüsleri, pangolin koronavirüsleri ve SARS-CoV ile yakından ilişkili yeni keşfedilen bir virüstür (121,122). Bilinen ilk salgın, Çin'in Hubei kentinde, Wuhan'da Kasım 2019'da başladı. Birçok erken vaka, oradaki Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarını ziyaret eden kişilerle bağlantılıydı, ancak muhtemelen insandan insana bulaşma daha erken başladı (123–125). Bilinen en erken enfekte kişi 1 Aralık 2019'da hastalandı. Bu kişinin daha sonraki deniz ürünleri pazarıyla bir ilişkisi yoktu. Çin sağlık yetkilileri ve Dünya Sağlık Örgütü'nün daha önceki raporları, ilk hastanın semptomlarının 8 Aralık 2019'da başladığını söylemişti (126,127). Ancak Hubei eyaletinden 55 yaşındaki bir kişi, 17 Kasım'da COVID-19'a yakalanan ilk kişi olabilir (128).

Çin'de 2020'nin başlarında yaşa göre vakaların analizi, vakaların nispeten düşük bir oranının 20 yaşın altındaki bireylerde meydana geldiğini gösterdi (129). Bunun, gençlerin enfekte olma olasılığının daha düşük olması veya semptom geliştirme olasılığının daha düşük olması nedeniyle olup olmadığı açık değildi (130). Çin'deki retrospektif bir kohort çalışması, çocukların ve yetişkinlerin enfekte olma olasılığının aynı olduğunu buldu (131).

2020 Ocak ayının başlarında ve ortasında, virüs Çin Yeni Yılı göçünün de yardımıyla diğer Çin eyaletlerine yayıldı (132). 30 Ocak 2020'de 7.818 enfeksiyon doğrulandı ve DSÖ'nün salgını Uluslararası Öne Sahip Halk Sağlığı Acil

Durumu ilan etmesine yol açtı (133,134). 11 Mart'ta DSÖ bunu bir pandemi düzeyine yükseltti (135,136). 31 Ocak'a kadar İtalya, Çin'den gelen iki turistte ilk teyit edilmiş enfeksiyonlarını yaşadı (137). 26 Mart'a kadar Amerika Birleşik Devletleri, en fazla teyit edilen enfeksiyona sahip ülke olarak Çin ve İtalya'yı geride bırakmıştı (138). Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır. Devam eden süreçte Dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında artış görülmüştür (139).

2 Ocak 2021'de, ilk olarak Birleşik Krallık'ta keşfedilen Alpha varyantı 33 ülkede tespit edilmişti (140). 6 Ocak 2021'de Gama varyantı ilk olarak Brezilya'dan dönen Japon gezginlerde tanımlandı (141). B.1.617.2 olarak da bilinen Delta, ilk olarak Hindistan'da Nisan ve Mayıs aylarında görülen şiddetli enfeksiyon dalgası sırasında tanımlanan bir viral soya aittir. Delta varyantı, COVID-19'un Nepal'de, güneydoğu Asya'da ve başka yerlerde yeniden canlanmasıyla bağlantılıydı, ancak Birleşik Krallık'ta yayılması bilim insanlarına, oluşturduğu tehdidin net bir resmini verdi. Delta, 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta tanımlanan halihazırda oldukça bulaşıcı olan Alfa varyantından (B.1.1.7 olarak da bilinir) yaklaşık %60 daha bulaşıcı görünüyor (142). 24 Kasım'da, Güney Afrika'da Omicron varyantı tespit edildi; birkaç gün sonra Dünya Sağlık Örgütü bunu bir VoC (endişe verici varyant) ilan etti (143). Yeni varyant, Delta varyantından daha bulaşıcıdır (144). Aralık 2021'de, yeni COVID-19 varyantları da dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle vaka sayısı artmaya devam etti. 28 Aralık itibariyle dünya çapında 282.790.822 kişinin enfekte olduğu doğrulandı (145).

İlk teyit edilen ölüm 9 Ocak 2020'de Wuhan'da gerçekleşti (146). 29 Ocak 2022 itibariyle 5,65 milyondan fazla ölüm COVID-19'a bağlandı (145). Resmi ölüm sayılarının gerçek ölüm sayısını olduğundan daha az bildirdiği iddia edildi, çünkü aşırı ölüm oranı (uzun vadeli bir ortalamaya kıyasla bir dönemdeki ölüm sayısı) verileri ölümlerde sadece COVID-19 ölümleriyle açıklanmayan bir artış gösteriyor. Bu tür verileri kullanarak, dünya genelindeki COVID-19 kaynaklı ölümlerin gerçek sayısı The Economist tarafından 9,5 ile 18,6 milyon arasında bir aralığı ve Sağlık Metrikleri ve Değerlendirme Enstitüsü tarafından 10,3 milyonu kapsamaktadır (147,148). Semptom başlangıcı ile ölüm arasındaki süre 6 ile 41 gün arasında, tipik olarak yaklaşık 14 gündür (149). Ölüm oranları, yaşın bir fonksiyonu olarak

artmaktadır. En yüksek ölüm riski altındaki kişiler yaşlılar ve altta yatan hastalıkları olanlardır (150,151).

2.2.4. Bulaşma

Doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşma, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) bulaşmasının birincil yoludur (152). Esas olarak solunum partikülleri aracılığıyla yakın mesafeli temas (yani yaklaşık altı fit veya iki metre içinde) yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Enfeksiyonlu bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarında salınan virüs, solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilir. Kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmesine de bir kişinin elleri bu salgılarla veya kontamine yüzeylere dokunarak kontamine olursa ve daha sonra gözlerine, burnuna veya ağzına dokunursa da enfeksiyon oluşabilir (153). SARS-CoV-2 ayrıca hava yoluyla (zaman ve mesafe içinde havada kalan parçacıkların solunması yoluyla) daha uzun mesafelere bulaşabilir, ancak bu bulaşma biçiminin pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir (154–156). SARS-CoV-2 salgılarının dağınık raporları (örneğin; bir restoranda, bir otobüste), kapalı, yetersiz havalandırılmış alanlarda daha uzun mesafeli hava yoluyla bulaşma potansiyelini vurgulamıştır (157,158).

SARS-CoV-2, dışkı, kan, oküler salgılar ve meni dahil olmak üzere solunumla ilgili olmayan örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir. Özellikle, birkaç rapor, üst solunum yolu örneklerinde viral RNA artık tespit edilemedikten sonra bile ve nadir vakalarda dışkıdan replikatif virüs kültürü yapıldıktan sonra bile, dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının saptanmasını tanımlamıştır. Ancak, DSÖ-Çin ortak raporuna göre fekal-oral yolla bulaşma, enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görülmedi. Kanda SARS-CoV-2 RNA'sının saptanması, bunun için test edilen çalışmaların hepsinde olmasa da bazılarında bildirilmiştir. Bununla birlikte, kan yoluyla bulaşma olasılığı (örneğin, kan ürünleri veya iğneler yoluyla) düşük görünmektedir.

SARS-CoV-2'yi bulaştırma potansiyeli, semptomların gelişmesinden önce başlar ve hastalığın seyrinin başlarında en yüksek düzeydedir; Daha sonra bulaşma riski azalır. 7 ile 10 günlük hastalıktan sonra bulaşma, özellikle ciddi olmayan enfeksiyonu

olan bağıışıklığı yeterli hastalarda mümkün değildir (153). Çin'deki 77 iletim çifti arasında semptomların başlangıcı arasındaki ortalama seri aralığın 5.8 gün olduğu bir modelleme çalışması, bulaşıcılığın semptom başlangıcından iki gün önce ve bir gün sonra zirve yaptığını ve yedi gün içinde azaldığını tahmin etmiştir (159).

2.2.5. Korunma

Enfeksiyon olasılığını azaltmak için önleyici tedbirler arasında aşı olmak, evde kalmak, halka açık yerlerde maske takmak, kalabalık yerlerden kaçınmak, mesafeyi korumak, kapalı alanları havalandırmak, olası maruz kalma sürelerini yönetmek, elleri sık sık ve en az yirmi saniye boyunca sabun ve suyla yıkamak, iyi solunum hijyeni uygulamak ve yıkanmamış ellerle gözlere, buruna veya ağza dokunmaktan kaçınmak yer alır (160,161).

DSÖ ve ABD CDC, bulaşma riskinin arttığı ve sosyal mesafe önlemlerinin sürdürülmesinin zor olduğu halka açık ortamlarda bireylerin tıbbi olmayan yüz maskeleri takmalarını önermektedir. Bu öneri, hastalığın asemptomatik ve pre-septomatik bireyler tarafından yayılmasını azaltmak içindir ve sosyal mesafe gibi yerleşik önleyici tedbirleri tamamlayıcı niteliktedir. Yüz kaplamaları konuşurken, nefes alırken ve öksürürken dağılan ekspiratuar damlacıkların hacmini ve hareket mesafesini sınırlar (162–164). Havalandırma delikleri olan veya delikleri olmayan bir yüz kaplaması inspiryum ve ekspiryum havasındaki virüs içeren partikülleri filtreleyerek enfeksiyon olasılığını azaltır (161). Ancak, maske bir nefes verme valfi içeriyorsa, enfekte olmuş (belki de bunu fark etmeden ve asemptomatik olan) bir kullanıcı, sahip olabilecekleri herhangi bir sertifikaya rağmen, virüsü maske aracılığıyla dışarıya iletir. Dolayısıyla nefes verme valfli maskeler, enfekte olmuş kullanıcılar için değildir ve pandemiye büyük ölçekte durdurmak için güvenilir değildir (165). Enfekte olmuş olabilecek kişilere ve hastalığa sahip olabilecek birine bakanlara da maskeler şiddetle tavsiye edilir (150). CDC, maske takılmadığında, öksürürken veya hapşırırken ağzın ve burnun bir mendille kapatılmasını ve mendil yoksa dirseğin iç kısmının kullanılmasını önerir. Herhangi bir öksürük veya hapşırmadan sonra uygun el hijyeni teşvik edilir. COVID-19 olan kişilerle doğrudan etkileşimde bulunan sağlık profesyonellerine, diğer kişisel koruyucu ekipmanlara ek olarak en

az NIOSH sertifikalı N95 veya eşdeğeri kadar koruyucu solunum cihazları kullanmaları önerilir (166).

Öksürme veya hapsırma sonrası kapsamlı el hijyeni gereklidir (167). DSÖ ayrıca bireylerin, özellikle tuvalete gittikten sonra veya eller gözle görülür şekilde kirli olduğunda, yemekten önce ve burnunu sildikten sonra ellerini sık sık su ve sabunla en az yirmi saniye yıkamasını önermektedir (168). Sabun ve su bulunmadığında, CDC en az %60 alkol içeren alkol bazlı bir el dezenfektanı kullanılmasını önerir (150).

Sosyal mesafe (fiziksel mesafe olarak da bilinir), bireyler arasındaki yakın teması en aza indirerek hastalığın yayılmasını yavaşlatmayı amaçlayan enfeksiyon kontrol eylemlerini içerir. Yöntemler; karantinaları, seyahat kısıtlamalarını ve okulların, işyerlerinin, stadyumların, tiyatroların veya alışveriş merkezlerinin kapatılmasını içerir. Bireyler evde kalarak, seyahatleri sınırlandırarak, kalabalık alanlardan kaçınarak, temassız selamlaşmalar yaparak ve fiziksel olarak başkalarından uzaklaşarak sosyal mesafe yöntemlerini uygulayabilirler (169).

COVID -19 aşısı, 2019 koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'ye (SARS-CoV-2) karşı kazanılmış bağışıklık sağlamayı amaçlayan bir aşıdır (170). SARS-CoV-2 aşılarının ilk odak noktası semptomatik, genellikle şiddetli hastalıkları önlemektir (171). COVID-19 aşıları, COVID-19'un neden olduğu şiddeti ve ölümü azaltmadaki rollerinden dolayı geniş çapta itibar görmektedir (172). Birçok ülke, yaşlılar gibi en yüksek komplikasyon riski taşıyanlara ve sağlık çalışanları gibi yüksek maruziyet ve bulaşma riski taşıyanlara öncelik veren aşamalı dağıtım planları uygulamıştır (173). 24 Haziran 2020'de Çin, orduda sınırlı kullanım için CanSino aşısını ve yüksek riskli mesleklerde acil kullanım için iki inaktive virüs aşısını onayladı (174). 11 Ağustos 2020'de Rusya, Sputnik V aşısının acil kullanım için onaylandığını duyurdu (175). Pfizer-BioNTech ortaklığı, 20 Kasım 2020'de mRNA aşısı BNT162b2 (aktif bileşen tozinameran) için ABD Gıda ve İlaç İdaresi'ne (FDA) Acil Kullanım İzni (EUA) talebi sundu. 2 Aralık 2020'de, Birleşik Krallık İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (MHRA), Pfizer-BioNTech aşısı için geçici düzenleyici onay vererek aşıyı onaylayan ilk ülke ve Batı dünyasında herhangi bir COVID-19 aşısı kullanımını onaylayan ilk ülke oldu. 28 Ocak 2022 itibarıyla , ulusal halk sağlığı kurumlarının resmi raporlarına göre dünya çapında

10 milyar doz COVID-19 aşısı uygulanmıştır. Aralık 2020'ye kadar ülkeler tarafından 10 milyardan fazla aşı dozu önceden sipariş edilmişti (176–180).

2.2.6. Klinik Bulgular

COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık dört ile beş gün sonra meydana gelir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Omicron varyantı (B.1.1.159) için medyan kuluçka süresi biraz daha kısa görünmektedir ve semptomlar ilk olarak yaklaşık üç günde ortaya çıkmaktadır. Doğrulanmış semptomatik COVID-19'lu 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan kuluçka süresi dört gündü. Bununla birlikte, kuluçka dönemi belirlemeleri kesin olmayabilir ve maruziyetin değerlendirilmesi yöntemine ve tahmin için kullanılan özel hesaplamalara göre farklılık gösterebilir (181).

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi diğer özellikler de iyi tanımlanmıştır. Hafif üst solunum yolu semptomları (örneğin, burun tıkanıklığı, hapşıрма) Omicron varyantında daha yaygın görünmektedir (182). Pnömoni; başlıca ateş, öksürük, dispne ve göğüs görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir (183). Bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları) COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olmasına rağmen COVID-19'u güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik semptom veya işaret yoktur (184,185). Bununla birlikte, ilk semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra dispne gelişmesi COVID-19'u düşündürebilir (181).

2.2.7. Laboratuvar Bulguları

Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasındaki yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır (183,186,187). Toplam beyaz kan hücresi sayısı değişebilse de, lenfopeni özellikle yaygındır (181). Örnek olarak, New York'ta COVID-19 ile hastaneye yatırılan 393

yetişkin hastadan oluşan bir seride, yüzde 90'ında lenfosit sayısı <1500/microL; lökositoz (>10.000/microL) ve lökopeni (<4000/microL) yaklaşık yüzde 15 oranında rapor edilmiştir (187). Başvuru sırasında, pnömonili birçok hasta normal serum prokalsitonin seviyelerine sahiptir; bununla birlikte, yoğun bakım ünitesinde bakım gerektirenlerde, yükselme olasılıkları daha yüksektir (181). Yüksek D-dimer seviyeleri ve daha şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar özellikleri, kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir (188).

2.2.8. Görüntüleme Bulguları

Göğüs radyografileri erken veya hafif hastalıkta normal olabilir (189). Yaygın anormal radyografi bulguları, bilateral, periferik ve alt akciğer bölgesi dağılımları ile konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleriydi; akciğer tutulumu, semptom başlangıcından 10 ile 12 gün sonra şiddette bir zirve ile hastalık seyri boyunca arttı. Spontan pnömotoraks da tanımlanmıştır, ancak nispeten nadirdir. İspanya genelinde acil servislerde değerlendirilen 70.000'den fazla COVID-19 hastasının retrospektif bir incelemesinde, 40 hastada (yüzde 0,56) spontan pnömotoraks tespit edildi (190,191).

Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha duyarlı olabilse ve bazı göğüs BT bulguları COVID-19'un özelliği olsa da, hiçbir bulgu COVID-19'a tam olarak hüküm veremez veya ekarte edemez. COVID-19'lu hastalarda göğüs BT'si en sık olarak konsolidatif anormallikler olan veya olmayan buzlu cam opasifikasyonu gösterir, bu da viral pnömoni ile uyumludur (181). Örnek olarak, COVID-19'lu 2700'den fazla hastada göğüs BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, aşağıdaki anormallikler kaydedilmiştir.

- *Buzlu cam opaklaşmaları (%83)*
- *Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opaklaşmaları (%58)*
- *Bitişik plevral kalınlaşma (%52)*
- *İnterlobüler septal kalınlaşma (%48)*
- *Hava bronkogramları (%46)*

Daha az yaygın olan diğer bulgular, kaldırım deseni (üst üste septal kalınlaşma ile birlikte buzlu cam opaklaşmaları), bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatiydi (181). COVID-19'daki göğüs BT anormallikleri genellikle iki

tarafıdır, periferik dağılıma sahiptir ve alt lobları içerir. Bu bulgular COVID-19'da yaygın olmasına rağmen, ona özgü değildir ve sıklıkla diğer viral pnömonilerde görülür (192,193). Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, göğüs BT semptomların başlangıcından hemen sonra normal olabilir ve anormalliklerin hastalık seyri boyunca gelişmesi daha olasıdır. Bununla birlikte, hastalarda semptomların gelişmesinden ve hatta üst solunum yolu örneklerinden viral RNA saptanmasından önce göğüs BT anormallikleri de tanımlanmıştır (181). Klinik olarak düzelen hastalar arasında, radyografik anormalliklerin çözülmesi, ateş ve hipoksideki iyileşmelerin gerisinde kalabilir (194).

Diğer görüntüleme kaynakları hazır olmadığında COVID-19 şüphesi olan hastalarda akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için bakım noktası akciğer ultrasonografisi tanımlanmıştır. Belgelenmiş COVID-19 hastalarında akciğer ultrasonu ile ilgili bulgular arasında plevral çizgide kalınlaşma, devam etmeme ve kesinti, ayrı, çok odaklı veya birleşik görünen plevranın altında görünen B çizgileri, yamalı, şeritli ve nodüler konsolidasyonlar ve konsolidasyonlarda hava bronkogram işaretleri yer alır (195–197).

2.2.9. Tanısal Yaklaşım

2.2.9.1. Klinik şüphe

Yeni başlayan ateşi ve/veya solunum semptomları olan herkeste COVID-19 olasılığı düşünülmelidir. Öksürük ve dispne, COVID-19'un klasik solunum yolu özellikleri olarak kabul edilse de, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gibi diğer solunum semptomları da yaygın olarak bildirilmektedir. COVID-19, başka bir açık nedeni olmayan ciddi alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda da düşünülmelidir.

Kişi, toplumda bulaşma oranının yüksek olduğu yerlerde ikamet ediyorsa veya bu yerlere seyahat ettiyse, Bir salgın ortamında veya enfeksiyonu teyit edilmiş veya şüphelenilen biriyle yakın temas halindeyken SARS-CoV-2'ye potansiyel olarak maruz kalmışsa veya toplu bir ortamda yaşıyorsa şüphe eşiği özellikle düşük olmalıdır (198).

COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik klinik özellikler yoktur (185). Bununla birlikte, bazı özellikler

daha yüksek düzeyde klinik şüpheyi gerektirebilir (199–201). Birkaç çalışma, pozitif bir SARS-CoV-2 testi ile en güçlü şekilde ilişkili semptomların tat veya koku kaybı olduğunu öne sürmüştür (200,202,203). İlk semptomların başlamasından birkaç gün sonra dispne gelişmesi de COVID-19'u düşündürür (199). Yeni başlayan pernio benzeri lezyonlar (örneğin, "COVID ayak parmakları") gibi diğer, daha olağandışı bulgular da COVID-19 şüphesini artırıyor. Ancak bu bulguların hiçbirisi mikrobiyolojik testler yapılmadan COVID-19 tanısını kesin olarak belirlemez (198).

2.2.9.2. Test edilecekler

2.2.9.2.1. Semptomatik hastalar

Mümkünse, enfeksiyon şüphesi olan tüm semptomatik hastalar test edilmelidir. Bununla birlikte, kaynak sınırlı bazı ortamlarda sınırlı kapasite, COVID-19 şüphesi olan tüm hastaların test edilmesini engelleyebilir. Yerel sağlık departmanlarının test için belirli kriterleri olabilir. Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), test kapasitesi sınırlı olduğunda test için öncelikler önerdi (198).

Tablo 13. SARS-CoV-2 (COVID-19) testi için önerilen öncelikler (204)

Öncelik	IDSA kılavuzu
Birincil/ Yüksek öncelik	-Açıklanamayan viral pnömoni veya solunum yetmezliği olan yoğun bakım ünitesi düzeyinde bakım alan kritik hastalar (seyahat veya maruz kalma öyküsünden bağımsız olarak) -Ateşi veya alt solunum yolu hastalığı özellikleri olan ve semptomların başlamasından sonraki 14 gün içinde laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 hastalarıyla yakın teması olan herhangi bir kişi (sağlık çalışanı dahil) -Ateşi veya alt solunum yolu hastalığı özellikleri olan ve aynı zamanda bağışıklığı baskılanmış (HIV'li hastalar dahil), daha yaşlı veya altta yatan kronik sağlık sorunları olan kişiler -Sağlık çalışanları, halk sağlığı görevlileri ve pandemiye müdahalede kritik olan diğer önemli kişiler dahil olmak üzere ateşi veya alt solunum yolu hastalığı özellikleri olan kişiler
İkincil/ Öncelik	- Açıklanamayan ateşi veya alt solunum yolu hastalığı özellikleri olan yoğun bakım ünitesinde olmayan hastalar ve uzun süreli bakım sakinleri
Üçüncü	-İnfluenza testi kriterlerini karşılayan ayaktan hastalar (örn. ateş, öksürük ve diğer düşündürücü solunum semptomları gibi semptomlar artı diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, >50 yaş, immün sistemi baskılayan durumlar gibi komorbid durumlar); Ayakta tedavi gören hamile kadınların ve benzer risk faktörlerine sahip semptomatik çocukların test edilmesi de bu öncelik düzeyine dahildir.
Dördüncü	-Halk sağlığı ve/veya bulaşıcı hastalıklar yetkilileri tarafından yönlendirildiği şekilde topluluk gözetimi

2.2.9.2.2. Aseptomatik hastalar

Belirli aseptomatik bireyleri test etmek, halk sağlığı veya enfeksiyon kontrolü amaçları için de önemli olabilir. Aseptomatik bireyleri test etmek için bazı endikasyonlar şunları içerir.

- *COVID-19'lu bir kişiyle yakın temasın ardından (buna COVID-19'lu annelerden doğan yenidoğanlar dahildir).*
- *Ciddi hastalık riski taşıyan bireylerin barındığı toplu yaşam tesislerinde (örneğin, uzun süreli bakım tesisleri, ıslah ve gözaltı tesisleri, evsiz barınakları) enfeksiyonun erken teşhisi.*
- *Prevalansın yüksek olduğu yerlerde hastanede yatan hastaların taranması (örneğin, toplumda $\geq$ yüzde 10 polimeraz zincir reaksiyonu [PCR] pozitifliği).*
- *Cerrahi prosedürlerden veya aerosol oluşturan prosedürlerden önce.*
- *İmmünosupresif tedavi almadan önce (nakil öncesi dahil)(205,206).*

ABD'inde CDC, önceki üç ay içinde daha önce SARS-CoV-2 teşhisi konan aseptomatik bireylerin, bu aralık sırasında tekrar pozitif bir testin aktif bir yeniden enfeksiyonu temsil etme olasılığının düşük olması nedeniyle yeniden test edilmesini önermiyor (198).

2.2.9.3. Tanı testleri ve Numune toplama

2.2.9.3.1. NAAT Türleri (RT-PCR dahil)

Üst solunum yolundan SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için en yaygın olarak bir ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), COVID-19 için tercih edilen ilk tanı testidir (207). RT-PCR, (genomik) RNA tespiti için açıkça geliştirilmiş bir versiyon PCR yöntemidir. RT-PCR, yeterince güvenilir ve hızlı bir tekniktir, birkaç saat içinde yüksek verimle sonuç verir. RT-PCR tekniği iki ardışık reaksiyona dayanır: a) ters transkripsiyon enzimi yoluyla RNA'nın tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) dönüştürülmesi ve b) gene özgü primerler ve floresan etiketli hidroliz problemleri kullanılarak cDNA numunesinin polimeraz zincir reaksiyonu ile amplifikasyonu (208). Dünya çapında çeşitli RT-PCR testleri kullanılmaktadır; farklı testler, SARS-CoV-2 genomunun farklı bölgelerini

güçlendirir ve tespit eder. Bazıları, nükleokapsid (N), zarf (E) ve spike (S) genleri dahil olmak üzere iki veya daha fazla geni ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) geni dahil olmak üzere ilk açık okuma çerçevesindeki bölgeleri hedefler (209). Daha az yaygın olan diğer NAAT türleri arasında izotermal amplifikasyon, CRISPR tabanlı testler ve yeni nesil dizileme yer alır (210–212). Hızlı RT-PCR testleri, standart laboratuvar temelli NAAT ile karşılaştırılabilir bir performans sergiliyor gibi görünmektedir, ancak hızlı izotermal testler daha az duyarlı olabilir (206).

2.2.9.3.2. Antijen testleri

NAAT'ye erişimin sınırlı olduğu, çok maliyetli olduğu veya sonuçlanmasının çok uzun sürdüğü ortamlarda, antijen testi kullanılan ilk test olabilir, ancak antijen testlerinin duyarlılığı NAAT'lerinkinden daha düşüktür ve negatif antijen testleri ek testler ile doğrulamayı garanti edebilir (198).

Antijen testleri, enfeksiyonun erken evrelerinde olduğu düşünülen SARS-CoV-2 semptomatik bireylerin teşhisi için NAAT'ye faydalı alternatifler olabilir (213,214). Bu gibi durumlarda, test semptomların ilk beş ile yedi günü içinde yapılmalıdır. Antijen testi, virüsü NAAT kadar düşük seviyelerde tespit edemese de, virüs replikasyonunun en yüksek olduğu semptomların ilk birkaç gününde duyarlılığı artar. Semptomatik hastalarda klinik tanı için kullanılırsa, pozitif antijen testleri SARS-CoV-2 enfeksiyonunun göstergesi olarak yorumlanabilir. Negatif antijen testleri, yanlış bir negatifi temsil edebilir ve klinik şüphe düşük olmadıkça, varsa, genellikle hassas bir NAAT kullanılarak doğrulanmalıdır. NAAT ile doğrulama testi yapılırsa, CDC antijen testinden sonra mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak 48 saat içinde yapılmasını önerir (215).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğu bilinen veya şüphelenilen bir kişiyle yakın teması takiben SARS-CoV-2'yi değerlendirmek için antijen testleri faydalı olabilir. Yeni enfeksiyonları belirlemek için, CDC bireylerin son maruziyetin üzerinden beş gün geçtikten sonra test edilmesini önermektedir; genellikle maruziyetten beş ile yedi gün sonra test ederiz. Bu ortamda pozitif bir antijen testi genellikle enfeksiyonun göstergesidir (214,216). Pozitif antijen testleri, düşük prevalansın olduğu ortamlarda bile genellikle doğrulamayı garanti etmez. Bununla

birlikte, tanı şüpheli olduğunda ve prevalans çok düşük olduğunda (örneğin $< \% 1$); bu durumda, negatif bir NAAT enfeksiyon olmadığını gösterir (198).

2.2.9.3.3. Serolojik testler

Serolojik testler, kandaki SARS-CoV-2 antikorlarını tespit eder ve yeterince doğrulanmış olanlar, daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş hastaları ve ayrıca üç ile dört haftadır semptomları olan mevcut enfeksiyonu olan hastaları belirlemeye yardımcı olabilir. Serolojik testlerin enfeksiyonun ilk birkaç günü ile haftaları arasında reaktif olma olasılığı daha düşük olduğundan, akut durumda tanı için çok sınırlı yararları vardır (198). Semptomların başlangıcından üç ile dört hafta sonra serolojinin kontrol edilmesi, testin doğruluğunu optimize eder, çünkü beş haftadan sonra test duyarlılığı belirsizdir

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA); IgM antikor, IgA antikor veya IgM/IgG farklılaşma testleri yerine daha yüksek doğrulukları nedeniyle IgG antikor veya toplam antikor testleri kullanmayı önermektedir(217). Spike protein COVID-19 aşısı olan bir kişide önceki enfeksiyonu belirlemek için serolojik bir test yapılırsa spike protein dışındaki antijenlere karşı antikorları tespit eden bir test kullanılmalıdır (215).

Çoğu çalışma, çoğu bireyin enfeksiyondan sonraki sekiz aya kadar kalıcı, saptanabilir IgG düzeylerine sahip olduğunu öne sürer; bununla birlikte, bazıları daha hızlı bir antikor düşüşü oranı bildirmiştir (198). Antikorların saptanabilir durumda kalma süresi, muhtemelen ilk antikor yanıtının yüksekliğine ve ayrıca enfeksiyonun ciddiyetine bağlıdır (218). Doğrulanmış testlerle geniş ölçekli serolojik tarama (RT-PCR ile teşhis konmamış veya asemptomatik veya subklinik enfeksiyon geçirmiş olabilecek kişileri belirleyerek) hastalık aktivitesinin daha iyi bir ölçüsünü sağlayabilir ve ayrıca bağışıklığı olan bireyleri belirleyebilir (215).

2.2.9.3.4. Tercih edilen numuneler – Üst solunum yolu numuneleri, SARS-CoV-2 NAAT için birincil numunelerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, CDC aşağıdaki örneklerden birinin toplanmasını önermektedir (219):

- ❖ Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan nazofaringeal sürüntü örneği

- ❖ Her iki ön burun deliğinden alınan, bir sağlık uzmanı tarafından veya hasta yerinde veya evde toplanan nazal sürüntü örneği (floklu veya eğrilmiş polyester swab kullanarak)
- ❖ Bir sağlık uzmanı tarafından veya yerinde gözetim altında tutulan hasta tarafından toplanan burun ortası konka swabı
- ❖ Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan burun veya nazofaringeal yıkama/aspirasyon
- ❖ Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan orofaringeal sürüntü örneği
- ❖ Hasta tarafından gözetim altındayken toplanan tükürük örneği (1 ile 5 mL)

Antijen testleri için nazofaringeal, nazal orta konka ve nazal swablar tavsiye edilen örneklerdir. Oral veya tükürük numuneleriyle kullanım için onaylanmamıştır (198).

SARS-CoV-2 RNA, solunumla ilgili olmayan örneklerde (örn. dışkı, oküler örnekler, kan) saptanabilse de, bu örneklerin test edilmesinin COVID-19 tanısında sınırlı bir rolü vardır (220–222).

2.2.10. Komplikasyonlar

- **Solunum yetmezliği;** Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), ciddi hastalığı olan hastalardaki başlıca komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir (186). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük çalışmalarda, hastanede yatan hastaların yüzde 12 ile 24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur (223,224).
- **Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar;** COVID-19'lu hastalar geniş bir klinik kardiyak sunum yelpazesi sunar: bazı hastalarda kalp hastalığına dair klinik bir kanıt yoktur, bazılarında kalp hastalığı semptomları yoktur ancak kardiyak test anormallikleri vardır (serum kardiyak troponin yükselmesi, asemptomatik kardiyak aritmiler veya kardiyak görüntülemeye anormallikler) ve bazılarının semptomatik kalp hastalığı vardır. Kardiyak komplikasyonlar arasında miyokard yaralanması, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ani kalp durması dahil kardiyak aritmiler bulunur. Kalp testlerinde anormallikler olan COVID-19'lu hastaların çoğunda, ayrı olarak açıklandığı gibi öksürük, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı ve nefes darlığı dahil olmak üzere tipik COVID-19

semptomları vardır. COVID-19'lu hastaların çok azında kalp hastalığını düşündüren semptomlar (çarpıntı veya göğüs ağrısı gibi) mevcuttur. Bu semptomlara, COVID-19 enfeksiyonuna özgü önceden veya eşzamanlı semptomlar eşlik edebilir veya etmeyebilir. Dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar kardiyak olmayan ve/veya kardiyak nedenlere bağlı olabilir (225).

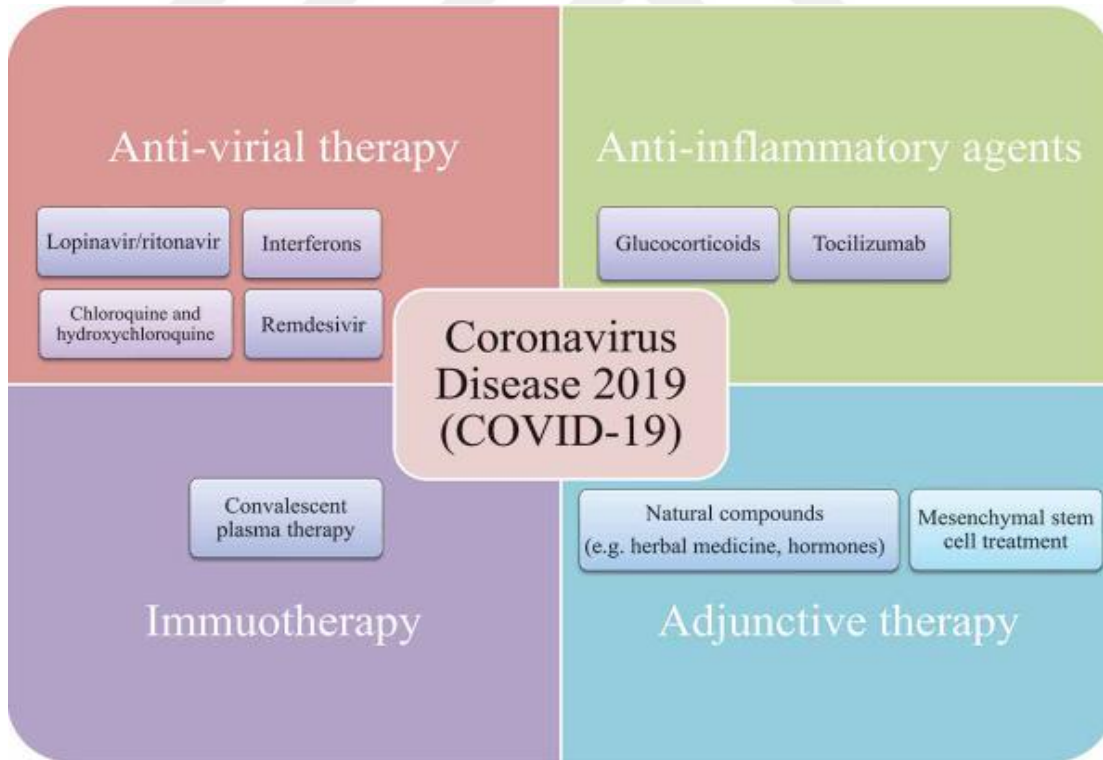
- **Tromboembolik komplikasyonlar;** Geniş derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil olmak üzere venöz tromboembolizm, COVID-19'lu ağır hasta hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalarda, bildirilen oranların yüzde 10 ile 40 arasında değiştiği yaygındır. Akut inme ve uzuv iskemisini içeren arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir (181).
- **Nörolojik komplikasyonlar;** COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonlar hastanede yatan hastalarda sık görülür. Hastanede yatan hastaların yüzde 80'inden fazlası, hastalık seyri sırasında bir noktada nörolojik semptomlara sahip olabilir. Disguzi veya anosmi gibi nörolojik semptomlar daha az yaygın olabilir, ancak şiddetli bilişsel veya kardiyorespiratuar disfonksiyonu olan hastalarda semptomların doğru tespiti sınırlı olabilir. İnme, hareket bozuklukları, motor ve duyuşsal bozukluklar, ataksi ve nöbetler nadir görülür (226).
- **İnflamatuvar komplikasyonlar;** Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda, inatçı ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin; D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinlerle birlikte aşırı bir inflamatuvar yanıtın laboratuvar kanıtları vardır; bu laboratuvar anormallikleri kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu özellikler sitokin salma sendromuna benzetilmiş olsa da (örneğin, T hücresi immünoterapisine yanıt olarak), COVID-19'daki proinflamatuvar sitokin seviyeleri, sepsis kadar sitokin salma sendromunda görülenlerden önemli ölçüde daha düşüktür. COVID-19'lu kritik hastalarda sepsis, şok ve çoklu organ yetmezliği meydana gelir, ancak COVID-19 ile ilişkili olmayan ARDS ile karşılaştırıldığında daha az yaygın görünmektedir (181).

- **Sekonder enfeksiyonlar;** Sağlam veriler sınırlı olsa da, COVID-19'lu kritik durumdaki hastalar ikincil enfeksiyon geliştirme riski altındadır. İkincil enfeksiyonlar arasında pnömoni (örn; bakteriyel, mantar), vasküler kateter enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve nadiren Strongyloides reaktivasyonu bulunur (227).

2.2.11. Tedavi

COVID-19 için antiviral tedavi, immünoterapi, hücresel terapi ve Çin bitkisel tıbbi gibi bazı potansiyel tedaviler vardır. Bununla birlikte, hepsi hala geliştirme veya araştırma aşamasındadır ve COVID-19 için tedavi kılavuzları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Hem MERS-CoV hem de SARS-CoV, SARS-CoV-2 ile yakından bağlantılı β -koronavirüsler olduğundan benzer özellikler sunarlar. COVID-19'un tedavi fikirlerinin çoğu, MERS ve SARS'ın önceki tedavi araştırmalarından geliyor.

Şekil 5. COVID-19'un potansiyel tedavilerinin özeti (228)



2.2.9.5.1. Genel Tedaviler

Genel tedaviler arasında destekleyici tedaviler ve dinlenme yer alır. Bu eylemler, yeterli günlük enerji alımını sağlar ve oksijen satürasyonu, solunum hızı ve kalp hızı gibi hayati belirtileri izler (229). Hafif COVID-19 hastalarına gelince, WHO tarafından ateş ve ağrı için ateş düşürücüler, yeterli beslenme ve rehidrasyon gibi semptomatik tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte, antibiyotik tedavisi veya profilaksi önerilmez, çünkü antibiyotiklerin yaygın kullanımı daha yüksek direnç oranına yol açabilir ve COVID-19 pandemisi sırasında hastalık yükünü ve ölümleri arttırabilir. Hastalar dirençli hipoksemiden çekiyorsa, WHO onlar için ekstrakorporeal membran oksijenasyonunu (ECMO) önerir (230–232).

2.2.9.5.2. Anti-inflamatuvar ajanlar

2.2.9.5.2.1. Glukokortikoidler

COVID-19, düzensiz ve aşırı iltihaplanma ile ilişkilidir ve yaygın akciğer hasarına neden olur. Glukokortikoidler, SARS, Orta Doğu solunum sendromu (MERS), şiddetli grip ve toplum kökenli pnömoni gibi COVID-19'a benzer sendromlarda kullanılmıştır. Glukokortikoidlerin sistemik veya lokal olarak uygulanması, inflamasyon aracılı akciğer hasarını modüle edebilir ve solunum yetmezliğine ve ölüme ilerlemeyi azaltabilir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 9.355 hastayı içeren kontrollü, açık etiketli bir çalışmada deksametazon kullanımı, invaziv mekanik ventilasyon veya oksijen gibi solunum desteği alan hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttı. Bununla birlikte, deksametazonun solunum desteği olmadan tek başına kullanımının COVID-19 hastalarında fayda sağlayabileceğini gösteren bir kanıt yoktu (231). Bununla birlikte, kortikosteroid tedavisinin SARS, MERS ve COVID-19 hastaları üzerindeki etkisinin birkaç sistematik incelemesi ve meta-analizi, ölüm riskinde ve hastanede kalış süresinde önemli bir azalma olmadığını ortaya koydu. Yetersiz etkinlik kanıtı ve kortikosteroid tedavisinin olası zararı nedeniyle, DSÖ, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), septik şok veya ARDS gibi başka nedenlerle endike olmadıkça rutin kortikosteroid tedavisinden kaçınılmalıdır (232).

2.2.9.5.2.2. Tocilizumab

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, aşırı sitokin salınımını indükler, ardından akciğer hasarı ve COVID-19 ile sonuçlanır. Yüksek serum interlökin-6 (IL-6) seviyesi,

COVID-19 hastalarında daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Tocilizumab, IL-6 reseptörünün hem çözünür hem de zara bağlı formlarını hedefleyen rekombinant insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Tocilizumab şiddetli romatoid artrit, sistemik jüvenil idiyopatik artrit, dev hücreli artrit ve hayatı tehdit eden sitokin salınım sendromunun tedavisi için önerilir. Tocilizumab ile tedavinin, anti-IL-6 doğası nedeniyle klinik bir yararı olabileceği öne sürülmektedir. Çok merkezli, retrospektif bir çalışmada (n = 544), intravenöz veya subkutan olarak uygulanan tocilizumab ile tedavi edilen hastalar, invaziv mekanik ventilasyon veya ölüm riskini azaltabilir(233). Bununla birlikte, şiddetli COVID-19 tedavisi için tocilizumabın etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde, tocilizumab tedavisinin şiddetli COVID-19 hastalarına ek fayda sağlayacağına dair kesin bir kanıt yoktur. Bu nedenle, COVID-19 tedavisinde tocilizumabın klinik sonuçları üzerindeki etkileri henüz belirlenmemiştir (234).

2.2.9.5.3. Antiviral tedavi

2.2.9.5.3.1. Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin, otoimmün ve antimalaryal hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (235). Klorokin, koronavirüsler ve dang virüsü de dahil olmak üzere birçok virüse karşı etkili olduğu bulundu. Viral enfeksiyonu bloke etmek için virüs veya hücre füzyonunu önleyen endozomal pH'ı artırabilir ve fosfolipidozu indükleyerek bis(monoağılglicerol)fosfat (BMP) birikimine yol açabilir. Klorokin endozomal pH üzerindeki birleşik etkilerinin yanı sıra BMP birikiminin, SARS-CoV-2 endozomal-lizozomal kaçakçılığının bozulmasına neden olabileceğine inanılmaktadır (236). Ayrıca, klorokin, virüs füzyon proteininin olgunlaşmasında rol oynayan asidik proteazları inhibe edebilir ve klorokin, SARS-CoV'deki hücrel reseptörlerin glikozilasyonuna müdahale edebileceği gösterilmiştir. Antiviral yeteneğin yanı sıra, antiviral etkiyi sinerjistik olarak geliştirmek için immün modülasyon yeteneğine de sahiptir (237). Bununla birlikte, klorokin kardiyovasküler toksisitesi ve diğer güvenlik endişeleri ışığında, klorokin tedavilerde kullanımı sınırlıdır. Sonuç olarak, hidroksiklorokin adı verilen alternatif bir bileşik önerilmiştir. Hidroksiklorokin, COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasını kontrol etmek için önerilmiştir. Klorokinden biraz farklıdır, ancak klorokinden daha iyi tolere edilebilirlik gösterir ve romatolojik bozukluğu olan hastalarda zaten uzun süreli bir kullanımdır (238). Bir klinik

çalışmada, azitromisinin, hizmet veren COVID-19 hastalarının tedavisinde hidroksiklorokinin etkinliğini arttırdığı bildirildi (239). Bununla birlikte, COVID-19 tedavisinde azitromisin ile kombinasyon halinde hidroksiklorokin rejiminin etkinliği, son zamanlarda birkaç büyük klinik çalışma tarafından sorgulanmıştır ve artık DSÖ tarafından COVID-19 tedavisi veya profilaksisi olarak önerilmemektedir (228).

2.2.9.5.3.2. Favipravir

Favipiravir (FPV), COVID-19 ile mücadelede potansiyel olarak kullanılacak ilaçlardan biridir. Bu ilaç, çeşitli RNA virüslerine (influenza virüsü, rinovirüs ve solunum sinsityal virüsü dahil) karşı antiviral aktivite gösteren bir pirazin karboksamid türevidir (240). Pürin nükleozidleri ile bir rakip gibi davranan ve viral replikasyonu engelleyebilen aktif bir metabolit olan favipiravir ibofuranosil 5' trifosfata (T-705-RTP) metabolize edilebilir. FPV, tek başına uygulanmasının yanı sıra, COVID-19 ile mücadele için diğer ilaçlar veya tedavilerle birlikte kullanılabilir. Bunun uygulanabilirliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) sahip COVID-19 hastalarını tedavi etmek için sistemik kortikosteroid tedavisini FPV ile birleştiren çalışmada belirtilmiştir. FPV monoterapisinin etkinliği ile kombine tedavinin etkinliği arasında karşılaştırma yapılmaması nedeniyle, bu ilave terapötik bileşenlerin dahil edilmesinin bir bütün olarak terapötik etkinlik üzerindeki etkisi bilinmemektedir. FPV'nin neden olduğu hem kısa vadeli hem de uzun vadeli yan etkilerin daha iyi bilinmesi için daha derinlemesine çalışmalara büyük ihtiyaç vardır (241).

2.2.9.5.3.3. Tip 1 İnterferonlar (IFN-1)

Tip 1 interferonlar (IFN-I), viral bileşenlerin patern tanıma reseptörleri (PRR) yoluyla tanınmasına bağlı olarak çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanan bir sitokin grubudur. IFN-I, viral enfeksiyon sırasında ilk üretilen sitokinlerdir. Plazma zarı üzerindeki interferon Alfa/Beta reseptörleri (IFNAR), IFN-I'yi tanır ve STAT1 gibi transkripsiyonel faktörlerin fosforilasyonunu indükler. Faktörler çekirdeğe yeniden yerleşirse, interferonla uyarılan genler (ISG) etkinleştirilecektir. ISG, sinyalizasyon, inflamasyon ve immün modülasyon sürecinde önemli rol oynar. Bu nedenle virüsün replikasyonunu engelleyecek ve çeşitli mekanizmalarla yayılacaktır. Örneğin sitokin salgılanması ile hücre metabolizması yavaşlayacak veya adaptif bağışıklık aktive olacaktır. ISG'ler, hücreyi patojenlere karşı daha da hassaslaştıracak ve viral çıkışı

veya membran füzyonunu önleyebilen membran akışkanlığının minimizasyonuna yol açacak olan PRR'leri kodlar. IFN-I, antiviral bağışıklığın büyük bölümünü kaplar (242). IFN-1 enfeksiyondan kısa süre sonra uygulamada etkilidir. Ancak virüsün replikasyonunu engelleyemez ve daha sonra uygulandığında bazı yan etkileri vardır (228).

2.2.9.5.3.4. Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)

Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV), insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) replikasyonu ve sentezine müdahale etmek için kullanılan proteaz inhibitörlerinin bir kombinasyonudur. LPV/RTV'nin etkisi altında yalnızca olgunlaşmamış ve bulaşıcı olmayan virüs üretilebilir. Bu nedenle, koronavirüsler farklı bir enzimatik proteaz sınıfını kodlamasına rağmen, COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2'nin viral protein sentezini inhibe etmek için kullanılması önerildi. Lim ve arkadaşları tarafından bildirilen bir vakada, LPV/RTV kullanımından sonra, SARS-CoV-2'nin viral yükü önemli ölçüde azalmış ve tedavi sırasında klinik semptomlar düzelmiştir (243). Bununla birlikte, şiddetli COVID-19 ile hastaneye yatırılan yetişkinlerde yapılan başka bir randomize, kontrollü, açık etiketli çalışmada, Cao ve ark. LPV/RTV tek başına kullanıldığında standart bakımın ötesinde gözlemlenebilir tedavi yararları olmadığını bulmuşlardır (244). COVID-19 ile hastaneye yatırılan 7.825 hastayı içeren başka bir randomize, kontrollü, açık etiketli platform denemesinde lopinavir-ritonavirin COVID-19 hastaları için etkili bir tedavi olmadığı, hastanede kalış süresini veya 28 günlük mortaliteyi azaltmadığı ve COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda klinik sonuçları iyileştirmediği saptanmıştır (245).

2.2.9.5.3.5. Remdesivir

COVID-19 tedavisinde yüksek potansiyel gösteren bir diğer ilaç ise remdesivirdir (RDV, GS-5734 olarak da bilinir). RDV'nin antiviral aktivitesi, RdRp ile sterik etkileşiminden ve viral RNA replikasyonunun erken sonlandırılmasını indükleme kapasitesinden kaynaklanır. Hem in vitro hem de in vivo bağlamlarda, RDV'nin CoV'lere karşı etki ettiği rapor edilmiştir (241). SARS-CoV-2'nin replikasyonu, remdesivir'in (RDV) olası hedefi olan viral RNA'ya bağlı RNA polimerazına (RdRp) bağlıdır. RDV, RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu antiviral aktivite gösterir (246).

RDV, COVID-19 hastalarına intravenöz olarak uygulandığında, hücresel alım üzerine önce bir alanin metabolitine dönüştürülür, ardından fosforilasyon yoluyla nükleosit monofosfata (NMP) ve ardından nükleosit trifosfata (NTP) dönüştürülür. Oluşan NTP, RdRp'ye dahil edilebilir, bu da viral RNA replikasyonunun sona ermesine yol açar. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, alanin aminotransferaz yüksekliği ve böbrek yetmezliği nedeniyle tedaviyi durdurmak zorunda kalan hasta vakalarını bildirmiştir. Şu anda hipertransaminazeminin gerçek nedeni tam olarak tanımlanmadı. RDV veya başlı başına COVID -19 kullanımına bağlı olabilir (241). Birkaç çalışma; Remdesivir'in viral profilaksi veya zirve viral replikasyondan önce başlatılması için optimal olarak uygun olduğunu göstermiştir. Zirve viral replikasyonun ardından remdesivirin başlatılması, hastalık şiddetini veya mortaliteyi etkileyemez (228).

2.2.9.5.4. Plazma tedavisi

İyileşen hastalardan toplanan Konvalesan Plazması (CP), birkaç antiviral antikor içerir. CP, Ebola gibi bulaşıcı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (247). CP tedavisi, nötralize edici antikor içeren pasif bir immünoterapidir. CP'den türetilen antikorlar, virüs replikasyonunu önlemek için kompleman aktivasyonuna ve fagositoz sürecine yardımcı olabilir (248). SARS ile ilgili önceki araştırmalarda, hastalığın erken evresinde 24 saat sonra CP transfüzyonu aldıktan sonra plazmadaki viral yükü ~105 kopya/mL'den saptanamayan seviyelere indirdiğini bulmuşlardır (249). İyileşen hastalardan konvalesan plazma iyileşmeden sonraki 2 hafta içinde toplanmalıdır, böylece nötralizan antikor titresi tedavi için yeterince yüksek kalır. Bununla birlikte, bir çıkmaz konvalesan (iyileşme) döneminde uygun plazma elde etmenin zorluğudur. Bu nedenle, güvenli konvalesan plazma için daha fazla araştırmaya gerek vardır (250).

2.2.9.5.5. Hücresel terapi

Mezenkimal kök hücreler periferik kan, göbek kordon kanı ve plasentadan izole edilebilir. Akciğer hasarını ve ARDS'yi iyileştirmek için bağışıklık hücrelerinin akciğer dokularına sızmasını ve proinflatuar sitokin salgılanmasını baskılayabilen güçlü anti-inflatuar ve bağışıklık düzenleyici işlevlere sahiptir. Ayrıca doku onarımını artırır ve akciğer fibrozunu azaltır.

COVID-19, vücutta aşırı immün reaksiyona neden olabileceği gibi, bağışıklık sisteminde çok sayıda inflamatuvar faktörün üretimini gösteren sitokin fırtınası sendromlarına da neden olabilir. Rutin antiviral tedavinin yanı sıra, MSC'ler kritik hastalarda COVID-19 ilerlemesini önlemek ve mortaliteyi azaltmak için sitokin fırtına sendromlarını da tedavi edebilir.

MSC tedavisinin avantajları, kemik iliği ve yağ dokuları gibi farklı dokulardan MSC'lere kolayca erişilebilmesi, klinik hacme genişlemek için makul genişleme süresi ve allojenik MSC'ler için advers reaksiyon olmamasıdır. Ancak, bu yaklaşım hala araştırma aşamasındadır. Klinik dereceli MSC'lerin kaynaklarının temini bu tekniğin sınırlamalarından biridir (251).

2.2.9.5.6. Potansiyel olarak etkili Doğal Bileşikler ve umut verici tedaviler

Hesperetin, turuncgillerde bulunan doğal bir flavonoiddir. SARS'ın proteaz bölünme aktivitesini baskılayabilir. Hesperetin'in ACE2'yi inhibe etme ve dolayısıyla SARS-CoV-2 enfeksiyonunu bloke etme potansiyel işlevi olduğu da bildirilmektedir (229). Shuang-huang-lian oral sıvı (SHL) adlı geleneksel bir Çin ilacı; hor çiçeği, hanımeli ve Scutellaria baicalensis olmak üzere üç Çin bitkisi özünü içerir. Yapılan çalışmada daha önce antibiyotik veya antiviral bileşikler gibi başka tedaviler almış ancak pozitif yanıt vermeyen ve semptomları kötüleşen COVID-19 hastalarında herhangi bir yan etki olmadan semptomları çözebildiği gösterildi (252). Kurkumin ve kuersetin gibi diğer doğal bileşikler de SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı potansiyel inhibitör bileşikler olabilir.

Doğal bileşiklere ek olarak hormonlarla tedavi de adjuvan tedavi için potansiyel seçeneklerden biri olabilir. Melatonin, damar geçirgenliğini, kaygıyı, kullanılan sedasyonu azaltarak ve uyku kalitesini artırarak COVID-19 hastalarına faydalı olabilecek, iyi bilinen bir anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif moleküldür. D vitamini seviyeleri ile COVID-19 şiddeti ve mortalitesi arasındaki ilişkiye dair doğrudan kanıt olmamasına rağmen, D vitamini takviyesinin COVID-19 riskini azaltmada yardımcı olduğuna inanılıyor. Daha ileri araştırmalar için yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalar ve geniş popülasyon çalışmaları gereklidir (228).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Yoğun Bakım Ünitesine Mart 2020- Eylül 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı alarak yatarak tedavi gören 434 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik bilgileri, ilave hastalıkları, kullandığı antihipertansif ilaçlar, vital bulguları, laboratuvar değerleri retrospektif olarak hastanemizin kullandığı bilgi sisteminden ve medulla eczane sisteminden kaydedildi. Hastaların kan basıncı ölçümlerinin JNC-7'ye göre sınıflandırılması yapıldı. Hastaların yoğun bakım gözlemi sonucunda klinik sonuçları taburcu ya da exitus olmalarına göre kaydedilerek hipertansiyonun, ACEi kullanımının ve ilave hastalıklar gibi bulguların COVID-19 tanılı hastalarda mortaliteyle ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil etme kriterleri; 18 yaş ve üzeri Covid 19 tanısı almış hastalar, Entübe olmayan hastalar, Şuuru açık-oryante-koopere hastalar, Noninvazif Oksijen desteği alan hastalar, Yoğun bakımda en az 24 saat takip edilmiş hastalardır.

Çalışmamızın hariç kılma kriterleri; Entübeli hastalar, Septik şok tanısı olan hastalar, Hepatik ensefalopatili hastalar, Diyabetik ketoasidozu olan hastalar, Nonketotik hiperosmolar hiperglisemik durumu olan hastalar, Nedeni bilinmeyen Koma tanısı olan hastalar, Hemorajik SVO tanısı olan hastalar, İskemik SVO tanısı olan hastalar, ARDS tanısı olan hastalardır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenlerin analizinde T-testi kullanılıp değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılıp değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 434 hastanın 256'sı (%59) erkek, 178'i (%41) kadındı. Ortalama yaş 66,4 ve standart sapma 14,7 olarak saptandı. Yaş aralığı 18 ile 94 arasında bulundu. Erkek ve kadınların yaş ortalamaları ayrı hesaplandığında (erkek 65,2- kadın 68) arasında sınırdan anlamlı fark saptandı(p=0,05).

Hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde olguların %50,9'unda (n=221) HT, %24,9'unda (n=108) DM, %10,9'unda (n=46) Akciğer Hastalıkları (Astım-KOAH-Bronşektazi), %18,9'unda (n=82) Kalp hastalıkları (KAH-KY), %11,5'unda (n=50) KBH, %9,9'unda (n=43) Maligniteler mevcutken, olguların %29,5'unda (n=128) ek hastalık yoktu.

Tablo 14. Ek hastalıklara göre dağılım

	N	%
HT	221	50,9
DM	108	24,9
Akciğer Hastalıkları	46	10,9
Kalp Hastalıkları	82	18,9
KBH	50	11,5
Maligniteler	43	9,9
Ek hastalık yok	128	29,5

Hipertansif hastaların %29,8 (n=66) ACEi/ARB, %73,3 (n=162) Kalsiyum kanal bloker, %44,7 (n=99) Beta bloker, %7,6 (n=17) Alfa bloker ve %12,2 (n=27) Diüretik kullandığı saptandı. Antihipertansif kullanımı monoterapi ve çoklu tedavi olarak değerlendirildiğinde hipertansif hastaların %54,7'si (n=121) tekli antihipertansif,

%27,1'i (n=60) ikili antihipertansif, %15,8'i (n=35) üçlü antihipertansif, %2,2'si (n=5) dörtlü antihipertansif kullanıgı görüldü.

Tablo 15. Antihipertansif tedaviye göre dağılım

	N	%
ACEi/ARB	66	29,8
Kalsiyum kanal bloker	162	73,3
Beta bloker	99	44,7
Alfa bloker	17	7,6
Diüretik	27	12,2

Tablo 16. Kullanılan antihipertansif ilaç sayısına göre dağılım

	N	%
Tekli antihipertansif kullananlar	121	54,7
İkili antihipertansif kullananlar	60	27,1
Üçlü antihipertansif kullananlar	35	15,8
Dörtlü antihipertansif kullananlar	5	2,2

Çalışmamıza katılan COVID-19 hastalarının kan basıncı ölçümlerinin JNC 7'ye göre sınıflandırılması yapıldığında %29,5'u Normal, %19,6 Pre-hipertansif, %35,3 Evre-1 HT, %15,7 Evre-2 HT olduğu görüldü.

Tablo 17. Kan basıncı ölçümlerinin JNC 7'ye göre sınıflandırılma bulguları

Kan basıncı	N	%
Normal	128	29,5
Pre-hipertansif	85	19,6
Evre-1 HT	153	35,3
Evre-2 HT	68	15,7

Çalışmamıza katılan hastaların vital bulguları ve leboratuvar değerleri tablo-18’de belirtilmiştir.

Tablo 18. Çalışma grubunun vital bulguları ve laboratuvar değerleri

	Ortalama ± standart sapma/ Ortanca (min-max)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	133±21,4
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	77(54-134)
Nabız	81±12,2
Vücut ısı (°C)	36,6±0,6
Solunum sayısı	21±3,9
Saturasyon	89,6±5
Hemoglobin(g/dl)	11,9±2,3
Platelet(10e3/Ul)	238±109
Lökosit(10e3/Ul)	9,6(0,7-61)
Glukoz(mg/dL)	158±79,5
Kreatinin(mg/dL)	0,8(0,2-13,5)
Na(mmol/L)	136±4,7
K(mmol/L)	4,2±0,6
Ca(mg/dL)	8,7±0,5
Ürik asit(mg/dL)	5±2,4
Albumin(g/dL)	2,8±0,4
pH	7,41±0,07
pO2(mmHg)	51±22,7
pCO2(mmHg)	36,7±8,9
HCO3(mmol/L)	23,5±3,8
Laktat(mmol/L)	1,9±1

Yaşın mortalite üzerine etkisi değerlendirildiğinde; eksitus olan 224 hastanın yaş ortalamaları 70 ve standart sapması $\pm 12,1$ taburcu olan 210 hastanın yaş ortalamaları 62,4 ve standart sapması $\pm 16,1$ olduğu görüldü, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı($p < 0,001$). Cinsiyetin mortalite üzerine etkisi değerlendirildiğinde; çalışmaya katılan 256 erkek hastanın %54,7'sinin eksitus ve %45,3'nün taburcu, 178 kadın hastanın %47,2'sinin eksitus ve %52,8'nin taburcu olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 19. Yaşın klinik sonuca etkisi

YAŞ	N	Ortalama $\pm$ standart sapma	p
Eksitus	224	70 $\pm$ 12,1	<0,001
Taburcu	210	62,4 $\pm$ 16,1	

Tablo 20. Cinsiyetin klinik sonuca etkisi

CİNSİYET	Eksitus	Taburcu	p
ERKEK	140(%54,7)	116(%45,3)	<0,13
KADIN	84(%47,2)	94(%52,8)	

Ek hastalık varlığıyla mortalite ilişkisine bakıldığında komorbid hastalığı olanların %54,6'sı komorbid hastalığı olmayanların %44,5'i eksitus olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptandı($p = 0,05$).

Tablo 21. Komorbidite varlığı mortalite ilişkisi

Komorbidite	Eksitus	Taburcu	p
Var	167(%54,6)	139(%45,4)	=0,05
Yok	57(%44,5)	71(%55,5)	

Çalışmaya katılan hastalar arasında Hipertansiyon varlığının mortalite üzerine ilişkisi değerlendirildiğinde; hipertansiyonu olan 221 hastanın %56,6'sının (n=125) eksitus ve %43,4'ünün (n=96) taburcu olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p<0,03).

Tablo 22. Hipertansiyon varlığı ile mortalite arasındaki ilişki

Hipertansiyon	Eksitus	Taburcu	p
Var	125(%56,6)	96(%43,4)	<0,03
Yok	99(%46,5)	114(%53,5)	

Hastaların Kan basıncı ölçümlerinin JNC-7'ye göre sınıflandırılması ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde kan basıncı normal hastaların %47,7'si, kan basıncı pre-hipertansif olan hastaların %44,7'si, kan basıncı Evre-1 olan hastaların %56,9'u ve kan basıncı Evre-2 olan hastaların %55,9'u eksitus olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 23. Kan basıncı ölçümlerinin JNC-7'ye göre sınıflandırılması ve mortalite

Hipertansiyon	Eksitus	Taburcu	Toplam	P
Normal	61(%47,7)	67(%52,3)	128	<0,2
Pre-hipertansif	38(%44,7)	47(%55,3)	85	
Evre-1 HT	87(%56,9)	66(%43,1)	153	
Evre-2 HT	38(%55,9)	30(%43,1)	68	

Çalışmamıza katılan hipertansif hastaların kullandığı anti-hipertansifler ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde; ACEi kullanan hastaların %42,4'ü, kullanmayanların %62,6'sı eksitus olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı(p<0,02).

Tablo 24. Anti-hipertansif ilaçların kullanımının mortalite ile ilişkisi

Anti-hipertansifler		Eksitus	Taburcu	P
ACEi	Kullanıyor	28(%42,4)	38(%57,6)	<0,02
	Kullanmıyor	97(%62,6)	58(%37,4)	
KKB	Kullanıyor	90(52,6)	72(%47,4)	<0,3
	Kullanmıyor	35(%59,4)	24(%40,6)	
BB	Kullanıyor	53(%52,6)	46(%47,4)	<0,5
	Kullanmıyor	72(%59,1)	50(%40,9)	
AB	Kullanıyor	5(29,4)	12(70,6)	<0,07
	Kullanmıyor	120(58,9)	84(41,1)	
DİÜRETİK	Kullanıyor	8(%29,6)	19(%70,4)	<0,02
	Kullanmıyor	117(60,4)	77(39,6)	

Hipertansif hastaların antihipertansif ilaç sayısına göre mortalite ilişkisi; tekli antihipertansif kullananların %66,1'i eksitus, ikili antihipertansif kullananların %48,3'ü eksitus, üçlü antihipertansif kullananların %40'ı eksitus ve dördü antihipertansif kullananların %40'ı eksitus olduğu görüldü. Antihipertansif sayısı ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı görüldü($p<0,02$).

Tablo 25. Antihipertansif ilaç sayısına göre mortalite ilişkisi

	Eksitus	Taburcu	p
Tekli antihipertansif kullananlar	80(%66,1)	41(%33,9)	<0,02
İkili antihipertansif kullananlar	29(%48,3)	31(%51,7)	
Üçlü antihipertansif kullananlar	14(%40)	21(%60)	
Dördü antihipertansif kullananlar	2(%40)	3(%60)	

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi boyunca çeşitli komorbiditelerin olması ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişkiler görülmüştür (253). Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, KOAH, kronik böbrek hastalığı ve malignite dahil olmak üzere komorbiditeler, COVID-19'un hastalık şiddetine ve prognostik son noktalarına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (254).

Eşlik eden komorbiditeler ile ilgili Amerika Birleşik Devletleri'nde toplam 12 hastanede yatan COVID-19'lu 5700 hastanın verileri incelenmiş ve en sık eşlik eden komorbiditeler içerisinde %56,6 hipertansiyon; %41,7 ile obezite; %33,8 ile diyabet bulunmuştur (223). İngiltere, İskoçya ve Galler'de toplam 208 hastanede yatmakta olan 20.133 hastanın prospektif kohort çalışmasında, komorbiditelere bakıldığında sırasıyla %30,9 Kronik Kalp Hastalığı, %20,7 ile DM ve %17,7 ile Astım dışı kronik akciğer hastalıkları yer almaktadır (255). Çalışmamızda Dicle Üniversitesi hastanesi yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarının komorbiditeleri göz önüne alındığında en sık görülen komorbidite Hipertansiyon olup görülme sıklıkları sırasıyla %50,9 Hipertansiyon, %24,9 DM, %18,9 Kronik Kalp Hastalıkları, %11,5 Kronik Böbrek Hastalığı, %10,9 Kronik Akciğer Hastalıkları ve %9,9 Maligniteler olarak saptandı. Çalışmamızda komorbidite varlığı ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde komorbiditesi olanların %54,6'sının eksitus olduğu, komorbiditesi olmayanların %44,5'unun eksitus olduğu saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptandı($p=0,05$).

Kan basıncının önemli bir düzenleyicisi olarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), aynı zamanda SARS-CoV'nin bağlanma bölgesiydi ve hipertansiyonu en odaklanılan komorbidite haline getirdi. Wentao Ni ve ark. yaptığı meta-analizde hipertansiyonun daha yüksek hastalık şiddeti oranı ve tüm prognostik sonlanım noktaları ile ilişkili olduğunu buldu (256). Önceden var olan hipertansiyon veya kalp hastalığı ile ciddi COVID-19 sonuçları arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar karışık. Çin'de, Guan ve ark. başvuru sırasında hipertansiyonu olan hastaların, hipertansiyonu olmayanlara göre bileşik ciddi son noktaya (YBÜ kabulü, invaziv ventilasyon veya ölüm) ulaşma olasılığının %58 daha fazla olduğunu bulmuşlardır

(257). Lippi G. ve arkadaşları yayınladıkları makalelerinde COVID-19 hastalarında birlikte bulunan hipertansiyonun, hastalık mortalitesi ve ağırlığında 2.5 kat artışa neden olduğunu göstermişlerdir (253). COVID-19 ve hipertansiyonu olan hastaların olumsuz sonuç riskinin arttığı bildirilmiştir. Chen ve ark. İyileşen hastalara kıyasla ölen hastalarda kronik hipertansiyonun daha sık olduğunu öne sürdü (257). Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan hastaların %56,6'sının, hipertansiyonu olmayan hastaların %46,5'unun öldüğü görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,03$).

Klinik veri eksikliğinden kaynaklanan belirsizlik göz önüne alındığında, COVID-19 pandemisi sırasında RAAS inhibitörlerinin kullanımına karşı hem savunucular hem de karşı çıkanlar var (258). Son zamanlarda ACE2'nin SARS-CoV-2 viral girişi için gerekli olduğu belirlendi. ACE, anjiyotensin I'den anjiyotensin II'yi ürettiğinden, ACE2, anjiyotensin II'yi anjiyotensine indirger, bu da Mas reseptörüne bağlandıktan sonra dengeyi anjiyotensin II ile vazokonstriksiyondan vazodilatasyona kaydırır. Normal şartlar altında, dolaşımdaki çözünür ACE2 seviyeleri düşüktür ve ACE2'nin akciğerlerdeki fonksiyonel rolü nispeten sınırlı görünmektedir, ancak bazı ilaçlar veya klinik durumlarla yukarı regüle edilebilir. Bu, ACEI'lerin ve ARB'lerin COVID-19'un ciddiyetini ve ölüm oranını etkileyebileceği konusunda iki kat endişeye yol açmıştır. Birincisi, ACEI'lerin ACE2'yi doğrudan inhibe edebilmesidir. Bununla birlikte, ACE ve ACE2 arasındaki önemli yapısal homolojiye rağmen, enzim aktif bölgeleri farklıdır. Sonuç olarak, klinik kullanımdaki ACEI'ler, ACE2 fonksiyonlarını doğrudan etkilemez (259). Ek olarak, ACEI'lerin ve ARB'lerin kullanımının ACE2 ekspresyonunu artıracığı ve dolayısıyla hastanın viral konak hücre girişi ve yayılmasına karşı duyarlılığını artıracığı endişesi vardır. Laboratuvar veya klinik çalışmalardan kaynaklanan çelişkili ve sınırlı kanıtlar, ACEI'lere veya ARB'lere yanıt olarak serum veya pulmoner ACE2 düzeylerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir (260). Bununla birlikte, bir ACEI veya ARB, hedef doku yataklarındaki ACE2 seviyelerini veya aktivitesini (veya her ikisini) gerçekten değiştirebilse bile, bunun spike proteinin daha fazla katılımını ve SARS-CoV-2'nin hücre girişini kolaylaştırıp kolaylaştırmadığını gösteren kanıtlar hala eksiktir. Bazı araştırmacılar yüksek ACE2 ekspresyonunun kontaminasyon aşamasında zararlı olabileceğini, buna karşın yüksek

ACE2 ekspresyonunun inflamasyon aşamasında faydalı olabileceğini ve muhtemelen COVID-19'da organ hasarını önleyebileceğini varsaydılar (259).

Ferrario CM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antihipertansif olarak RAAS inhibitörleri (ACEi/ARB) kullanan kişilerde ACE-2'nin doku ekspresyonu ve hücre yüzeyindeki sunumunun artabildiği görülmüştür (261). Bu düşünceyle ACE-2 üzerinden konakçı hücreye bağlanan COVID-19 riskinin, ACEi ve ARB kullanan kişilerde artabileceği düşünülmüş, Vaduganathan ve ark. ile Fang L. ve ark. yaptığı çalışmalarda, bu ajanların yerine RAAS üzerinden etki göstermeyen antihipertansiflerin kullanılmasının daha güvenilir olacağı ileri sürülmüştür (262). Buna karşılık Liu L ve ark. ARB ile He X ve ark. ise ACEi ile yaptıkları çalışmalarda, akut akciğer hasarı olan hayvan modellerinde ACE-2'nin akciğer hasarına karşı koruyucu olduğu ve RAAS blokajının akciğer hasarını azaltabileceği görülmüştür (263,264).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEi'ler) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerlerinin (ARB'ler) kullanılması, hipertansiyonu olan COVID-19 hastalarının sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunabilir (265). Çin'de yapılan bir çalışmada hipertansiyonlu hastalarda, antihipertansif tedavi almayanların, antihipertansif tedavi görenlere göre önemli ölçüde daha yüksek mortalite oranı bulunmuş. Aynı çalışmada, RAAS inhibitörleri olmayanlarla karşılaştırıldığında, RAAS inhibitörlerinin, kullanılan modelden bağımsız olarak daha düşük ölüm riskiyle ($p=0.02$) ilişkili olduğu bulundu. Hipertansiyon öyküsü olan ancak antihipertansif tedavi almayan hastalar, antihipertansif tedavi alanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek mortalite riski ile ilişkilendirildi ve göreceli ölüm oranları, COVID-19'un şiddeti ve ventilasyon yüzdeleri, RAAS inhibitörleri ve RAAS olmayan inhibitörlerle tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Bununla birlikte, meta-analizde, RAAS inhibitörleri daha düşük bir ölüm riski ile ilişkili olma eğilimindeydi (259).

Çin Shenzhen'de yapılan bir çalışmada ise COVID-19 tanılı hipertansiyon hastaları, ACEi/ARB kullanan ve ACEi/ARB kullanmayan olarak ikiye bölünmüştür. İki grup arasında ACEi/ARB kullanan kişilerin, kullanmayanlara göre hastalığı hafif ve orta derecede geçirme oranları daha yüksek bulunmuştur (266). Bizim çalışmamızda ACEi/ARB kullanan hipertansif hastalarla diğer antihipertansifleri

kullanan hastalar karşılaştırıldığında ACEi/ARB kullanan kişilerin %42,4'sının öldüğü, %57,6'sının taburcu olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,02$).

Tüm bunların değerlendirilmesi sonucunda RAAS blokajı yapılan kişilerde COVID-19 riskinin arttığını destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığından Amerikan Kalp Derneği (AHA), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Japon Dolaşım Derneği ve Japon Hipertansiyon Derneği ACEi'leri ve ARB'lerin kullanımının devam edilmesini uygun görmektedir (267).

Çalışmamızda diğer çalışmalarda yer almayan; antihipertansif tedavinin monoterapi ve çoklu tedavi şeklinde kullanımının COVID-19 hastalarındaki mortaliteye etkisini inceledik. Çoklu tedavi alanların monoterapi alanlara göre ölüm oranının daha düşük olduğu tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,03$). Çoklu tedavinin kan basıncı regülasyonunu daha iyi sağladığı ve çoklu tedavide yer alan ilaçların çoğunda kalp yetmezliğinde mortaliteyi düşürecek ilaçların da yer aldığı düşünüldüğünde çoklu tedavide ölüm oranlarının daha düşük olması beklenen bir durumdu.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 434 hastanın komorbidite varlığını ve buna göre mortalite ilişkisini değerlendirdik. Hastalarda en sık komorbiditenin %50,9 ile Hipertansiyon ve sonrasında sırasıyla %24,9 DM, %18,9 Kronik Kalp Hastalıkları, %11,5 Kronik Böbrek Hastalığı, %10,9 Kronik Akciğer Hastalıkları ve %9,9 Maligniteler olduğunu tespit ettik. COVID-19 hastalarında Hipertansiyon varlığıyla mortalite ilişkisini değerlendirdiğimizde diğer komorbid hastalıklara göre anlamlı derecede fark saptandı. Hipertansiyonu olan hastaların %56,6'sının öldüğü görüldü. ACEi/ARB kullanımıyla mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. ACEi/ARB kullananların %42,4'ünün öldüğü görüldü.

COVID-19 hastalarında komorbidite varlığı mortalite açısından en önemli faktörlerin başında gelir. Hipertansiyon COVID-19 hastalarında en yaygın komorbiditelerden birini temsil etmektedir. COVID-19 hastalarında, hipertansiyon eşlik ettiğinde daha yüksek ölüm oranı görülmektedir.

RAAS inhibitörlerine sahip hastalar, çalışmamızda daha yüksek bir mortalite riskine maruz kalmamıştır ve RAAS inhibitörlerinin kullanımının daha düşük mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda RAAS inhibitörlerine devam etmek için belirgin bir ek risk olmadığı düşünülmelidir.

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde COVID-19 hastalarında kan basıncının regülasyonunun sağlanması ve antihipertansif tedavinin sürekliliği ve yeterliliği konusunda gerekli özenin gösterilmesini önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Polonikov AV, Vialykh EK, Churnosov MI, Illig T, Freidin MB, Vasil'eva OV, et al. The C718T polymorphism in the 3'-untranslated region of glutathione peroxidase-4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2012 May;35(5):507–12.
2. Racial/Ethnic Disparities in the Awareness, Treatment, and Control of Hypertension — United States, 2003–2010 [Internet]. [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6218a2.htm>
3. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
5. HOME [Internet]. [cited 2022 Jan 4]. Available from: https://w1.buysub.com/pubs/AD/PM1/diabetes_pro_join_us_intro_v2.jsp?cds_mag_code=PM1&cds_page_id=237788&cds_response_key=I0BSS1&gclid=Cj0KCQiA_c-OBhDFARIsAIFg3ewYG4C4ri1lpUedL1nPh9b4vHUv4NK4kCtqDnXiz6hTnsqV5aDrCusaAtrcEALw_wcB
6. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *The American journal of medicine.* 1972;52(5):570-83. Epub 1972/05/01.
7. Karakoç EV, Ömer Z, Can H. Birinci basamakta hipertansiyona yaklaşım Approach to hypertension in primary care. :6.
8. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. :33.
9. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet.* 2002 Dec;360(9349):1903–13.
10. WHO_DCO_WHD_2013.2_eng;jsessionid=124507C947F0A73A6A76BF3B1E2EBEB4.pdf.
11. Narkiewicz K, Redon J. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. :72.
12. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *The Lancet.* 2017 Jan;389(10064):37–55.

13. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*. 2016 Jun;34(6):1208–17.
14. Ünal DB. TÜRKİYE KRONİK HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ SIKLIĞI ÇALIŞMASI. :353.
15. TEKHARF-2017.pdf [Internet]. [cited 2022 Jan 7]. Available from: <https://file.tkd.org.tr/PDFs/TEKHARF-2017.pdf>
16. Brown T, Summerbell C. Systematic review of school-based interventions that focus on changing dietary intake and physical activity levels to prevent childhood obesity: an update to the obesity guidance produced by the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Obes Rev*. 2009 Jan;10(1):110–41.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560–72.
18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
19. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 [cited 2022 Jan 9]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>
20. Nandhini S. Essential hypertension-a review article. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2014; 6(9): 305-307.
21. TEMD(Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190527160350-2019tbl_kilavuz64f1da66bf.pdf.
22. Goldman L, Schaffer AI. Arteriyel Hipertansiyon, Patobiyoloji. *Goldman's Cecil Medicine*. 24.baskı, 1.cilt, Serhat Ü (çeviren). Güneş Tıp Kitabevleri, 2015: 373-375. In: *Goldman's Cecil Medicine*.
23. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, et al. Turkish Hypertension Consensus Report. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015 Jun;43(4):402–9.
24. Cramer J. Medicine partnerships. *Heart*. 2003 May 1;89(90002):19ii–21.
25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. *J Hypertens*.

26. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev.* 1992 Jan;72(1):231–300.
27. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell.* 2001 Feb 23;104(4):545–56.
28. Gök H. Klinik kardiyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996.
29. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens.* 1996 Dec;14(5):S159-165.
30. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth edition. Saunders, chapter 45-6,2011.
31. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1997 Nov;30(5):1144–9.
32. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol.* 2000 Jun;32(6):865–79.
33. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet Lond Engl.* 1997 Mar 22;349(9055):837–42.
34. Öksüz E. Hipertansiyonda klinik değerlendirme ve ilaç dışı tedavi. *Sted.* 2004;13(3):99-104.
35. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2000 Oct;10(5):287–94.
36. He FJ, Brinsden HC, MacGregor GA. Salt reduction in the United Kingdom: a successful experiment in public health. *J Hum Hypertens.* 2014 Jun;28(6):345–52.
37. White M, Fournay A, Mikes E, Leenen FH. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the alpha1-agonist phenylephrine in humans. *Am J Hypertens.* 1999 Feb;12(2 Pt 1):151–8.
38. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ.* 2001 Mar 3;322(7285):531–6.
39. Reaven GM. Insulin and Hypertension. *Clin Exp Hypertens A.* 1990 Jan;12(5):803–16.
40. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest.* 1975 Apr;55(4):845–55.
41. Baum M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest.* 1987 Apr;79(4):1104–9.

42. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006 Feb;47(2):155–61.
43. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu [Internet]. Available from: <https://tkd.org.tr/kilavuz/k03.htm>
44. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ*. 2001 Apr 21;322(7292):981–5.
45. Kaplan NM, Victor RG, Kaplan NM. N. K. Measurement of blood pressure. In: Wilkins Wa, editor. *Clinical Hypertension*. 7th ed. USA 1998. p. 181-248. 10th ed. Philadelphia: Wollters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 469 p.
46. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Ülver D, Abacı A, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu, 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(6):535-546. 2019;
47. Feldman RD, Campbell N, Larochelle P, Bolli P, Burgess ED, Carruthers SG, et al. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. *CMAJ Can Med Assoc J*. 1999 Dec 14;161(12):S1–17.
48. UK, National Guideline Centre. Hypertension in Adults: Diagnosis and Management. 2019.
49. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1777–83.
50. di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1983 Apr;5(2):264–9.
51. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008 Jan;51(1):55–61.
52. Lee DH, Riquier ADM, Yang LE, Leong PKK, Maunsbach AB, McDonough AA. Acute hypertension provokes acute trafficking of distal tubule Na-Cl cotransporter (NCC) to subapical cytoplasmic vesicles. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2009 Apr;296(4):F810–8.
53. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*. 2005 Apr;85(2):679–715.
54. Nogueira EF, Bollag WB, Rainey WE. Angiotensin II Regulation of Adrenocortical Gene Transcription. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Apr 29;302(2):230–6.
55. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Dericü Ü, Abacı A, et al. [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyol Dernegi Arsivi Türk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. 2019 Sep;47(6):535–46.

56. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159–219.
57. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1998 May;31(5):1185–9.
58. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999 Feb;17(2):151–83.
59. Yamashita S. [White-coat hypertension]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. 2014 Aug;72(8):1410–4.
60. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2006 May;47(5):846–53.
61. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 1989 Oct;2(5):358–67.
62. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).
63. Zungur, M., & Yıldız, A. (2004). Hipertansif Hastaya Yaklaşım. *Sürekli tıp eğitimi dergisi*, 13(8), 297–304.
64. Thomas G., et al. Blood pressure measurement in the diagnosis and management of hypertension in adults - UpToDate.
65. Beevers G. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001 Apr 14;322(7291):912–6.
66. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th Edt., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015.
67. Acar RD. 2018 Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2018;46(Supp. 1):1-44 doi: 10.5543/tkda.2018.37913.
68. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Apr 3;346:f1325.
69. Basile Jan, Bloch M.J. Overview of hypertension in adults. 2020; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in->

adults?search=hypertension&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H18.

70. Karanja N, Erlinger TP, Pao-Hwa L, Miller ER, Bray GA. The DASH diet for high blood pressure: from clinical trial to dinner table. *Cleve Clin J Med*. 2004 Sep;71(9):745–53.
71. Williams B. Drug treatment of hypertension. *BMJ*. 2003 Jan 11;326(7380):61–2.
72. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet Lond Engl*. 2000 Dec 9;356(9246):1955–64.
73. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2014 Jan;16(1):14–26.
74. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Zanchetti A, Mancia G. Age and target organ damage in essential hypertension: role of the metabolic syndrome. *American Journal of Hypertension* 2007; 20(3): 296-303.
75. Blowey DL. Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2016 Dec;31(12):2223–33.
76. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
77. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Mar;15(4):527–47.
78. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2001 Mar;14(3):241–7.
79. Zoghi M, Nalbantgil İ. Hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2002; 2: 142-147.
80. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet Lond Engl*. 2000 Feb 19;355(9204):637–45.
81. Grossman E, Peleg E, Carroll J, Sharniss A, Rosenthal T. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994 Dec;7(12):1041–4.
82. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547–59.

83. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507–20.
84. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018 Jun;71(6):1269–324.
85. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017 Nov;35(11):2150–60.
86. Cramer J. Medicine partnerships. *Heart*. 2003 May;89(Suppl 2):ii19–21.
87. Hacıhasanoğlu R. Hipertansiyonda tedaviye uyumu etkileyen faktörler. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2009; 8(2):167-72.
88. Odusola AO, Hendriks M, Schultsz C, Bolarinwa OA, Akande T, Osibogun A, et al. Perceptions of inhibitors and facilitators for adhering to hypertension treatment among insured patients in rural Nigeria: a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 2014 Dec 10;14:624.
89. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
90. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
91. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>.
92. Asghari A, Naseri M, Safari H, Saboory E, Parsamanesh N. The novel insight of SARS-CoV-2 molecular biology and pathogenesis and therapeutic options. *DNA Cell Biol*. 2020;39:1741-1753.
93. Zhu N, Zhang D, Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England J Med*. 2019;2020.
94. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:729-734.
95. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

96. Fahmi M, Kubota Y, Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infect Genet Evol.* 2020;104272.
97. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, genetics and. Evolution.* 2020;79:104212.
98. Phan M, Tue N, Anh P, Baker S, Kellam P, Cotten M. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. *Virus Evol.* 2018 Dec 15;4.
99. Abduljalil JM, Abduljalil BM. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. *New Microbes New Infect.* 2020 May;35:100672.
100. Parsamanesh N, Pezeshgi A, Hemmati M, Jameshorani M, Saboory E. Neurological manifestations of coronavirus infections: role of angiotensin-converting enzyme 2 in COVID-19. *Int J Neurosci.* 2021 Jan 14;1–8.
101. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep.* 2020 Jun;19:100682.
102. Mu J, Xu J, Zhang L, Shu T, Wu D, Huang M, et al. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. *Sci China Life Sci.* 2020 Sep;63(9):1413–6.
103. Astuti I, Ysrafil null. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Aug;14(4):407–12.
104. Voß D, Pfefferle S, Drosten C, Stevermann L, Traggiai E, Lanzavecchia A, et al. Studies on membrane topology, N-glycosylation and functionality of SARS-CoV membrane protein. *Virology.* 2009 Jun 18;6(1):79.
105. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165878.
106. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270–3.
107. Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1228–38.
108. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020 Mar 17;94(7):e00127-20.

109. Chu DKW, Hui KPY, Perera RAPM, Miguel E, Niemeyer D, Zhao J, et al. MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Mar 20;115(12):3144–9.
110. Devaux CA, Rolain J-M, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2020 Jun;53(3):425–35.
111. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):450–2.
112. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol*. 2020 Jul;73(7):366–9.
113. Malik YS, Kumar N, Sircar S, Kaushik R, Bhat S, Dhama K, et al. Coronavirus Disease Pandemic (COVID-19): Challenges and a Global Perspective. *Pathog Basel Switz*. 2020 Jun 28;9(7):E519.
114. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1518–24.
115. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2020 Jul;43(7):648–54.
116. Voto C, Berkner P, Brenner C. Overview of the Pathogenesis and Treatment of SARS-CoV-2 for Clinicians: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2020 Sep 10;12(9):e10357.
117. Ashour HM, Elkhatab WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathog Basel Switz*. 2020 Mar 4;9(3):E186.
118. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*. 2020 Aug;58:102887.
119. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May 26;117(21):11727–34.
120. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol*. 2012 Jun;2(3):264–75.
121. “Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update” (PDF). European Centre for Disease Prevention and Control. 14 February 2020. Retrieved 8 March 2020.
122. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):760–2.

123. Sun J, He W-T, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med*. 2020 May;26(5):483–95.
124. Maxmen A. WHO report into COVID pandemic origins zeroes in on animal markets, not labs. *Nature*. 2021 Mar 30;592(7853):173–4.
125. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141–54.
126. Wuhan seafood market may not be source of novel virus spreading globally [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: <https://www.science.org/content/article/wuhan-seafood-market-may-not-be-source-novel-virus-spreading-globally>
127. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet Lond Engl*. 2020 Feb 15;395(10223):470–3.
128. China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17 [Internet]. *South China Morning Post*. 2020 [cited 2022 Jan 29]. Available from: <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>
129. “China: age distribution of novel coronavirus patients 2020”. *Statista*. Retrieved 11 April 2020.
130. Scott D (23 March 2020). “The Covid-19 risks for different age groups, explained”. *Vox*. Retrieved 12 April 2020.
131. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug;20(8):911–9.
132. Padilla T (24 February 2021). “No one is safe unless everyone is safe”. *BusinessWorld*. Retrieved 24 February 2021.
133. Novel Coronavirus(2019-nCoV): Situation Report – 10" (PDF). *World Health Organization (WHO)*. 30 January 2020. Retrieved 14 October 2020.
134. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
135. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report – 51" (PDF). *World Health Organization (WHO)*. 11 March 2020. Retrieved 14 October 2020.
136. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

137. Online CS e R. Coronavirus, primi due casi in Italia: sono due turisti cinesi [Internet]. Corriere della Sera. 2020 [cited 2022 Jan 29]. Available from: https://www.corriere.it/cronache/20_gennaio_30/coronavirus-italia-corona-9d6dc436-4343-11ea-bdc8-faf1f56f19b7.shtml
138. Jr DGM. The U.S. Now Leads the World in Confirmed Coronavirus Cases. The New York Times [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2022 Jan 29]; Available from: <https://www.nytimes.com/2020/03/26/health/usa-coronavirus-cases.html>
139. COVID-19-Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [Internet]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>
140. New COVID strain: What to know about B117 variant in Texas, Florida [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: <https://www.usatoday.com/story/news/health/2021/01/02/new-covid-strain-b-117-explained/4112125001/>
141. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology.
142. Callaway E. Delta coronavirus variant: scientists brace for impact. Nature. 2021 Jun 22;595(7865):17–8.
143. Omicron Variant That May Resist Vaccines Found in All U.S. States [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: <https://www.newsweek.com/omicron-variant-that-may-resist-vaccines-found-all-us-states-1656826>
144. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. The Lancet. 2021 Dec 11;398(10317):2126–8.
145. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. [cited 2022 Jan 29]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
146. Times TNY. Coronavirus Death Toll Climbs in China, and a Lockdown Widens. The New York Times [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2022 Jan 30]; Available from: <https://www.nytimes.com/2020/01/23/world/asia/china-coronavirus.html>
147. Tracking covid-19 excess deaths across countries | The Economist [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.economist.com/graphic-detail/coronavirus-excess-deaths-tracker>
148. IHME | COVID-19 Projections [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://covid19.healthdata.org/>
149. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020 May 1;109:102433.
150. CDC. COVID-19 and Your Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

151. Yanez ND, Weiss NS, Romand J-A, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*. 2020 Nov 19;20(1):1742.
152. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021 Jan;174(1):69–79.
153. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=koronavir%C3%BCs%202019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3784053209
154. Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D, International Hospital and Community Epidemiology Group. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Dec 6;73(11):e3981–2.
155. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 2020 Jul 13;
156. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 3;71(9):2311–3.
157. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1628–31.
158. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med*. 2020 Dec 1;180(12):1665–71.
159. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 May;26(5):672–5.
160. COVID-19 Safety Information Ideas [Internet]. Available from: <https://reallycorrect.com/ReallyCorrectWp1/covid-19-safety-information-ideas/>
161. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
162. Wear masks in public says WHO, in update of COVID-19 advice. Reuters [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2022 Jan 30]; Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-who-masks-idUSKBN23C27Y>
163. Recommendation regarding the use of cloth face coverings, especially in areas of significant community-based transmission [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/86440>
164. Using face masks in the community ECDC. 8 April 2020. :6.

165. Greenhalgh T, Schmid MB, Czypionka T, Bassler D, Gruer L. Face masks for the public during the covid-19 crisis. *BMJ*. 2020 Apr 9;369:m1435.
166. Using Personal Protective Equipment (PPE)". U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 11 June 2020. Retrieved 4 July 2020.
167. How to avoid catching and spreading coronavirus (COVID-19) [Internet]. nhs.uk. 2021 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/how-to-avoid-catching-and-spreading-coronavirus-covid-19/>
168. Advice for the public on COVID-19 – World Health Organization [Internet]. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
169. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 8;4:CD013574.
170. Li Y-D, Chi W-Y, Su J-H, Ferrall L, Hung C-F, Wu T-C. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020 Dec 20;27(1):104.
171. Subbarao K. The success of SARS-CoV-2 vaccines and challenges ahead. *Cell Host Microbe*. 2021 Jul 14;29(7):1111–23.
172. Vergano D. COVID-19 Vaccines Work Way Better Than We Had Ever Expected. Scientists Are Still Figuring Out Why. [Internet]. BuzzFeed News. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.buzzfeednews.com/article/danvergano/mrna-covid-vaccine-success>
173. Mallapaty S, Callaway E, Kozlov M, Ledford H, Pickrell J, Van Noorden R. How COVID vaccines shaped 2021 in eight powerful charts. *Nature*. 2021 Dec 16;600(7890):580–3.
174. WHO ‘backed China’s emergency use’ of experimental Covid-19 vaccines [Internet]. South China Morning Post. 2020 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3103121/coronavirus-who-backed-chinas-emergency-use-experimental>
175. Kramer AE. Russia Is Slow to Administer Virus Vaccine Despite Kremlin’s Approval. *The New York Times* [Internet]. 2020 Sep 19 [cited 2022 Feb 1]; Available from: <https://www.nytimes.com/2020/09/19/world/europe/russia-coronavirus-vaccine.html>
176. Pfizer and BioNTech to Submit Emergency Use Authorization Request Today to the U.S. FDA for COVID-19 Vaccine | Pfizer [Internet]. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-submit-emergency-use-authorization>
177. Pfizer Is First Company to File to FDA For COVID-19 Vaccine Clearance [Internet]. Time. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://time.com/5914139/pfizer-covid-19-vaccine-fda-authorization/>

178. Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine Pfizer/BioNTech (Regulation 174) [Internet]. GOV.UK. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/information-for-healthcare-professionals-on-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>
179. Conditions of Authorisation for COVID-19 Vaccine Pfizer/BioNTech (Regulation 174) [Internet]. GOV.UK. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/conditions-of-authorisation-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>
180. UK medicines regulator gives approval for first UK COVID-19 vaccine [Internet]. GOV.UK. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/uk-medicines-regulator-gives-approval-for-first-uk-covid-19-vaccine>
181. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=koronavir%C3%BCs%202019&topicRef=8298&source=see_link#H2222473005
182. Lt B, E M, L V, T R, H L, U N, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Feb 1];26(50). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34915975/>
183. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
184. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer P-Y, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*. 2020 Oct;22(9):481–8.
185. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 7;7:CD013665.
186. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
187. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372–4.
188. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
189. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E72–8.

190. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J*. 2020 Nov;56(5):2002697.
191. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. 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*. 2021 Mar;159(3):1241–55.
192. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed T-L, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020 Dec;30(12):6485–96.
193. Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, Islam N, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 30;9:CD013639.
194. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul 28;71(15):723–31.
195. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med*. 2020 Sep;59(3):403–8.
196. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):849–50.
197. Bar S, Lecourtois A, Diouf M, Goldberg E, Bourbon C, Arnaud E, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia*. 2020 Dec;75(12):1620–5.
198. COVID-19: Diagnosis - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?sectionName=DIAGNOSTIC%20APPROACH&search=koronavir%C3%BCs%202019&topicRef=8298&anchor=H1282456413&source=see_link#H1282456413
199. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1124–6.
200. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek W-K, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2020 Apr;25(16).
201. Makaronidis J, Mok J, Balogun N, Magee CG, Omar RZ, Carnemolla A, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in people with an acute loss in their sense of smell and/or taste in a community-based population in London, UK: An observational cohort study. *PLoS Med*. 2020 Oct 1;17(10):e1003358.

202. Akinbami LJ, Petersen LR, Sami S, Vuong N, Lukacs SL, Mackey L, et al. Coronavirus Disease 2019 Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Positivity in a Large Survey of First Responders and Healthcare Personnel, May-July 2020. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Aug 2;73(3):e822–5.
203. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Connors EE, Gharpure R, Yin S, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Feb 16;72(4):682–5.
204. Suggested priorities for SARS-CoV-2 (COVID-19) testing - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F127515&topicKey=ID%2F128404&search=koronavir%C3%BCs%202019&source=see_link
205. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
206. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
207. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Feb 7;69(5):140–6.
208. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021 Jan;172:112752.
209. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
210. Joung J, Ladha A, Saito M, Kim N-G, Woolley AE, Segel M, et al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1492–4.
211. Brandsma E, Verhagen HJMP, van de Laar TJW, Claas ECJ, Cornelissen M, van den Akker E. Rapid, sensitive and specific SARS coronavirus-2 detection: a multi-center comparison between standard qRT-PCR and CRISPR based DETECTR. *J Infect Dis*. 2020 Oct 10;jiaa641.
212. Rauch JN, Valois E, Ponce-Rojas JC, Aralis Z, Lach RS, Zappa F, et al. Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening Using Reverse Transcriptase-Quantitative Polymerase Chain Reaction or CRISPR-Based Assays in Asymptomatic College Students. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2037129.
213. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. [cited 2022 Feb 6]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>

214. Hanson KE, Altayar O, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, Loeb M, Patel R, El Alayli A, Sultan S, Falck-Ytter Y, Lavergne V, Mansour R, Morgan RL, Murad MH, Patel P, Bhimraj A, Mustafa RA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 1.0.0. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-antigen-testing>.
215. CDC. Labs [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
216. CDC, CDC. Quarantine & Isolation [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 Feb 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/quarantine-isolation.html>
217. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2020 Sep 12;ciaa1343.
218. Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Decline in SARS-CoV-2 Antibodies After Mild Infection Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network - 12 States, April-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Nov 27;69(47):1762–6.
219. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.
220. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):81–95.
221. Azzolini C, Donati S, Premi E, Baj A, Siracusa C, Genoni A, et al. SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. JAMA Ophthalmol. 2021 Sep 1;139(9):956–63.
222. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):469–73.
223. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052–9.
224. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020 May 22;369:m1966.

225. COVID-19: Cardiac manifestations in adults - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cardiac-manifestations-in-adults?sectionName=SPECTRUM%20OF%20CLINICAL%20PRESENTATIONS&search=koronavir%C3%BCs%202019&topicRef=128323&anchor=H1780220865&source=see_link#H1780220865
226. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?search=koronavir%C3%BCs%202019&topicRef=131224&source=see_link
227. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-clinical-features-and-prognosis-of-the-critically-ill-adult?sectionName=CLINICAL%20FEATURES%20IN%20CRITICALLY%20ILL%20PATIENTS&search=koronavir%C3%BCs%202019&topicRef=128323&anchor=H3449960210&source=see_link#H3449960210
228. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Jul;19(7):877–88.
229. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105951.
230. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11.
231. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
232. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int>
233. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e474–84.
234. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106103.
235. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):441–7.
236. Carrière F, Longhi S, Record M. The endosomal lipid bis(monoacylglycero) phosphate as a potential key player in the mechanism of action of chloroquine against SARS-COV-2 and other enveloped viruses hijacking the endocytic pathway. *Biochimie*. 2020 Dec;179:237–46.

237. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269–71.
238. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Apr;7(4):ofaa105.
239. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105949.
240. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013 Nov 1;100(2):446–54.
241. Sreekanth Reddy O, Lai W-F. Tackling COVID-19 Using Remdesivir and Favipiravir as Therapeutic Options. *ChemBioChem.* 2021;22(6):939–48.
242. Sallard E, Lescure F-X, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104791.
243. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 17;35(6):e79.
244. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787–99.
245. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl.* 2020 Oct 24;396(10259):1345–52.
246. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020 May 15;295(20):6785–97.
247. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020 Apr;93:284–6.
248. Teixeira da Silva JA. Convalescent plasma: A possible treatment of COVID-19 in India. *Med J Armed Forces India.* 2020 Apr;76(2):236–7.
249. Wong SSY, Yuen K-Y. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Sep;62(3):437–41.
250. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May;55(5):105955.

251. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshtyrlajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep*. 2020 Jun;16(3):427–33.
252. Ni L, Zhou L, Zhou M, Zhao J, Wang DW. Combination of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):210–4.
253. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Apr 30;130(4):304–9.
254. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020 Jul 13;12(13):12493–503.
255. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985.
256. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020 Jul 13;24:422.
257. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *The BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091.
258. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005 Aug;11(8):875–9.
259. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2058–66.
260. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653–9.
261. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605–10.
262. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21.
263. He X, Han B, Mura M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents oleic acid-induced severe acute lung injury in rats. *Shock* 2007;28:106–11.
264. Liu L, Qiu H-B, Yang Y, Wang L, Ding H-M, Li H-P. Losartan, an antagonist of AT1 receptor for angiotensin II, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat. *Arch Biochem Biophys*. 2009 Jan 1;481(1):131–6.

265. Mason KE, Maudsley G, McHale P, Pennington A, Day J, Barr B. Age-Adjusted Associations Between Comorbidity and Outcomes of COVID-19: A Review of the Evidence From the Early Stages of the Pandemic. *Front Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 18];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.584182>
266. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):757–60.
267. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, Turana Y, Chia Y, Park S, et al. COVID-19 and hypertension—evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens.* 2020 Jul 9;22(7):1109–19.



ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Diyarbakır’da doğdum. İlk öğrenimimi Yenişehir İlköğretim okulu, orta öğrenimimi Ali Emiri İlköğretim Okulu’nda ve lise öğrenimimi Nevzat Ayaz Anadolu Lisesi’nde 2010 yılında tamamladım. 2010-2014 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde ve 2014-2017 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimimi aldım. Şanlıurfa Siverek Devlet Hastane’sinde yaklaşık 8 ay kadar pratisyen hekim olarak çalıştım. Haziran 2018’den beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.



